DOMENIUL PREZENTEI DEZVĂLUIRI

Prezenta dezvăluire se referă la anticorpi anti-TREM2 și utilizări terapeutice ale unor astfel de anticorpi.

BAZELE PREZENTEI DEZVĂLUIRI

Receptorul de declanșare exprimat pe celulele mieloide-2 (TREM2) este un receptor similar imunoglobulinei care este exprimat, de exemplu, pe celulele liniei mieloide.

Activitatea TREM2 a fost implicată în boli, tulburări și afecțiuni, cum ar fi demența frontotemporală (FTD), boala Alzheimer, boala Parkinson, accidentul vascular/leziunea cerebrală ischemică, scleroza multiplă și boala Nasu-Hakola (Neumann, H și colab., (2007) J Neuroimmunol 184: 92-99; Takahashi, K și colab., (2005) J Exp Med 201: 647-657; Takahashi, K și colab., (2007) PLoS Med 4: e124; și Hsieh, CL și colab., (2009) J Neurochem 109: 1144-1156; Malm, TM și colab, Neurotherapeutics. 18 nov 2014 ; Paloneva, J și colab., (2002) Am J Hum Genet 71: 656-662; și Paloneva, J și colab., (2003) J Exp Med 198: 669-675; Guerreiro, RJ și colab., (2013) JAMA Neurol 70: 78-84; Guerreiro, RJ și colab., (2012) Arch Neurol: 1-7; Guerreiro, R și colab., (2013) N Engl J Med 368: 117-127; Jonsson, T și colab., (2013) N Engl J Med 368: 107-116; și Neumann, H și colab., (2013) N Engl J Med 368: 182-184; și Wang Y, Cell. 2015;160(6):1061-71).

În consecință, este nevoie de anticorpi terapeutici anti-TREM2 pentru a trata boli, tulburări și afecțiuni asociate cu activitatea scăzută a TREM2. WO2017/062672 descrie anticorpul de șoarece anti-TREM2 AL2p, cunoscut de asemenea și ca 9F5 și 9F5a. Alți anticorpi anti-TREM2 sunt descriși în WO2016/023019.

REZUMATUL PREZENTEI DEZVĂLUIRI

Invenția de aici este așa cum este descrisă în revendicări.

Prezenta dezvăluire se referă în general la compoziții care includ anticorpi, *de*

exemplu, anticorpi monoclonali, himerici, umanizați, fragmente de anticorpi, *etc.,* care leagă specific o proteină TREM2, *de exemplu,* un TREM2 de mamifer (de exemplu, orice mamifer non-uman) sau TREM2 uman și la metode de utilizare a unor astfel de compoziții.

Anumite aspecte ale prezentei dezvăluiri se bazează, cel puțin parțial, pe identificarea anticorpilor anti-TREM2 cu afinitate și caracteristici funcționale îmbunătățite. Surprinzător, caracteristicile funcționale ale anticorpilor anti-TREM2 nu au fost previzibile din creșterea afinității. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă atât TREM2 uman, cât și de maimuță cynomolgus cu o afinitate care este de cel puțin aproximativ 1 dată mai mare decât un anticorp anti-TREM2 selectat dintre anticorpul anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56 (de exemplu, anticorp AL2p-h50); un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103 (de exemplu, anticorp AL2p-h77); și un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120 (de exemplu, anticorp AL2). Unii dintre anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la celulele imune umane primare cu o afinitate care este de cel puțin aproximativ 10 ori mai ridicată decât cea a unui anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. Unii dintre anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire grupează și activează semnalizarea TREM2 într-o cantitate care este cel puțin aproximativ 1-dată mai mare decât cea a unui anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2

care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. Unii dintre anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cresc supraviețuirea celulei imune *in vitro* într-o măsură care este mai mare decât un anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot avea de asemenea timpi de înjumătățire *in vivo* îmbunătățiți. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot scădea de asemenea nivelurile plasmatice ale TREM2 solubil *in vivo.* În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot scădea de asemenea TREM2 solubil. În unele variante de realizare, TREM2-ul solubil este scăzut aproximativ cu oricare dintre 10, 20, 30, 40, 50 sau 60%.

Conform cu un prim aspect al invenției, este furnizat un anticorp care se leagă la o proteină TREM2, în care anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, în care (a) regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64; și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108; sau (b) regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59; și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 112.

În unele variante de realizare: (a) regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64; și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108; sau (b) regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59; și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 112. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 146-156. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 146. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 147. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 148. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 149. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 150. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 151. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 152. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 153. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 154. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 155. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 156. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 198-205; și/sau un lanț ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 214-215. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 198 și 199; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 214. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 200 și 201; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 214. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din

grupul care constă din SECV ID NR: 202 și 203; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 215. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 204 și 205; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 215.

Alte aspecte din prezenta dezvăluire se referă la un anticorp care se leagă la o proteină TREM2, în care anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 198-205; și/sau un lanț ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 214-215. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 198 și 199; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 214. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 200 și 201; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 214. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 202 și 203; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 215. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde un lanț greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 204 și 205; și un lanț ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 215.

În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul este din clasa IgG, clasa IgM, sau clasa IgA . În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul este din clasa IgG și are un izotip IgG1, IgG2, IgG3, sau IgG4. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul cuprinde una sau mai multe substituții de aminoacizi în regiunea Fc la o poziție a unui reziduu selectat din grupul care constă din: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, și oricare combinație a acestora, în care numerotarea reziduurilor este conform cu numerotarea EU sau Kabat. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente: (a) regiunea

Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, L234A, L235A, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (b) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (c) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și K322A, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (d) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, A330S, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (e) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, A330S, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (f) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și A330S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (g) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (h) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile S267E și L328F, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (i) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în poziția C127S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (j) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E345R, E430G și S440Y, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; sau (k) regiunea Fc cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 146-156. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și K322A, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, A330S, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 146. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 147. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 148. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 149. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 150. În unele variante de realizare, regiunea

Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 151. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 152. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 153. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 154. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 155. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 156.

În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, proteina TREM2 este o proteină umană. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, proteina TREM2 este o proteină de tip sălbatic. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, proteina TREM2 este o variantă care apare natural. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul este un fragment de anticorp care se leagă la una sau mai multe proteine umane selectate din grupul care constă din TREM2 uman, o variantă care apare natural a TREM2 uman, și o variantă de boală a TREM2 uman, și opțional în care fragmentul de anticorp este reticulat la un al doilea fragment de anticorp care se leagă la una sau mai multe proteine umane selectate din grupul care constă din TREM2 uman, o variantă care apare natural a TREM2 uman, și o variantă de boală a TREM2 uman. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, fragmentul este un fragment Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv sau scFv. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul este un anticorp monoclonal. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul este un anticorp umanizat.

În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul este un anticorp bispecific care recunoaște un prim antigen și un al doilea antigen, în care primul antigen este TREM2 uman sau o variantă care apare natural a acestuia, și al doilea antigen este : (a) un antigen care facilitează transportul prin bariera hematoencefalică; (b) un antigen care facilitează transportul prin bariera hematoencefalică selectat din grupul care constă din receptor de

transferină (TR), receptor de insulină (HIR), receptor al factorului de creștere asemănător insulinei (IGFR), proteine înrudite cu receptorul de lipoproteină de joasă densitate 1 și 2 (LPR-1 și 2), receptor al toxinei difterice, CRM197, un anticorp lamă cu un singur domeniu, TMEM 30(A), un domeniu de transducție a proteinei, TAT, Syn-B, penetratină, o peptidă poli-arginină, o angiopeptidă, și ANG1005; (c) un agent cauzator al unei boli selectat din grupul care constă din peptide sau proteine care cauzează boli sau acizi nucleici care cauzează boli, în care acizii nucleici care cauzează boli sunt ARN cu expansiune repetată GGCCCC (G2C4) antisens, proteinele care cauzează boli sunt selectate din grupul constând din beta-amiloid, beta-amiloid oligomer, plăci de beta-amiloid, proteina precursoare de amiloid sau fragmente ale acestora, Tau, IAPP, alfa-sinucleină, TDP-43, proteina FUS, C9orf72 (cadrul de citire deschis 72 al cromozomului 9), proteina c9RAN, proteina prion, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superoxid dismutaza, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, corp Lewy, factor natriuretic atrial, polipeptida amiloidă insulă, insulina, apolipoproteina AI, amiloid seric A, medina, prolactina, transtiretina, lizozima, beta 2 microglobulina, gelsolina, keratoepitelina, cistatina, lanțul ușor al immunoglobulinei AL, proteina S-IBM, produse de translație non-ATG (RAN) asociate cu repetarea, peptide cu repetare a DiPeptidei (DPR), peptide cu repetare a glicin-alaninei (GA), peptide cu repetare a glicin-prolinei (GP), peptide cu repetare a glicin-argininei (GR), peptide cu repetare a prolin-alaninei (PA), ubiquitina, și peptide cu repetare a prolin-argininei (PR); (d) liganzi și/sau proteine exprimate pe celule imune, în care liganzii și/sau proteinele sunt selectate din grupul care constă din CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, și fosfatidilserină; și (e) o proteină, lipidă, polizaharidă, sau glicolipidă exprimată pe una sa mai multe celule tumorale. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul se leagă specific la ambii TREM2 uman și TREM2 de maimuță cynomolgus. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul are o constantă de disociere (K_D) pentru TREM2 uman și/sau TREM2 de maimuță cynomolgus care este cel puțin 1-dată mai scăzută decât a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; sau cel puțin 1-dată mai scăzut decât a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune

variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul are o constantă de disociere (K_D) pentru TREM2 uman care variază de la aproximativ 9 μM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM, în care K_D este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul are o constantă de disociere (K_D) pentru TREM2 de maimuță cynomolgus care variază de la 50 nM la 100 pM, sau mai puțin de 100 pM, în care K_D este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul se leagă la celule imune umane primare cu o afinitate care este de cel puțin 10 ori mai ridicată decât cea a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; sau de cel puțin 10 ori mai ridicată decât a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul se grupează și activează semnalizarea TREM2 într-un cuantum care este de cel puțin 1-dată mai mare decât cel al unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; sau cel puțin 1-dată mai mare decât a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul mărește supraviețuirea celulei imune *in vitro* într-o măsură care este mai mare decât a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; sau care este mai mare decât a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a

lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul are un timp de înjumătățire *in vivo* care este mai scăzut decât a unui anticorp IgG1 martor uman. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul scade nivelurile plasmatice de TREM2 solubil *in vivo* într-o măsură care este cel puțin 25% mai mare decât cea a unui anticorp IgG1 martor uman. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul scade nivelurile plasmatice de TREM2 solubil *in vivo* prin blocarea clivajului, prin inhibarea uneia sau mai multor metaloproteaze, și/sau prin inducerea internalizării. În unele variante de realizare, TREM2 solubil este scăzut cu aproximativ oricare dintre 10, 20, 30, 40, sau 50%. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul concurează cu unul sau mai mulți dintre anticorpii selectați din grupul care constă din AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, AL2p-h90, și oricare combinație a acestora pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul leagă în esență același epitop de TREM2 ca un anticorp selectat din grupul care constă din: AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-

61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul se leagă la unul sau mai mulți aminoacizi din interiorul reziduurilor de aminoacizi 149-157 ale SECV ID NR: 1. În unele variante de realizare care pot fi combinate cu oricare dintre variantele de realizare precedente, anticorpul se leagă la unul sau mai multe reziduuri de aminoacizi selectate din grupul care constă din E151, D152, și E156 ale SECV ID NR: 1.

Conform cu un al doilea aspect al invenției, este furnizat un acid nucleic izolat care cuprinde o secvență de acid nucleic care codifică anticorpul din oricare dintre variantele de realizare precedente. Conform cu un al treilea aspect al invenției, este furnizat a vector care cuprinde acidul nucleic din oricare dintre variantele de realizare precedente. Conform cu un al patrulea aspect al invenției, este furnizată o celulă gazdă izolată care cuprinde vectorul din oricare dintre variantele de realizare precedente. Conform cu un al cincilea aspect al invenției, este furnizată o metodă de producere a unui anticorp care se leagă la TREM2, care cuprinde cultivarea celulei din oricare dintre variantele de realizare precedente astfel încât este produs anticorpul. În unele variante de realizare, metoda cuprinde în plus recuperarea anticorpului produs de celulă. Conform cu un al șaselea aspect al invenției, este furnizat un anticorp izolat care se leagă la TREM2 produs prin metoda din oricare dintre variantele de realizare precedente. Conform cu un al șaptelea aspect al invenției, este furnizată o compoziție farmaceutică care cuprinde anticorpul din oricare dintre variantele de realizare precedente și un purtător acceptabil farmaceutic.

Conform cu un al optulea aspect al invenției, este furnizat un anticorp pentru utilizarea într-o metodă de prevenire, reducere a riscului, sau tratare a unui individ care are o boală, tulburare sau leziune selectată din grupul care constă din demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, deficit cognitiv, pierdere de memorie, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, scleroză multiplă, colită cronică, colită ulcerativă, și cancer, care cuprinde administrarea la un individ care necesită aceasta a unei cantități terapeutice eficiente din anticorpul din variantele de

realizare precedente. În unele variante de realizare, boala, tulburarea sau leziunea este boală Alzheimer.

În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune Fc, în care anticorpul cuprinde o substituție a unui aminoacid în poziția E430G și una sau mai multe substituții de aminoacizi în regiunea Fc la o poziție a unui reziduu selectat din grupul care constă din: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, și oricare combinație a acestora, în care numerotarea reziduurilor este conform cu numerotarea EU sau Kabat. În unele variante de realizare: (a) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, L234A, L235A, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (b) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (c) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și K322A, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (d) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, A330S, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (e) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, A330S, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (f) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și A330S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (g) regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU ; (h) regiunea Fc cuprinde o secvență de aminoacizi selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 146-156. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, L234A, L235A, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și K322A, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, A330S, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o

substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, A330S, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și A330S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și P331S, în care numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc crește gruparea fără a activa complementul în comparație cu un anticorp corespunzător care cuprinde o regiune Fc care nu cuprinde substituțiile de aminoacizi. În unele variante de realizare, anticorpul induce una sau mai multe activități ale unei ținte legate specific de anticorp. În unele variante de realizare, anticorpul se leagă la TREM2. Orice referire în descriere la metode de tratament se referă la compușii, compozițiile farmaceutice și medicamentele conform prezentei invenții pentru utilizarea într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic).

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1A prezintă o activitate agonistică crescută a anticorpilor anti-TREM2 varianta Fc. Activitatea luciferazei după 6 ore de cultură cu variante Fc ale unui anticorp anti-TREM2. **FIG. 1B** arată activitatea agonistă crescută a anticorpilor anti-TREM2 varianta Fc. Activitatea luciferazei după 6 ore de co-cultură a anticorpilor varianta Fc cu celule reporter BWZ și celule THP-1 în raport de 1:1. **FIG. 2A** prezintă depunerea C3b indusă de anticorpii anti-TREM2 varianta Fc. Multiplul modificării depunerii C3b pe linia celulară HEK care exprimă TREM2 prin variante AL2p Fc față de anticorpul martor de izotip IgG1 uman la 10 µg/mL. **FIG. 2B** prezintă depunerea C3b indusă de anticorpii anti-TREM2 varianta Fc. Multiplul modificării depunerii de C3b de către variantele maturizate cu afinitatea AL2p cu mutațiile Fc listate față de varianta lor Fc IgG1 parentală. **FIG. 3A** prezintă activitate crescută a anticorpilor anti-TREM2 solubili. **FIG. 3B** prezintă o activitate crescută a anticorpilor anti-TREM2 legați de plăci. **FIG. 3C** prezintă activitatea de reporter a anticorpilor anti-TREM2 maturați ca afinitate legați la placă la 5 µg/ml (bare gri) în comparație cu clone de anticorp umanizat parental Alp2-h50 (h50), anticorp umanizat parental AL2p-77 (h77) și

de anticorp murin parental AL2p (AL2p msIgG1 parental) (bare negre). Clonele în bare gri cu contururi negre reprezintă varianta de anticorp AL2p-h50 care conține diferite substituții de aminoacizi.

FIG. 4A prezintă activitate crescută a anticorpilor anti-TREM2 solubili. **FIG. 4B** prezintă activitatea crescută a anticorpilor anti-TREM2 legați la placă.

FIG. 5A prezintă TREM2-uri secretate în decurs de 48 de ore de către celulele dendritice umane primare de la donatorul 534 la incubarea cu anticorpi anti-TREM2 sau martor. **FIG. 5B** prezintă TREM2-uri secretate în decurs de 48 de ore de către celulele dendritice umane primare de la donatorul 535 la incubarea cu anticorpi anti-TREM2 sau martor.

FIG. 6A arată că nu există nicio modificare a numărului de celule la incubarea celulelor dendritice umane primare ale donatorului 534 cu anticorpi anti-TREM2 sau martor. **FIG.6B** arată că nu există nicio modificare a numărului de celule la incubarea celulelor dendritice umane primare ale donatorului 535 cu anticorpi anti-TREM2 sau martor.

FIG. 7A prezintă TREM2-uri plasmatice ca % din nivelurile inițiale la o singură injecție cu 15 mg/kg de anticorpi TREM2 AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1 sau huIgG1 martor. **FIG. 7B** prezintă TREM2-uri plasmatice ca % din nivelurile inițiale la o singură injecție cu 15 mg/kg de anticorpi TREM2 AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG sau huIgG1 martor. **FIG. 7C** prezintă TREM2-uri plasmatice ca % din nivelurile inițiale la o singură injecție cu 15mg/kg anticorpi TREM2 AL2p-61 huIgG1 PSEG, AL2p-47 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 sau huIgG1 martor. **FIG. 7D** prezintă TREM2-uri plasmatice în ng/ml la o singură injecție de 20mg/kg anticorpi TREM2 AL2p msIgG1, T21-9 msIgG1 sau msIgG1 martor.

FIG. 8A și FIG. 8B ilustrează viabilitatea crescută (ca o creștere a ATP celular) după stimularea macrofagelor umane primare (**FIG. 8A**) sau a celulelor dendritice primare umane (**FIG. 8B**) de la un donator cu anticorpi TREM2 legați la placă față de IgG martor timp de 48 de ore. **FIG. 8C, FIG. 8D, FIG. 8E, și FIG. 8F** ilustrează viabilitatea crescută (ca o creștere a ATP celular) după stimularea celulelor dendritice umane primare a doi donatori (**FIG. 8C și FIG.8D**) sau a macrofagelor umane primare de la doi donatori (**FIG.8E și FIG.8F**) cu AL2p-58 huIgG1 solubil față de IgG1 uman martor timp de 48 ore.

FIG. 9 prezintă analiza Western blot a fosforilării Dap12 în macrofagele peritoneale după tratamentul fie la șoareci WT, fie TREM2 Bac-Tg cu AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG sau huIgG1 martor. Lizatele de celule au fost imunoprecipitate cu anti-TREM2; setul de benzi de sus arată colorarea cu un anticorp de fosfotirozină și setul de jos arată nivelurile totale de TREM2 uman.

DESCRIEREA DETALIATĂ A PREZENTEI DEZVĂLUIRI

Tehnici generale

Tehnicile și procedurile descrise sau la care se face referire aici sunt, în general, bine înțelese și folosite uzual, utilizând o metodologie convențională de către cei calificați în domeniu, cum ar fi, de exemplu, metodologiile utilizate pe scară largă descrise în Sambrook și colab., Molecular Cloning: A Laboratory Manual ediția a-3-a (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Current Protocols in Molecular Biology (ed. F.M. Ausubel, și colab., (2003)); seria Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (ed. M.J. MacPherson, B.D. Hames și G.R. Taylor (1995)), ed. Harlow și Lane,. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (ed. R.I. Freshney, (1987)); Oligonucleotide Synthesis (ed. M.J. Gait,, 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (ed. J.E. Cellis,, 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (ed. R.I. Freshney), 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather și P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (ed. A. Doyle, J.B. Griffiths, și D.G. Newell, 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir și C.C. Blackwell, ed.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (ed. J.M. Miller and M.P. Calos, 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (ed. Mullis și colab., 1994); Current Protocols in Immunology (ed., J.E. Coligan și colab., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway și P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (ed., D. Catty., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (ed., P. Shepherd și C. Dean, Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (ed., M. Zanetti și J. D. Capra, Harwood Academic Publishers, 1995);

și Cancer: Principles and Practice of Oncology (ed., V.T. DeVita și colab., J.B. Lippincott Company, 1993).

Definiții

Așa cum este utilizat aici, termenul *"prevenire"* include furnizarea de profilaxie cu privire la apariția sau reapariția unei anumite boli, tulburări sau afecțiuni la un individ. Un individ poate fi predispus la, susceptibil la o anumită boală, tulburare sau afecțiune sau poate fi expus riscului de a dezvolta o astfel de boală, tulburare sau afecțiune, dar nu a fost încă diagnosticat cu boala, tulburarea sau afecțiunea.

Așa cum se utilizează aici, un individ "*cu risc*" de a dezvolta o anumită boală, tulburare sau afecțiune poate sau nu avea boală detectabilă sau simptome de boală și poate sau nu să fi prezentat o boală detectabilă sau simptome de boală înainte de metodele de tratament descrise aici. "Cu risc" înseamnă că un individ are unul sau mai mulți factori de risc, care sunt parametri măsurabili care se corelează cu dezvoltarea unei anumite boli, tulburări sau afecțiuni, așa cum este cunoscut în domeniu. Un individ care are unul sau mai mulți dintre acești factori de risc are o probabilitate mai mare de a dezvolta o anumită boală, tulburare sau afecțiune decât un individ fără unul sau mai mulți dintre acești factori de risc.

Așa cum se utilizează aici, termenul *"tratament"* se referă la intervenția clinică menită să modifice cursul natural al individului care este tratat în cursul patologiei clinice. Efectele de dorit ale tratamentului includ scăderea ratei de progresare, ameliorarea sau palierea stării patologice și remisiunea sau prognosticul îmbunătățit al unei anumite boli, tulburări sau afecțiuni. Un individ este "tratat" cu succes, de exemplu, dacă unul sau mai multe simptome asociate cu o anumită boală, tulburare sau afecțiune sunt atenuate sau eliminate.

O *"cantitate eficientă"* se referă la cel puțin o cantitate eficientă, la doze și pentru perioade de timp necesare, pentru a se realiza rezultatul terapeutic sau profilactic dorit. O cantitate eficientă poate fi furnizată în una sau mai multe administrări. O cantitate eficientă de aici poate varia conform cu unii factori cum ar fi starea bolii, vârsta, genul și greutatea individului și capacitatea tratamentului de a provoca un răspuns dorit la individ. O cantitate eficientă este, de asemenea, una în care orice efecte toxice sau

dăunătoare ale tratamentului sunt depășite de efectele benefice din punct de vedere terapeutic. Pentru utilizare profilactică, rezultatele benefice sau dorite includ rezultate cum ar fi eliminarea sau reducerea riscului, diminuarea severității sau întârzierea debutului bolii, inclusiv a simptomelor biochimice, histologice și/sau comportamentale ale bolii, complicațiilor acesteia și fenotipurilor patologice intermediare care se prezintă în timpul dezvoltării bolii. Pentru uz terapeutic, rezultatele benefice sau dorite includ rezultate clinice, cum ar fi scăderea unuia sau mai multor simptome rezultate din boală, creșterea calității vieții celor care suferă de boală, scăderea dozei de alte medicamente necesare pentru tratarea bolii, creșterea efectului un alt medicament, cum ar fi prin direcționare, întârzierea progresării bolii și/sau prelungirea supraviețuirii. O cantitate eficientă de medicament, compus sau compoziție farmaceutică este o cantitate suficientă pentru a realiza tratamentul profilactic sau terapeutic fie direct, fie indirect. Așa cum se înțelege în contextul clinic, o cantitate eficientă dintr-un medicament, compus sau compoziție farmaceutică poate sau nu poate fi realizată în asociere cu un alt medicament, compus sau compoziție farmaceutică. Astfel, o "cantitate eficientă" poate fi luată în considerare în contextul administrării unuia sau mai multor agenți terapeutici, și un singur agent poate fi considerat ca fiind dat într-o cantitate eficientă dacă, în combinație cu unul sau mai mulți alți agenți, se poate sau se realizează un rezultat de dorit.

Un *"individ"* în scopuri de tratament, prevenire sau reducere a riscului se referă la orice animal clasificat ca mamifer, inclusiv oameni, animale domestice și de fermă și animale de grădină zoologică, sport sau animale de companie, cum ar fi câini, cai, iepuri, vite, porci, hamsteri, gerbili, șoareci, dihori, șobolani, pisici și altele asemenea. În unele variante de realizare, individul este uman.

Așa cum se utilizează aici, administrare *"în asociere"* cu alt compus sau compoziție include administrarea și/sau administrarea simultană la momente diferite. Administrarea în asociere cuprinde, de asemenea, administrarea ca o co-formulare sau administrarea ca niște compoziții separate, inclusiv la frecvențe sau intervale de dozare diferite, și utilizând aceeași cale de administrare sau căi diferite de administrare.

Termenul *"imunoglobulină"* (Ig) este utilizat aici interschimbabil cu *"anticorp"*.

Termenul "anticorp" se utilizează aici în sensul cel mai larg și acoperă specific anticorpi monoclonali, anticorpi policlonali, anticorpi multispecifici (de exemplu, anticorpi bispecifici) formați din cel puțin doi anticorpi intacți și fragmente de anticorpi atâta timp cât prezintă activitatea biologică dorită.

Unitatea de anticorp de bază cu 4 lanțuri este o glicoproteină heterotetramerică compusă din două lanțuri ușoare (L) identice și două lanțuri grele (H) identice. Împerecherea împreună a unui V_H și V_L formează un singur situs de legare a antigenului. Pentru structura și proprietățile diferitelor clase de anticorpi, *vezi, de exemplu,* Basic and Clinical Immunology, Ed. a-8-a, Daniel P. Stites, Abba I. Terr și Tristram G. Parslow (ed.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, pagina 71 și capitolul 6.

Lanțul L de la orice specie de vertebrate poate fi atribuit unuia dintre cele două tipuri clar distincte, numite kappa ("κ") și lambda ("λ"), pe baza secvențelor de aminoacizi ale domeniilor lor constante. În funcție de secvența de aminoacizi a domeniului constant al lanțurilor lor grele (CH), imunoglobulinele pot fi atribuite diferitelor clase sau izotipuri. Există cinci clase de imunoglobuline: IgA, IgD, IgE, IgG, și IgM, având lanțuri grele denumite alfa ("α"), delta ("δ"), epsilon ("ε"), gamma ("γ") și respectiv mu ("μ"). Clasele y și α sunt împărțite în continuare în subclase (izotipuri) pe baza unor diferențe relativ minore în secvența și funcția CH, de exemplu, oamenii exprimă următoarele subclase: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, și IgA2. Structurile subunității și configurațiile tridimensionale ale diferitelor clase de imunoglobuline sunt bine cunoscute și descrise în general, de exemplu în, Abbas și colab., Cellular and Molecular Immunology, ed. a-4-a (W.B. Saunders Co., 2000).

"Anticorpi nativi" sunt de regulă glicoproteine heterotetramerice de aproximativ 150.000 daltoni, compuse din două lanțuri ușoare (L) identice și două lanțuri grele (H) identice. Fiecare lanț ușor este legat la un lanț greu printr-o legătură disulfurică covalentă, în timp ce numărul de legături de disulfură variază între lanțurile grele ale diferitelor izotipuri de imunoglobuline. Fiecare lanț greu și ușor are, de asemenea, punți de disulfură intra-lanț distanțate regulat. Fiecare lanț greu are la un capăt un domeniu variabil (V_H) urmat de un număr de domenii constante. Fiecare lanț ușor are la un capăt un domeniu variabil (V_L) și un domeniu constant la celălalt capăt al său; domeniul

constant al lanțului ușor este aliniat cu primul domeniu constant al lanțului greu și domeniul variabil al lanțului ușor este aliniat cu domeniul variabil al lanțului greu. Se crede că anumite resturi de aminoacizi formează o interfață între domeniile variabile ale lanțului ușor și lanțului greu.

Un anticorp *"izolat"*, cum ar fi un anticorp anti-TREM2 izolat din prezenta dezvăluire, este unul care a fost identificat, separat și/sau recuperat dintr-o componentă a mediului său de producție (*de exemplu*, pe cale naturală sau recombinantă). De preferință, polipeptida izolată este liberă de asocierea cu toate celelalte componente contaminante din mediul său de producție. Componentele contaminante din mediul său de producție, cum ar fi cele rezultate din celulele transfectate recombinante, sunt materiale care ar putea interfera tipic cu utilizările de cercetare, diagnostic sau terapeutice ale anticorpului și pot include enzime, hormoni și alte substanțe dizolvate proteice sau neproteice. În unele variante de realizare preferate, polipeptida va fi purificată: (1) la mai mult de 95% în greutate din anticorp așa cum este determinat, de exemplu prin, metoda Lowry, și în unele variante de realizare, la mai mult de 99% în greutate; (2) într-un grad suficient pentru a se obține cel puțin 15 reziduuri de secvență de aminoacizi N-terminală sau internă prin utilizarea unui secvențiator cu o cupă rotativă sau (3) la omogenitate prin SDS-PAGE în condiții nereducătoare sau reducătoare folosind albastru Coomassie sau, de preferat, colorarea argintie. Anticorpul izolat include anticorpul *in situ* în celulele T recombinante, deoarece cel puțin o componentă a mediului natural al anticorpului nu va fi prezentă. De regulă, totuși, o polipeptidă sau un anticorp izolat va fi preparat prin cel puțin o etapă de purificare.

"Regiunea variabilă" sau *"domeniul variabil"* al unui anticorp, cum ar fi un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, se referă la domeniile amino-terminale ale lanțului greu sau ușor al anticorpului. Domeniile variabile ale lanțului greu și ale lanțului ușor pot fi denumite "V_H" și respectiv "V_L". Aceste domenii sunt în general cele mai variabile părți ale anticorpului (în raport cu alți anticorpi din aceeași clasă) și conțin situsurile de legare a antigenului.

Termenul *"variabil"* se referă la faptul că anumite segmente ale domeniilor variabile diferă în mare măsură ca secvență între anticorpi, cum ar fi anticorpii anti-

TREM2 din prezenta dezvăluire. Domeniul V mediază legarea antigenului și definește specificitatea unui anumit anticorp pentru antigenul său particular. Cu toate acestea, variabilitatea nu este distribuită uniform pe întreaga întindere a domeniilor variabile. În schimb, este concentrat în trei segmente denumite regiuni hipervariabile (HVR-uri) atât în domeniul variabil al lanțului ușor, cât și al lanțului greu. Porțiunile domeniilor variabile având cea mai ridicată conservare sunt denumite regiuni cadru (FR). Domeniile variabile ale lanțurilor greu și ușor native cuprind fiecare patru regiuni FR, adoptând în mare măsură o configurație de foaie beta, conectate prin trei HVR-uri, care formează bucle care conectează și, în unele cazuri, fac parte din structura de foaie beta. HVR-urile din fiecare lanț sunt ținute împreună în imediata proximitate de regiunile FR și, împreună cu HVR-urile din celălalt lanț, contribuie la formarea situsului de legare la antigen al anticorpilor *(vezi* Kabat și colab., Sequences of Immunological Interest, ediția a cincea, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Domeniile constante nu sunt implicate direct în legarea anticorpului la un antigen, ci prezintă diferite funcții efectoare, cum ar fi participarea anticorpului la toxicitatea celulară dependentă de anticorp.

Termenul *"anticorp monoclonal"* așa cum se utilizează aici se referă la un anticorp, cum ar fi un anticorp monoclonal anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, obținut dintr-o populație de anticorpi substanțial omogenă, ***adică,*** anticorpii individuali care cuprind populația sunt identici, cu excepția posibilelor mutații care apar natural și/sau a unor modificări post-translație (*de exemplu*, izomerizări, amidări, *etc.)* care pot fi prezente în cantități minore. Anticorpii monoclonali sunt foarte specifici, fiind îndreptați împotriva unui singur situs antigenic. Spre deosebire de preparatele de anticorpi policlonali care includ tipic anticorpi diferiți direcționați împotriva diferiților determinanți (epitopi), fiecare anticorp monoclonal este direcționat împotriva unui singur determinant al antigenului. În plus față de specificitatea lor, anticorpii monoclonali sunt avantajoși prin faptul că sunt sintetizați prin cultura hibridomului, necontaminat de alte imunoglobuline. Modificatorul "monoclonal" indică, caracterul anticorpului ca fiind obținut dintr-o populație substanțial omogenă de anticorpi și nu trebuie interpretat ca necesitând producerea anticorpului printr-o metodă particulară. De exemplu, anticorpii monoclonali care urmează să fie utilizați în conformitate cu prezenta invenție pot fi obținuți printr-o varietate de tehnici, inclusiv, de exemplu, metoda hibridomului (*de exemplu*, Kohler și Milstein., Nature, 256:495-97 (1975); Hongo și colab., Hybridoma,

14 (3):253-260 (1995), Harlow și colab., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, ed. a-2-a 1988); Hammerling și colab., în: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), metode de ADN recombinant (vezi, *de exemplu,* Brevet U.S. nr. 4,816,567), tehnologii de prezentare la fag *(vezi, de exemplu,* Clackson și colab., Nature, 352:624-628 (1991); Marks și colab., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1992); Sidhu și colab., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee și colab., J. Mol. Biol. 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 101(34): 12467-472 (2004); și Lee și colab., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004), tehnologii de prezentare la drojdie (vezi, *de exemplu,* WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568, și Xu și colab., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013), și tehnologii pentru producerea de anticorpi umani sau asemănători celor umani la animale care au părți sau întregii loci sau gene ale imunoglobulinei umane care codifică secvențe de imunoglobulină umană (vezi, *de exemplu,* WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits și colab., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 90:2551 (1993); Jakobovits și colab., Nature 362:255-258 (1993); Bruggemann și colab., Year in Immunol. 7:33 (1993); Brevete U.S. nr. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; și 5,661,016; Marks și colab., Bio/Technology 10:779-783 (1992); Lonberg și colab., Nature 368:856-859 (1994); Morrison, Nature 368:812-813 (1994); Fishwild și colab., Nature Biotechnol. 14:845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnol. 14:826 (1996); și Lonberg și Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995).

Termenii "*anticorp cu lungime integrală," "anticorp intact "* sau *"anticorp integral"* sunt utilizați interschimbabil pentru a se referi la un anticorp, cum ar fi un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, în forma sa substanțial intactă, spre deosebire de un fragment de anticorp. Specific, anticorpii integrali îi includ pe cei cu lanț greu și ușor incluzând o regiune Fc. Domeniile constante pot fi domenii constante ale secvenței native (de exemplu, domenii constante ale secvenței native umane) sau variante ale secvenței de aminoacizi ale acestora. În unele cazuri, anticorpul intact poate avea una sau mai multe funcții efectoare.

Un *"fragment de anticorp"* cuprinde o porțiune dintr-un anticorp intact, de preferință de legare a antigenului și/sau regiunea variabilă a anticorpului intact.

Exemple de fragmente de anticorpi includ fragmente Fab, Fab', $F(ab')_2$ și Fv; diacorpi; anticorpi liniari (*vezi* Brevet U.S. 5,641,870, exemplul 2; Zapata și colab., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); molecule de anticorpi cu un singur lanț și anticorpi multispecifici formați din fragmente de anticorpi.

Digestia cu papaină a anticorpilor, cum ar fi anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, produce două fragmente identice de legare la antigen, denumite fragmente *"Fab"*, și un fragment rezidual *"Fc"*, o denumire care reflectă capacitatea de a cristaliza cu ușurință. Fragmentul Fab constă dintr-un întreg lanț L împreună cu domeniul regiunii variabile al lanțului H (V_H), și primul domeniu constant al unui lanț greu (C_H1). Fiecare fragment Fab este monovalent în ceea ce privește legarea antigenului, ***adică***, are un singur situs de legare a antigenului. Tratamentul cu pepsină al unui anticorp produce un singur fragment $F(ab')_2$ mare care corespunde aproximativ la două fragmente Fab legate prin disulfură având o activitate diferită de legare a antigenului și mai este capabil încă de reticulare a antigenului. Fragmentele Fab' diferă de fragmentele Fab prin faptul că au câteva reziduuri suplimentare la capătul carboxi terminal C_H1 al domeniului care include una sau mai multe cisteine din regiunea balama a anticorpului. Fab'-SH este denumirea de aici pentru Fab' în care reziduul(rile) de cisteină ale domeniilor constante poartă o grupare tiol liberă. Fragmentele de anticorpi $F(ab')_2$ au fost produse inițial ca perechi de fragmente Fab' care au cisteine articulate între ele. Sunt cunoscute și alte cuplări chimice ale fragmentelor de anticorpi.

Fragmentul Fc cuprinde porțiunile carboxi-terminale ale ambelor lanțuri H menținute împreună prin disulfuri. Funcțiile efectoare ale anticorpilor sunt determinate de secvențele din regiunea Fc, regiune care este recunoscută de asemenea și de receptorii Fc (FcR) care se găsesc pe anumite tipuri de celule.

"Fv" este fragmentul minim de anticorp care conține un situs complet de recunoaștere și legare a antigenului. Acest fragment constă dintr-un dimer al unui domeniu de regiune variabilă a unui lanț greu și a unuia ușor în asociere strânsă, necovalentă. Din plierea acestor două domenii emană șase bucle hipervariabile (3 bucle fiecare dintre lanțul H și L) care contribuie cu reziduurile de aminoacizi la legarea antigenului și conferă anticorpului specificitate de legare a antigenului. Cu toate acestea, chiar și un singur domeniu variabil (sau jumătate dintr-un Fv care cuprinde

doar trei HVR-uri specifice pentru un antigen) are capacitatea de a recunoaște și de a lega antigenul, deși cu o afinitate mai scăzută decât întregul situs de legare.

" *Fv cu un singur lanț* " de asemenea abreviat ca "*sFv"* sau *"scFv"* sunt fragmente de anticorpi care cuprind domeniile de anticorpi VH și VL conectate într-un singur lanț polipeptidic. De preferință, polipeptida sFv cuprinde în plus un linker polipeptidic între domeniile V_H și V_L, care autorizează ca sFv să formeze structura dorită pentru legarea antigenului. Pentru o trecere în revistă a sFv, *vezi* Plückthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, ed. Rosenburg și Moore, Springer-VerLAG-3, New York, pag. 269-315 (1994).

"Fragmente funcționale" ale anticorpilor, cum ar fi anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, cuprind o parte dintr-un anticorp intact, incluzând în general legarea antigenului sau a regiunii variabile a anticorpului intact sau a regiunii F a unui anticorp care păstrează sau are capacitatea de legare la FcR modificată. Exemple de fragmente de anticorpi includ anticorpi liniari, molecule de anticorpi cu mono-catenari și anticorpi multispecifici formați din fragmente de anticorpi.

Termenul *"diacorpi"* se referă la fragmente mici de anticorpi preparate prin construirea de fragmente sFv (vezi paragraful precedent) cu linkeri scurți (aproximativ 5-10 reziduuri) între domeniile V_H și V_L astfel încât să se realizeze împerecherea inter-lanț, dar nu intra-lanț, a domeniilor V, rezultând astfel un fragment bivalent, *adică,* un fragment având două situsuri de legare a antigenului. Diacorpii bispecifici sunt heterodimeri ai două fragmente sFv "încrucișate" în care domeniile V_H și V_L ale celor doi anticorpi sunt prezente pe lanțuri polipeptidice diferite. Diacorpii sunt descriși mai detaliat, de exemplu, în EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger și colab., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 90:6444-48 (1993).

Așa cum se utilizează aici, un *"anticorp himeric"* se referă la un anticorp (imunoglobulină), cum ar fi un anticorp himeric anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, în care o porțiune a lanțului greu și/sau ușor este identică sau omoloagă cu secvențele corespunzătoare în anticorpi derivați de la o anumită specie sau aparținând unei anumite clase sau subclase de anticorpi, în timp ce restul lanțului(rilor) este(sunt) identice sau omoloage cu secvențele corespunzătoare din anticorpii derivați de la o

altă specie sau aparținând unei alte clase sau subclase de anticorpi, precum și fragmente ale unor astfel de anticorpi, atâta timp cât prezintă activitatea biologică dorită (Brevet U.S. nr. 4,816,567; Morrison și colab., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 81:6851-55 (1984)). Anticorpii himerici de interes de aici includ anticorpi PRIMATIZED® în care regiunea de legare a antigenului a anticorpului este derivată de la un anticorp produs *de exemplu*, prin imunizarea unei maimuțe macaque cu un antigen de interes. Așa cum se utilizează aici, "anticorp umanizat" este utilizat ca un subset de "anticorpi himerici".

Anticorpi "umanizați" forme non-umane *(de exemplu,* murine), cum ar fi formele umanizate de anticorpi anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, sunt anticorpi himeric care conțin o secvență minimă derivată de la imunoglobulina non-umană. Într-o variantă de realizare, un anticorp umanizat este o imunoglobulină umană (anticorp acceptor) în care reziduurile dintr-un HVR al acceptorului sunt înlocuite cu reziduuri dintr-un HVR dintr-o specie non-umană (anticorp donor) cum ar fi șoarece, șobolan, iepure sau primată non-umană având specificitatea, afinitatea și/sau capacitatea dorită. În unele cazuri, reziduurile FR ale imunoglobulinei umane sunt înlocuite cu reziduurile non-umane corespunzătoare. Mai mult, anticorpii umanizați pot cuprinde reziduuri care nu se găsesc în anticorpul acceptor sau în anticorpul donor. Aceste modificări pot fi efectuate pentru a rafina mai mult performanța anticorpilor, cum ar fi afinitatea de legare. În general, un anticorp umanizat va cuprinde, substanțial toate cel puțin unuia, și tipic a două dintre domenii variabile, în care toate sau substanțial toate buclele hipervariabile corespund celor ale unei secvențe de imunoglobulină non-umană și toate sau substanțial toate regiunile FR sunt cele ale unei secvențe de imunoglobulină umană, deși regiunile FR pot include una sau mai multe substituții individuale de reziduuri de FR care îmbunătățesc performanța anticorpului, cum ar fi afinitatea de legare, izomerizarea, imunogenitatea și altele asemenea. Numărul acestor substituții de aminoacizi în FR este tipic de nu mai mult de 6 în lanțul H, și nu mai mult de 3 în lanțul L. Anticorpul umanizat, opțional, va cuprinde, de asemenea, cel puțin o porțiune dintr-o regiune constantă de imunoglobulină (Fc), tipic cea a unei imunoglobuline umane. Pentru mai multe detalii, *vezi, de exemplu,* Jones și colab., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann și colab., Nature 332:323-329 (1988); și Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992). *Vezi, de asemenea,* de exemplu, Vaswani și Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc.

Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurle și Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994); și Brevetele U.S. nr. 6,982,321 și 7,087,409.

Un *"anticorp uman"* este unul care posedă o secvență de aminoacizi corespunzătoare celei a unui anticorp, cum ar fi un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, produs de un om și/sau a fost obținut utilizând oricare dintre tehnicile de obținere a anticorpilor umani așa cum este dezvăluit aici. Această definiție a unui anticorp uman exclude specific un anticorp umanizat care cuprinde reziduuri non-umane de legare la antigen. Anticorpii umani pot fi produși folosind diferite tehnici cunoscute în domeniu, inclusiv biblioteci de prezentare a fagilor. Hoogenboom și Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks și colab., J. Mol. Biol., 222:581 (1991). De asemenea, pentru prepararea anticorpilor monoclonali umani sunt disponibile metodele descrise în Cole și colab., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner și colab., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991). *Vezi, de asemenea și* van Dijk și van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001). Anticorpii umani pot fi preparați prin administrarea antigenului la un animal transgenic care a fost modificat pentru a produce astfel de anticorpi ca răspuns la provocarea antigenică, dar ai cărui loci endogeni au fost dezactivați, de exemplu, imunizați xenomic*(vezi, de exemplu,* Brevetele U.S. nr. 6,075,181 și 6,150,584 referitor la tehnologia XENOMOUSE™). *Vezi, de asemenea,* de exemplu, Li și colab., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) în ceea ce privește anticorpii umani generați printr-o tehnologie de hibridom cu celule B umane. Alternativ, anticorpii umani pot fi preparați, de asemenea, prin utilizarea bibliotecilor de drojdie și a metodelor dezvăluite, de exemplu în, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; și Xu și colab., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013).

Termenul *"regiune hipervariabilă," "HVR,"* sau "HV," atunci când este utilizat aici, se referă la regiunile unui domeniu variabil de anticorp, cum ar fi cea a unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, care sunt hipervariabile în secvență și/sau formează bucle definite structural. În general, anticorpii cuprind șase HVR-uri; trei în VH (H1, H2, H3) și trei în VL (L1, L2, L3). În anticorpii nativi, H3 și L3 prezintă cea mai mare diversitate dintre cele șase HVR-uri și se crede că H3 în special joacă un rol unic în a le conferi anticorpilor o specificitate fină. *Vezi, de exemplu,* Xu și colab., Immunity 13:37-45 (2000); Johnson și Wu în Methods in Molecular Biology 248:1-25

(Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). Într-adevăr, anticorpii de camelide care se găsesc în mod natural constând doar dintr-un lanț greu sunt funcționali și stabili în absența lanțului ușor. Vezi, *de exemplu,* Hamers-Casterman și colab., Nature 363:446-448 (1993) și Sheriff și colab., Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996).

Un număr de delimitări ale HVR sunt în uz și sunt cuprinse aici. În unele variante de realizare, HVR-urile pot fi regiuni care determină complementaritatea Kabat (CDR-uri) bazate pe variabilitatea secvenței și sunt cele mai frecvent utilizate (Kabat și colab., *supra).* În unele variante de realizare, HVR-urile pot fi CDR-uri Chothia. Chothia se referă în schimb la locația buclelor structurale (Chothia și Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). În unele variante de realizare, HVR-urile pot fi HVR-uri AbM. HVR-urile AbM reprezintă un compromis între CDR-urile Kabat și buclele structurale Chothia și sunt utilizate de software-ul de modelare a anticorpilor AbM de la Oxford Molecular. În unele variante de realizare, HVR-urile pot fi HVR-uri "de contact". HVR-urile "de contact" se bazează pe o analiză a structurilor cristaline complexe disponibile. Reziduurile de la fiecare dintre aceste HVR-uri sunt notate mai jos.

Buclă	AbM Kabat	Chothia	Contact	
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (numerotarea Kabat)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (numerotarea Chothia)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

HVR-urile pot cuprinde "HVR-uri extinse", după cum urmează: 24-36 sau 24-34 (L1), 46-56 sau 50-56 (L2), și 89-97 sau 89-96 (L3) în VL, și 26-35 (H1), 50-65 sau 49-65 (o variantă de realizare preferată) (H2), și 93-102, 94-102, sau 95-102 (H3) în VH. Reziduurile din domeniul variabil sunt numerotate conform cu Kabat și colab., *supra,* pentru fiecare dintre aceste definiții ale HVR extinse.

Reziduurile de "*cadru*" sau *"FR"* sunt acele reziduuri din domeniul variabil, altele decât reziduurile de HVR așa cum sunt definite aici.

Fraza "*numerotarea reziduurilor din domeniul variabil ca în Kabat "* sau "*numerotarea poziției aminoacizilor ca în Kabat,"* și variații ale acestora, se referă la sistemul de numerotare utilizat pentru domeniile variabile ale lanțului greu sau domeniile variabile ale lanțului ușor ale compilației de anticorpi din Kabat și colab., *supra.* Folosind acest sistem de numerotare, secvența liniară reală de aminoacizi poate conține mai puțini aminoacizi sau unii suplimentari corespunzători unei scurtări a, sau inserării într-un FR sau HVR al domeniului variabil. De exemplu, un domeniu variabil al lanțului greu poate include o singură inserție de aminoacid (reziduul 52a conform Kabat) după reziduul 52 al H2 și reziduurile inserate (de exemplu, reziduurile 82a, 82b și 82c, *etc.* conform cu Kabat) după reziduul 82 din FR al lanțului greu. Numerotarea Kabat a reziduurilor poate fi determinată pentru un anticorp dat prin alinierea la regiunile de omologie ale secvenței anticorpului cu o secvență "standard" numerotată Kabat.

Sistemul de numerotare Kabat este utilizat, în general, atunci când se face referire la un reziduu din domeniul variabil (aproximativ reziduurile 1-107 ale lanțului ușor și reziduurile 1-113 ale lanțului greu) (*de exemplu*, Kabat și colab., Sequences of Immunological Interest. Ed. a-5-a Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "Sistemul de numerotare EU sau Kabat" sau "indicele EU" este în general utilizat atunci când se referă la un reziduu dintr-o regiune constantă a lanțului greu de imunoglobulină (*de exemplu*, indicele EU raportat în Kabat *și colab*., *supra*). "Indicele EU ca în Kabat" se referă la numerotarea EU a reziduurilor anticorpului uman IgG1. Referirile la numerele reziduurilor din domeniul variabil al anticorpilor înseamnă numerotarea reziduurilor cu sistemul de numerotare Kabat. Referirile la numerele reziduurilor din domeniul constant al anticorpilor înseamnă numerotarea reziduurilor cu EU sau sistemul de numerotare Kabat (*de exemplu*, *vezi* Publicația de brevet de Statele Unite Nr. 2010-280227).

Un *"cadru uman acceptor*" așa cum se utilizează aici este un cadru care cuprinde secvența de aminoacizi a unui cadru VL sau VH derivat dintr-un cadru de

imunoglobulină umană sau un cadru consens uman. Un cadru uman acceptor "derivat de la" un cadru de imunoglobulină umană sau un cadru de consens uman poate cuprinde aceeași secvență de aminoacizi a acesteia sau poate conține modificări preexistente ale secvenței de aminoacizi. În unele variante de realizare, numărul de modificări preexistente ale aminoacizilor este de 10 sau mai mic, 9 sau mai mic, 8 sau mai mic, 7 sau mai mic, 6 sau mai mic, 5 sau mai mic, 4 sau mai mic, 3 sau mai mic, sau 2 sau mai mic. Acolo unde modificările preexistente ale aminoacizilor sunt prezente într-un VH, de preferință acele modificări apar doar la trei, două sau una dintre pozițiile 71H, 73H și 78H; de exemplu, reziduurile de aminoacizi din acele poziții pot fi 71A, 73T și/sau 78A. Într-o variantă de realizare, cadrul uman acceptor VL este identic ca secvență cu secvența cadru de imunoglobulină umană VL sau cu secvența cadru consens umană.

Un *"cadru de consens uman*" este un cadru care reprezintă reziduuri de aminoacizi care apar cel mai uzual într-o selecție de secvențe cadru VL sau VH de imunoglobulină umană. În general, selecția secvențelor VL sau VH de imunoglobulină umană este efectuată dintr-un subgrup de secvențe de domeniu variabil. În general, subgrupul de secvențe este un subgrup ca în Kabat și colab., Sequences of Proteins of Immunological Interest, ed. a-5-a, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Exemplele includ pentru VL, subgrupul poate fi subgrupul kappa I, kappa II, kappa III sau kappa IV ca în Kabat *și colab*., *supra.* În plus, pentru VH, subgrupul poate fi subgrupul I, subgrupul II sau subgrupul III ca în Kabat *și colab*., *supra.*

O " *modificare de aminoacizi"* într-o poziție specificată, *de exemplu,* a unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, se referă la substituirea sau deleția reziduului specificat, sau inserarea a cel puțin unui reziduu de aminoacid adiacent reziduului specificat. Inserarea "adiacentă" unui reziduu specificat înseamnă inserarea în unul sau două reziduuri ale acestuia. Inserarea poate fi N-terminală sau C-terminală la reziduul specificat. Aici modificarea preferată a unui aminoacid este o substituție.

Un anticorp cu "*maturat prin afinitate*" cum ar fi un anticorp anti-TREM2 maturat prin afinitate din prezenta dezvăluire, este unul cu una sau mai multe modificări ale unuia sau mai multor HVR-uri ale acestuia care au ca rezultat o îmbunătățire a afinității

anticorpului pentru antigen, în comparație cu un anticorp părinte care nu posedă acea(acele) modificare(ări). Într-o variantă de realizare, un anticorp maturat prin afinitate are afinități nanomolare sau chiar picomolare pentru antigenul țintă. Anticorpii maturați ca afinitate sunt produși prin proceduri cunoscute în domeniu. De exemplu, Marks și colab., Bio/Technology 10:779-783 (1992) descrie maturarea afinității prin amestecarea domeniilor VH și VL. Mutageneza aleatorie a reziduurilor de HVR și/sau cadru este descrisă, de exemplu: Barbas și colab. Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813 (1994); Schier și colab. Gene 169: 147-155 (1995); Yelton și colab. J. Immunol. 155: 1994-2004 (1995); Jackson și colab., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); și Hawkins și colab, J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992).

Așa cum se utilizează aici, termenul *"recunoaște specific"* sau *"se leagă specific"* se referă la interacțiuni măsurabile și reproductibile, cum ar fi atracția sau legarea dintre o țintă și un anticorp, cum ar fi între un anticorp anti-TREM2 și TREM2 care este determinantă pentru prezența țintei în prezența unei populații eterogene de molecule, inclusiv molecule biologice. De exemplu, un anticorp, cum ar fi un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, care se leagă specific sau preferențial la o țintă sau un epitop este un anticorp care se leagă la această țintă sau epitop cu o afinitate mai mare, aviditate, mai ușor și/sau cu o durată mai mare decât se leagă de alte ținte sau de alți epitopi ai țintei. Se înțelege, de asemenea, la citirea acestei definiții, că, de exemplu, un anticorp (sau un fragment) care se leagă specific sau preferențial la o primă țintă se poate lega sau nu specific sau preferențial la o a doua țintă. Ca atare, *"legare specifică"* sau *"legare preferențială"* nu necesită neapărat (deși poate include) legarea exclusivă. Un anticorp care se leagă specific la o țintă poate avea o constantă de asociere de cel puțin aproximativ 10^{3} M^{-1} sau 10^{4} M^{-1}, uneori de aproximativ 10^{5} M^{-1} sau 10^{6} M^{-1}, în alte cazuri de aproximativ 10^{6} M^{-1} sau 10^{7} M^{-1}, aproximativ 10^{8} M^{-1} la 10^{9} M^{-1}, sau aproximativ 10^{10} M^{-1} la 10^{11} M^{-1} sau mai ridicată. O varietate de formate de imunotestare pot fi utilizate pentru a selecta anticorpi specific imunoreactivi cu o anumită proteină. De exemplu, imunotestele ELISA în fază solidă sunt utilizate ca rutină pentru a selecta anticorpi monoclonali specific imunoreactivi cu o proteină. *Vezi, de exemplu,* Harlow și Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York, pentru o descriere a formatelor și condițiilor imunotestelor care pot fi utilizate pentru a se determina imunoreactivitatea specifică.

Așa cum se utilizează aici, o *"interacțiune"* între o proteină TREM2 și o a doua proteină cuprinde, fără limitare, o interacțiune proteină-proteină, o interacțiune fizică, o interacțiune chimică, legare, legare covalentă și legare ionică. Așa cum se utilizează aici, un anticorp "inhibă interacțiunea" între două proteine atunci când anticorpul perturbă, reduce sau elimină complet o interacțiune între cele două proteine. Un anticorp din prezenta dezvăluire, sau fragment al acestuia, "inhibă interacțiunea" între două proteine atunci când anticorpul sau fragmentul acestuia se leagă la una dintre cele două proteine.

Un anticorp *"agonist"* sau un anticorp *"care activează"* este un anticorp care induce *(de exemplu,* crește) una sau mai multe activități sau funcții ale antigenului după ce anticorpul leagă antigenul.

Un anticorp *"antagonist"* sau un anticorp *"care blochează"* este un anticorp care reduce sau elimină (*de exemplu*, descrește) legarea antigenului la unul sau mai mulți liganzi după ce anticorpul leagă antigenul și/sau care reduce sau elimină (*de exemplu*, descrește) una sau mai multe activități sau funcții ale antigenului după ce anticorpul leagă antigenul. În unele variante de realizare, anticorpii antagoniști sau anticorpii de blocare inhibă substanțial sau complet legarea antigenului la unul sau mai mulți liganzi și/sau una sau mai multe activități sau funcții ale antigenului.

"Funcții efectoare" ale unui anticorp se referă la acele activități biologice atribuibile regiunii Fc (o regiune Fc cu secvență nativă sau o regiune Fc cu o variantă a secvenței de aminoacizi) a unui anticorp și variază cu izotipul anticorpului.

Termenul *"regiune Fc"* se utilizează aici pentru a defini o regiune C-terminală a unui lanț greu de imunoglobulină, incluzând regiuni Fc cu secvență nativă și regiuni Fc variante. Deși limitele regiunii Fc ale unui lanț greu de imunoglobulină pot varia, regiunea Fc a lanțului greu al IgG umană este uzual definită astfel încât să se întindă de la un reziduu de aminoacid în poziția Cys226, sau de la Pro230, la capătul carboxil-terminal al acesteia. Lizina C-terminală (reziduul 447 conform sistemului de numerotare EU sau Kabat) a regiunii Fc poate fi îndepărtată, de exemplu, în timpul producerii sau purificării anticorpului sau prin ingineria recombinată a acidului nucleic

care codifică un lanț greu al anticorpului. În consecință, o compoziție de anticorpi intacți poate cuprinde populații de anticorpi cu toate reziduurile K447 îndepărtate, populații de anticorpi fără reziduuri K447 îndepărtate și populații de anticorpi având un amestec de anticorpi cu și fără reziduul K447. Regiunile Fc cu secvență nativă adecvate pentru utilizarea în anticorpii din prezenta dezvăluire includ IgG1, IgG2, IgG3 și IgG4 umane.

O *"regiune Fc cu secvență nativă"* cuprinde o secvență de aminoacizi identică cu secvența de aminoacizi a unei regiuni Fc care se găsește în natură. Regiunile Fc umane cu secvență nativă includ o regiune Fc de IgG1 umană cu secvență nativă (alotipuri non-A și A); regiunea Fc de IgG2 umană cu secvență nativă; regiunea Fc de IgG3 umană cu secvență nativă; și secvența nativă a regiunii Fc IgG4 umane precum și variantele care apar natural ale acestora.

O *"variantă de regiune Fc"* cuprinde o secvență de aminoacizi care diferă de cea a unei regiuni Fc cu secvență nativă în virtutea a cel puțin unei modificări de aminoacizi, de preferință una sau mai multe substituții de aminoacizi. De preferință, regiunea Fc variantă are cel puțin o substituție de aminoacid în comparație cu o regiune Fc cu secvență nativă sau cu o regiune Fc a unei polipeptide părinte, de exemplu de la aproximativ una până la aproximativ zece substituții de aminoacizi și, de preferință, de la aproximativ una până la aproximativ cinci substituții de aminoacizi într-o regiune Fc cu secvență nativă sau în regiunea Fc a polipeptidei părinte. Regiunea Fc variantă de aici va avea, de preferință, cel puțin aproximativ 80% omologie cu o regiune Fc cu secvență nativă și/sau cu o regiune Fc a unei polipeptide părinte și cel mai preferabil cel puțin aproximativ 90% omologie cu aceasta, mai preferabil cel puțin aproximativ 95% omologie cu acestea.

"Receptor de Fc" sau *"FcR"* descrie un receptor care se leagă la regiunea Fc a unui anticorp. FcR preferat este o secvență nativă FcR umană. Mai mult, un FcR preferat este unul care leagă un anticorp IgG (un receptor gamma) și include receptori din subclasele FcγRI, FcγRII, și FcγRIII, inclusiv variante alelice și forme matisate alternativ ale acestor receptori, receptorii FcγRII includ FcγRIIA (un "receptor activator") și FcγRIIB (un "receptor de inhibare"), care au secvențe de aminoacizi similare care diferă în principal în ceea ce privește domeniile citoplasmatice ale acestora. Receptorul de activare FcγRIIA conține un motiv de activare imunoreceptor

pe bază de tirozină ("ITAM") în domeniul său citoplasmatic. Receptorul de inhibare FcyRIIB conține un motiv de inhibare imunoreceptor pe bază de tirozină ("ITIM") în domeniul său citoplasmatic. (*vezi, de exemplu,* M. Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)). FcR-uri sunt trecute în revistă în Ravetch și Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991); Capel și colab., Immunomethods 4:25-34 (1994); și de Haas și colab., J. Lab. Clin. Med. 126: 330-41 (1995). Alte FcR-uri, inclusiv cele care vor fi identificate în viitor, sunt cuprinse în termenul "FcR" de aici. FcR-urile pot crește, de asemenea, timpul de înjumătățire în ser al anticorpilor.

Legarea *in vivo* la FcRn și timpul de înjumătățire în ser al polipeptidelor de legare cu afinitate mare a FcRn uman pot fi testate, de exemplu, la linii celulare de șoareci transgenici sau umane transfectate care exprimă FcRn uman, sau la primate cărora li se administrează polipeptide având o regiune Fc variantă. WO 2004/42072 (Presta) descrie variante de anticorpi cu legare crescută sau diminuată la FcR-uri. *Vezi, de asemenea, de exemplu,* Shields și colab., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001).

Așa cum se utilizează aici, *"procent* (%) *de identitate a secvenței de aminoacizi"* și *"omologie"* în ceea ce privește o secvență de peptidă, polipeptidă sau anticorp se referă la procentul de reziduuri de aminoacizi dintr-o secvență candidată care sunt identice cu reziduurile de aminoacizi din secvența specifică de peptidă sau polipeptidă, după alinierea secvențelor și introducerea golurilor, dacă este necesar, pentru a se realiza procentul maxim de identitate de secvență și fără a lua în considerare nicio substituție conservativă ca parte a identității de secvență. Alinierea în scopul determinării procentului de identitate a secvenței de aminoacizi poate fi realizată în diferite moduri care fac parte din calificarea în domeniu, de exemplu, utilizând un software de calculator disponibil public, cum ar fi BLAST, BLAST-2, ALIGN sau MEGALIGN™ (DNASTAR). Specialiștii în domeniu pot determina parametrii adecvați pentru măsurarea alinierii, inclusiv orice algoritmi cunoscuți în domeniu, necesari pentru a se obține alinierea maximă pe întreaga lungime a secvențelor comparate.

O molecula de acid nucleic *"izolată"* care codifică un anticorp, cum ar fi un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, este o moleculă de acid nucleic care este identificată și separată de cel puțin o moleculă de acid nucleic contaminant cu

care este asociată de regulă în mediul în care a fost produsă. De preferință, acidul nucleic izolat este liber de asocierea cu toate componentele asociate cu mediul de producție. Moleculele de acid nucleic izolate care codifică polipeptidele și anticorpii de aici sunt într-o altă formă decât în forma sau configurația în care se găsesc în natură. Prin urmare, moleculele de acid nucleic izolate se disting de acidul nucleic care codifică polipeptidele și anticorpii de aici existenți în mod natural în celule.

Termenul *"vector,"* așa cum se utilizează aici, se intenționează să se refere la o moleculă de acid nucleic capabilă să transporte un alt acid nucleic la care acesta a fost legat. Un tip de vector este o "plasmidă", care se referă la un ADN circular dublu catenar în care pot fi legate segmente suplimentare de ADN. Un alt tip de vector este un vector fag. Un alt tip de vector este un vector viral, în care segmente suplimentare de ADN pot fi legate în genomul viral. Anumiți vectori sunt capabili de replicare autonomă într-o celulă gazdă în care sunt introduși (de exemplu, vectori bacterieni având o origine de replicare bacteriană și vectori de mamifere epizomale). Alți vectori (de exemplu, vectori de mamifere non-epizomiale) pot fi integrați în genomul unei celule gazdă la introducerea în celula gazdă și, prin urmare, sunt replicați împreună cu genomul gazdă. Mai mult, anumiți vectori sunt capabili să direcționeze exprimarea genelor de care sunt legați operativ. Astfel de vectori sunt denumiți aici "vectori de exprimare recombinanți" sau pur și simplu "vectori de exprimare". În general, vectorii de exprimare utili în tehnicile de ADN recombinant sunt frecvent sub formă de plasmide. În prezenta specificație, "plasmidă" și "vector" pot fi utilizate interschimbabil deoarece plasmida este cea mai frecvent utilizată formă de vector.

"Polinucleotidă," sau *"acid nucleic,"* așa cum se utilizează interschimbabil aici, se referă la polimeri de nucleotide de orice lungime și includ ADN și ARN. Nucleotidele pot fi dezoxiribonucleotide, ribonucleotide, nucleotide sau baze modificate și/sau analogii acestora, sau orice substrat care poate fi încorporat într-un polimer prin ADN sau ARN polimerază sau printr-o reacție sintetică. O polinucleotidă poate cuprinde nucleotide modificate, cum ar fi nucleotidele metilate și analogii lor. Dacă este prezentă, modificarea structurii nucleotidice poate fi împărtășită înainte sau după asamblarea polimerului. Secvența de nucleotide poate fi întreruptă de componente non-nucleotidice. O polinucleotidă poate cuprinde o modificare(ări) efectuată(e) după sinteză, cum ar fi conjugarea la o etichetă. Alte tipuri de modificări includ, de exemplu,

"acoperiri", substituirea uneia sau mai multor nucleotide care apar natural cu un analog, modificări internucleotidice cum ar fi, de exemplu, cele cu legături fără sarcină *(de exemplu,* metil fosfonați, fosfotriesteri, fosfoamidați, carbamați, *etc.)* și cu legături cu sarcină *(de exemplu,* fosforotioați, fosforoditioați, *etc.),* cele care conțin fragmente suspendate, cum ar fi, de exemplu, proteine (de exemplu, nucleaze, toxine, anticorpi, peptide semnal, ply-L-lizină, *etc.),* cele cu intercalatoare *(de exemplu,* acridină, psoralen, *etc.),* cele care conțin chelatori *(de exemplu,* metale, metale radioactive, bor, metale oxidative, *etc.),* cele care conțin alchilatori, cele cu legături modificate *(de exemplu,* acizi nucleici alfa anomerici, *etc.),* precum și forme nemodificate ale unei(unor)polinucleotidă(e). În plus, oricare dintre grupările hidroxil prezente de obicei în zaharuri pot fi înlocuite, de exemplu, cu grupări fosfonat, grupări fosfat, protejate de grupări protectoare standard sau activate pentru a prepara legături suplimentare la nucleotide suplimentare sau pot fi conjugate cu suporturi solide sau semisolide. OH-ul terminal 5' și 3' poate fi fosforilat sau substituit cu amine sau fragmente ale unei grupări de acoperire organice având de la 1 până la 20 atomi de carbon. Alți hidroxili pot fi, de asemenea, derivatizați la grupări protectoare standard. Polinucleotidele pot conține, de asemenea, forme analoage de zaharuri de riboză sau dezoxiriboză care sunt în general cunoscute în domeniu, incluzând, de exemplu, 2'-O-metil-, 2'-O-alil-, 2'-fluoro- sau 2'-azido-riboză, analogi carbociclici de zahăr, zaharuri α-anomerice, zaharuri epimerice cum ar fi arabinoză, xiloze sau lixoze, zaharuri piranozice, zaharuri furanozice, sedoheptuloze, analogi aciclici și analogi nucleozidici bazici cum ar fi metil ribozida. Una sau mai multe legături de fosfodiester pot fi înlocuite cu grupări de legătură alternative. Aceste grupări de legătură alternative includ, dar nu se limitează la, variante de realizare în care fosfatul este înlocuit cu P(O)S ("tioat"), P(S)S ("ditioat"), (O)NR2 ("amidat"), P(O)R, P(O)OR', CO, sau CH2 ("formacetal"), în care fiecare R sau R' este independent H sau alchil (C 1-20) substituit sau nesubstituit conținând opțional o legătură de eter (-O-), aril, alchenil, cicloalchil, cicloalchenil sau araldil. Nu toate legăturile dintr-o polinucleotidă trebuie să fie identice. Descrierea anterioară se aplică tuturor polinucleotidelor la care se face referire aici, inclusiv ARN și ADN.

O *"celulă gazdă"* include o celulă individuală sau o cultură de celule care poate fi sau a fost un recipient pentru vector(i) pentru încorporarea inserțiilor de polinucleotide. Celulele gazdă includ descendența unei singure celule gazdă, iar descendența poate să nu fie neapărat complet identică (în morfologie sau în

complementul ADN-ului genomic) cu celula părinte inițială din cauza unei mutații naturale, accidentale sau deliberate. O celulă gazdă include celule transfectate *in vivo* cu o polinucleotidă(e) din această invenție.

"Purtători" așa cum se utilizează aici includ purtători, excipienți sau stabilizatori acceptabili farmaceutic care sunt netoxici pentru celula sau mamiferul care este expus la aceștia în dozele și la concentrațiile folosite. Adesea purtătorul acceptabil din punct de vedere fiziologic este o soluție apoasă tamponată la pH. Exemple de purtători acceptabili din punct de vedere fiziologic includ tampoane cum ar fi fosfat, citrat și alți acizi organici; antioxidanți inclusiv acid ascorbic; polipeptide cu greutate moleculară mică (mai puțin de aproximativ 10 reziduuri); proteine, cum ar fi albumina serică, gelatina sau imunoglobulinele; polimeri hidrofili cum ar fi polivinilpirolidona; aminoacizi cum ar fi glicina, glutamina, asparagina, arginina sau lizina; monozaharide, dizaharide și alți carbohidrați incluzând glucoză, manoză sau dextrine; agenți de chelatizare cum ar fi EDTA; alcooli zaharici, cum ar fi manitol sau sorbitol; contraioni care formează o sare, cum ar fi sodiu; și/sau agenți tensioactivi neionici cum ar fi TWEEN™, polietilenglicol (PEG), și PLURONICS™.

Termenul *"aproximativ"* așa cum se utilizează aici se referă la intervalul obișnuit de eroare pentru valoarea respectivă, cunoscut cu ușurință de către o persoana calificată în acest domeniu tehnic. Trimitere la *"aproximativ"* o valoare sau parametru de aici include (și descrie) variante de realizare care sunt direcționate către acea valoare sau parametru *în sine.*

Așa cum se utilizează aici și în revendicările anexate, formele singulare "un", "o" și "-ul" includ referiri la plural, dacă contextul nu indică clar altfel. De exemplu, referirea la un "anticorp" este o referire la unul la mai mulți anticorpi, cum ar fi cantități molare, și include echivalenți ai acestora cunoscuți specialiștilor în domeniu și așa mai departe.

Se înțelege că aspectul și variantele de realizare ale prezentei dezvăluiri descrise aici includ "cuprinzând", "constând" și "constând în esență din" ale aspectelor și variantelor de realizare.

Prezentare generală

Prezenta dezvăluire se referă la anticorpi anti-TREM2 (de exemplu, anticorpi monoclonali) cu afinitate și caracteristici funcționale îmbunătățite; metode de obținere și utilizare a unor astfel de anticorpi; compoziții farmaceutice care conțin astfel de anticorpi; acizi nucleici care codifică astfel de anticorpi; și celule gazdă care conțin acizi nucleici care codifică astfel de anticorpi.

În consecință, anumite aspecte ale prezentei dezvăluiri se bazează, cel puțin parțial, pe identificarea anticorpilor anti-TREM2 care sunt capabili să se lege cu afinitate ridicată la TREM2 atât uman cât și de maimuța cynomolgus (*vezi, de exemplu,* **Exemplele 2** și **6**); care sunt capabili să se lege cu afinitate ridicată la celulele imune umane primare *(vezi, de exemplu,* **Exemplele 1-3**); care au o capacitate îmbunătățită de grupare și activare a semnalizării TREM2 *in vitro* și *in vivo* (*vezi, de exemplu,* **Exemplele 3, 7, și 11**); și care au capacitatea îmbunătățită de a crește supraviețuirea celulei imune *in vitro (vezi, de exemplu,* **Exemplele 3 și 9**). Avantajos, s-a arătat că anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au îmbunătățit timpii de înjumătățire *in vivo* și au fost capabili să reducă nivelurile plasmatice ale TREM2 solubil *in vitro* și *in vivo (vezi, de exemplu,* **Exemplele 4, 8, și 10**)**.** În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire induc, măresc sau îmbunătățesc în alt mod una sau mai multe activități TREM2 din prezenta dezvăluire. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au una sau mai multe dintre aceste afinitate și caracteristici funcționale îmbunătățite, în comparație cu un anticorp anti-TREM2 având regiunea variabilă a lanțului greu și regiunea variabilă a lanțului ușor a anticorpului AL2p-h50 sau AL2p-h77. Mai mult, pe baza rezultatelor descrise în **Exemplele 2-11,** caracteristicile funcționale ale anticorpilor anti-TREM2 maturați prin afinitate din prezenta dezvăluire nu ar fi fost previzibile din afinitatea lor îmbunătățită pentru TREM2.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cu afinitate ridicată pentru TREM2 prezintă următoarele proprietăți funcționale: capacitatea de a crește semnalizarea TREM2 atât în format solubil, cât și în format legat de placă; capacitatea de a promova supraviețuirea macrofagelor umane primare și a celulelor dendritice umane primare; capacitatea de a reduce producția de TREM2

solubil (sTREM2) de către celulele mieloide umane primare atât *in vitro* cât și *in vivo;* și au reactivitate polispecifică (PSR) relativ scăzută, care este o măsură a legării nespecifice. Așa cum este dezvăluit aici, maturarea prin afinitate poate conduce la variante de anticorp anti-TREM2 care au atât afinitate de legare crescută, cât și PSR crescut (adică, legare nespecifică relativ ridicată). În timp ce anumiți anticorpi din prezenta dezvăluire, cum ar fi AL2p-31 și AL2p-60, au afinitate de legare mai ridicată și proprietăți funcționale mai bune decât alte variante de anticorpi maturați prin afinitate, aceștia prezintă, de asemenea, un PSR ridicat și au niveluri ridicate de legare de fundal la celule (*vezi, de exemplu,* **Exemplul 12**). Surprinzător, anticorpii AL2p-58 și AL2p-47 prezintă atât afinitate de legare ridicată, cât și un PSR relativ scăzut în comparație cu alte variante de anticorpi cu afinitate ridicată, cum ar fi AL2p-31 și AL2p-60, având în același timp capacitatea de a crește semnalizarea TREM2 atât în format solubil cât și în cel legat de placă, pentru a promova supraviețuirea macrofagelor umane primare și a celulelor dendritice umane primare; și pentru a reduce producția de TREM2 solubil (sTREM2) de către celulele mieloide umane primare atât *in vitro* cât și *in vivo* (*vezi, de exemplu,* **Exemplele 2-12**). Pe baza acestor rezultate, a fost neașteptat ca anticorpii AL2p-58 și AL2p-47 să prezinte afinitate ridicată pentru TREM2 și proprietăți funcționale bune fără a prezenta vreo PSR semnificativă sau legare de fundal la celule.

Rezultatele din **Exemplul 9** arată, de asemenea, surprinzător că anticorpii anti-TREM2 maturați prin afinitate din prezenta dezvăluire, cum ar fi AL2p-58 și AL2p-47, induc o crește de câteva sute de ori a viabilității celulare a macrofagelor și a celulelor dendritice umane primare *(vezi, de exemplu,* **Tabelul 14 și FIG. 8A și 8B).** Această proprietate funcțională este surprinzătoare, deoarece anticorpilor anti-TREM2 maturați prin afinitate, cum ar fi AL2p-58 și AL2p-47, prezintă numai o îmbunătățire de aproximativ 10 ori a afinității (K_D) pentru legarea la TREM2-Fc uman în comparație cu anticorpul parental AL2p anti-TREM2 de șoarece (*vezi, de exemplu*, **Tabelele 1 și 8**), dar au o creștere de câteva sute de ori a capacității lor de a promova viabilitatea celulară. În plus, este surprinzător faptul că anticorpul AL2p-37, care are o afinitate de legare aproximativ similară cu AL2p-58 și AL2p-47, are o putere relativ mai mică decât AL2p-58 și AL2p-47 pentru promovarea viabilității celulare.

Proteine TREM2

Într-un aspect, prezenta dezvăluire furnizează anticorpi care se leagă la o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire cu afinitate îmbunătățită și induc una sau mai multe activități ale TREM2 și/sau intensifică una sau mai multe activități ale TREM2 după legarea la o proteină TREM2 exprimată într-o celulă.

Proteinele TREM2 din prezenta dezvăluire includ, fără limitare, o proteină TREM2 umană (Nr. acces Uniprot Q9NZC2; SECV ID NR: 1), și o proteină TREM2 de mamifer non-uman, cum ar fi proteina TREM2 de șoarece (Nr. acces Uniprot Q99NH8; SECV ID NR: 2), proteină TREM2 de șobolan (Nr. acces Uniprot D3ZZ89; SECV ID NR: 3), proteină TREM2 de maimuță Rhesus (Nr. acces Uniprot F6QVF2; SECV ID NR: 4), proteină TREM2 de maimuță cynomolgus (Nr. acces NCBI XP_015304909.1; SECV ID NR: 5), proteină TREM2 de ecvină (Nr. acces Uniprot F7D6L0; SECV ID NR: 6), proteină TREM2 de porc (Nr. acces Uniprot H2EZZ3; SECV ID NR: 7), și proteină TREM2 de câine (Nr. acces Uniprot E2RP46; SECV ID NR: 8). Așa cum se utilizează aici "proteină TREM2" se referă atât la secvențe de tip sălbatic, cât și la secvențe variante care apar natural.

Receptorul de declanșare exprimat pe celulele mieloide-2 (TREM2) este denumit în diferite feluri ca TREM-2, TREM2a, TREM2b, TREM2c, receptor de declanșare exprimat pe celulele mieloide-2a și receptor de declanșare exprimat pe monocite-2. TREM2 este o proteină membranară din 230 de aminoacizi. TREM2 este un receptor asemănător imunoglobulinei exprimat în principal pe celulele liniei mieloide, incluzând, fără limitare, macrofage, celule dendritice, monocite, celule Langerhans ale pielii, celule Kupffer, osteoclaste și microglia. În unele variante de realizare, TREM2 formează un complex de receptor semnalizare cu DAP12. În unele variante de realizare, TREM2 fosforilează și semnalează prin DAP12 (o proteină adaptor de domeniu ITAM). În unele variante de realizare semnalizarea TREM2 are ca rezultat activarea în aval a PI3K sau a altor semnale intracelulare. Pe celulele mieloide, semnalele receptorului similar cu Toll (TLR) sunt importante pentru activarea activităților TREM2, *de exemplu*, în contextul unui răspuns de infecție. TLR-urile joacă, de asemenea, un rol cheie în răspunsul inflamator patologic, *de exemplu,* TLR-uri exprimate în macrofage și celule dendritice.

În unele variante de realizare, un exemplu de secvență de aminoacizi TREM2 umană este specificat mai jos ca SECV ID NR: 1:

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

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

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

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

În unele variante de realizare, TREM2-ul uman este o preproteină care include o peptidă semnal. În unele variante de realizare, TREM2-ul uman este o proteină matură. În unele variante de realizare, proteina TREM2 matură nu include o peptidă semnal. În unele variante de realizare, proteina TREM2 matură este exprimată pe o celulă. În unele variante de realizare, TREM2 conține o peptidă semnal localizată la reziduurile de aminoacizi 1-18 ale TREM2 uman (SECV ID NR: 1); un domeniu extracelular de tip variabil (IgV) similar imunoglobulinei situat la reziduurile de aminoacizi 29-112 ale TREM2 uman (SECV ID NR: 1); secvențe extracelulare suplimentare situate la reziduurile de aminoacizi 113-174 ale TREM2 uman (SECV ID NR: 1); un domeniu transmembranar localizat la reziduurile de aminoacizi 175-195 ale TREM2 uman (SECV ID NR: 1); și un domeniu intracelular localizat la reziduurile de aminoacizi 196-230 ale TREM2 uman (SECV ID NR: 1).

Domeniul transmembranar al TREM2 uman conține o lizină la reziduul de aminoacid 186 care poate interacționa cu un acid aspartic din DAP12, care este o proteină adaptoare cheie care transduce semnalizarea de la TREM2, TREM1 și alți membri înrudiți ai familiei de IgV.

Omologii de TREM2 uman includ, fără limitare, receptorul de celule natural killer (NK) NK-p44 (NCTR2), receptorul polimeric de imunoglobulină (pIgR), CD300E, CD300A, CD300C și TREML1/TLT1. În unele variante de realizare, NCTR2 are similaritate cu TREM2 din domeniul IgV.

Anticorpi anti-TREM2

Anumite aspecte ale prezentei dezvăluiri se referă la anticorpi (de exemplu, anticorpi monoclonali) care se leagă specific la TREM2 cu afinitate îmbunătățită. În unele variante de realizare, anticorpii din prezenta dezvăluire leagă o proteină TREM2 matură. În unele variante de realizare, anticorpii din prezenta dezvăluire leagă o proteină TREM2 matură, în care proteina TREM2 matură este exprimată pe o celulă. În unele variante de realizare, anticorpii din prezenta dezvăluire leagă o proteină TREM2 exprimată pe una sau mai multe celule umane selectate dintre celule dendritice umane, macrofage umane, monocite umane, osteoclaste umane, celule umane Langerhans ale pielii, celule Kupffer umane, microglie umană și orice combinații ale acestora.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la o proteină TREM2 fără a concura, inhiba sau bloca în alt fel unul sau mai mulți liganzi TREM2 de la legarea la proteina TREM2. Exemple de liganzi TREM2 adecvați includ, fără limitare, liganzi TREM2 exprimați de celule de *E. coli*, celule apoptotice, acizi nucleici, lipide anionice, APOE, APOE2, APOE3, APOE4, APOE anionic, APOE2 anionic, APOE3 anionic, APOE4 anionic, APOE lipidat, APOE2 lipidat, APOE3 lipidat, APOE4 lipidat, lipide zwitterionice, fosfolipide cu sarcină negativă, fosfatidilserină, sulfatide, fosfatidilcolină, sfingomielină, fosfolipide de membrană, proteine lipidate, proteolipide, peptide lipidate, și beta peptide amiloide lipidate . În consecință, în anumite variante de realizare, unul sau mai mulți liganzi TREM2 cuprind celule de *E. coli*, celule apoptotice, acizi nucleici, lipide anionice, lipide zwitterionice, fosfolipide cu sarcină negativă, fosfatidilserină (PS), sulfatide, fosfatidilcolină, sfingomielină (SM), fosfolipide, proteine lipidate, proteolipide, peptide lipidate, și peptide beta amiloide lipidate .

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire nu inhibă creșterea uneia sau mai multor celule imune înnăscute. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la una sau mai multe celule imune primare cu o afinitate care este de la cinci ori mai ridicată la 100 ori mai ridicată decât un anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și care cuprinde regiunea variabilă a lanțului ușor care cuprinde

secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la una sau mai multe celule imune primare cu o afinitate care este cel puțin de cinci ori mai ridicată, cel puțin de șase ori mai ridicată, cel puțin de șapte ori mai ridicată, cel puțin de opt ori mai ridicată, cel puțin de nouă ori mai ridicată, cel puțin de 10 ori mai ridicată, cel puțin de 11 ori mai ridicată, cel puțin de 12 ori mai ridicată, cel puțin de 13 ori mai ridicată, cel puțin de 14 ori mai ridicată, cel puțin de 15 ori mai ridicată, cel puțin de 16 ori mai ridicată, cel puțin de 17 ori mai ridicată, cel puțin de 18 ori mai ridicată, cel puțin de 19 ori mai ridicată, cel puțin de 20 ori mai ridicată, cel puțin de 21 ori mai ridicată, cel puțin de 22 ori mai ridicată, cel puțin de 23 ori mai ridicată, cel puțin de 24 ori mai ridicată, cel puțin de 25 ori mai ridicată, cel puțin de 26 ori mai ridicată, cel puțin de 27 ori mai ridicată, cel puțin de 28 ori mai ridicată, cel puțin de 29 ori mai ridicată, cel puțin de 30 ori mai ridicată, cel puțin de 35 ori mai ridicată, cel puțin de 40 ori mai ridicată, cel puțin de 45 ori mai ridicată, cel puțin de 50 ori mai ridicată decât cea a unui anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și care cuprinde regiunea variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la una sau mai multe celule imune primare cu o intensitate medie a fluorescenței (MFI) care variază de la 100 la 1500, sau mai mare decât 1500. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la una sau mai multe celule imune primare cu o intensitate medie a fluorescenței (MFI) care este cel puțin de 100, cel puțin de 110, cel puțin de 120, cel puțin de 130, cel puțin de 140, cel puțin de 141, cel puțin de

150, cel puțin de 152, cel puțin de 155, cel puțin de 159, cel puțin de 160, cel puțin de 170, cel puțin de 180, cel puțin de 187, cel puțin de 190, cel puțin de 194, cel puțin de 195, cel puțin de 200, cel puțin de 210, cel puțin de 220, cel puțin de 224, cel puțin de 230, cel puțin de 235, cel puțin de 240, cel puțin de 250, cel puțin de 260, cel puțin de 262, cel puțin de 270, cel puțin de 280, cel puțin de 288, cel puțin de 290, cel puțin de 296, cel puțin de 300, cel puțin de 310, cel puțin de 318, cel puțin de 320, cel puțin de 322, cel puțin de 327, cel puțin de 330, cel puțin de 340, cel puțin de 350, cel puțin de 360, cel puțin de 370, cel puțin de 372, cel puțin de 380, cel puțin de 390, cel puțin de 400, cel puțin de 408, cel puțin de 410, cel puțin de 413, cel puțin de 420, cel puțin de 430, cel puțin de 440, cel puțin de 450, cel puțin de 460, cel puțin de 470, cel puțin de 480, cel puțin de 490, cel puțin de 499, cel puțin de 500, cel puțin de 510, cel puțin de 520, cel puțin de 530, cel puțin de 534, cel puțin de 540, cel puțin de 547, cel puțin de 550, cel puțin de 560, cel puțin de 570, cel puțin de 580, cel puțin de 590, cel puțin de 600, cel puțin de 610, cel puțin de 620, cel puțin de 630, cel puțin de 640, cel puțin de 650, cel puțin de 660, cel puțin de 662, cel puțin de 670, cel puțin de 680, cel puțin de 690, cel puțin de 700, cel puțin de 710, cel puțin de 720, cel puțin de 730, cel puțin de 740, cel puțin de 750, cel puțin de 760, cel puțin de 770, cel puțin de 780, cel puțin de 790, cel puțin de 800, cel puțin de 810, cel puțin de 820, cel puțin de 830, cel puțin de 840, cel puțin de 850, cel puțin de 860, cel puțin de 870, cel puțin de 880, cel puțin de 890, cel puțin de 900, cel puțin de 910, cel puțin de 920, cel puțin de 930, cel puțin de 940, cel puțin de 950, cel puțin de 960, cel puțin de 970, cel puțin de 980, cel puțin de 990, cel puțin de 1000, cel puțin de 1035, cel puțin de 1110, cel puțin de 1120, cel puțin de 1130, cel puțin de 1140, cel puțin de 1150, cel puțin de 1160, cel puțin de 1170, cel puțin de 1180, cel puțin de 1190, cel puțin de 1200, cel puțin de 1210, cel puțin de 1220, cel puțin de 1230, cel puțin de 1240, cel puțin de 1250, cel puțin de 1260, cel puțin de 1270, cel puțin de 1280, cel puțin de 1290, cel puțin de 1300, cel puțin de 1310, cel puțin de 1320, cel puțin de 1330, cel puțin de 1340, cel puțin de 1350, cel puțin de 1360, cel puțin de 1370, cel puțin de 1380, cel puțin de 1390, cel puțin de 1400, cel puțin de 1410, cel puțin de 1420, cel puțin de 1430, cel puțin de 1440, cel puțin de 1450, cel puțin de 1460, cel puțin de 1467, cel puțin de 1470, cel puțin de 1480, cel puțin de 1490, sau cel puțin de 1500. În unele variante de realizare, MFI-ul este determinat la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată folosind un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau a anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de

preparare și selecție a anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*de exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se grupează și activează semnalizarea TREM2 într-un cuantum care este de cel puțin de 0,5-ori mai mare, cel puțin de 0,6-ori mai mare, cel puțin de 0,7-ori mai mare, cel puțin de 0,8-ori mai mare, cel puțin de 0,9-ori mai mare, cel puțin de 1-dată mai mare, cel puțin de 2-ori mai mare, cel puțin de 3-ori mai mare, cel puțin de 4-ori mai mare, cel puțin de 5-ori mai mare, cel puțin de 6-ori mai mare, cel puțin de 7-ori mai mare, cel puțin de 8-ori mai mare, cel puțin de 9-ori mai mare, sau cel puțin de 10-ori mai mare decât cea a unui anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și care cuprinde regiunea variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și a unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se grupează și activează semnalizarea TREM2 într-un cuantum care variază de la aproximativ 1-dată față de martor (FOC) la aproximativ 30-ori față de martor (FOC). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se grupează și activează semnalizarea TREM2 într-un cuantum care este cel puțin de 1-dată peste martor (FOC), de cel puțin de 1,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 1,9-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 2,8-ori peste

martor (FOC), de cel puțin de 2,9-ori peste martor (FOC), 3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 3,9-ori peste martor (FOC), 4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 4,9-ori peste martor (FOC), 5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 5,9-ori peste martor (FOC), 6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 6,9-ori peste martor (FOC), 7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 7,9-ori peste martor (FOC), 8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,8-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 8,9-ori peste martor (FOC), 9-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,1-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,2-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,3-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,4-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,5-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,6-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,7-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 9,8-ori peste martor (FOC), de cel

puțin de 9,9-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 10-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 11-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 12-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 13-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 14-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 15-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 16-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 17-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 18-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 19-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 20-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 21-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 22-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 23-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 24-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 25-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 26-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 27-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 28-ori peste martor (FOC), de cel puțin de 29-ori peste martor (FOC), sau cel puțin de 30-ori peste martor (FOC). În unele variante de realizare, gruparea și activarea semnalizării TREM2 este determinată la 37°C utilizând un anticorp monovalent (de exemplu, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metodele de măsurare a grupării și activării semnalizării TREM2 (de exemplu, vezi **Exemplul 3**).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cresc supraviețuirea celulei imune *in vitro* într-o măsură care este de cel puțin o dată și jumătate mai ridicată, cel puțin de două ori mai ridicată, cel puțin de trei ori mai ridicată, cel puțin de patru ori mai ridicată, cel puțin de cinci ori mai ridicată, cel puțin de șase ori mai ridicată, cel puțin de șapte ori mai ridicată, cel puțin de opt ori mai ridicată, cel puțin de nouă ori mai ridicată, cel puțin de 10 ori mai ridicată, cel puțin de 11 ori mai ridicată, cel puțin de 12 ori mai ridicată, cel puțin de 13 ori mai ridicată, cel puțin de 14 ori mai ridicată, cel puțin de 15 ori mai ridicată, cel puțin de 16 ori mai ridicată, cel puțin de 17 ori mai ridicată, cel puțin de 18 ori mai ridicată, cel puțin de 19 ori mai ridicată, cel puțin de 20 ori mai ridicată, cel puțin de 21 ori mai ridicată, cel puțin de 22 ori mai ridicată, cel puțin de 23 ori mai ridicată, cel puțin de 24 ori mai ridicată, cel puțin de 25 ori mai ridicată, cel puțin de 26 ori mai ridicată, cel puțin de 27 ori mai ridicată, cel puțin de 28 ori mai ridicată, cel puțin de 29 ori mai ridicată, cel puțin de 30 ori mai ridicată, cel puțin de 35 ori mai ridicată, cel puțin de 40 ori mai ridicată, cel puțin de 45 ori mai ridicată, cel puțin de 50 ori mai ridicată, cel puțin de 55 ori mai ridicată, cel puțin de 60 ori mai ridicată, cel puțin de 65 ori mai ridicată, cel puțin de 70 ori mai ridicată, cel puțin de 75 ori mai ridicată, cel puțin de 80 ori mai ridicată, cel puțin de 85 ori mai ridicată, cel puțin de 90 ori mai ridicată, cel puțin de 95 ori mai ridicată, sau cel

puțin de 100 ori mai ridicată decât un anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și care cuprinde regiunea variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120.

În unele variante de realizare, capacitatea anticorpilor anti-TREM2 din prezenta dezvăluire de a crește supraviețuirea celulei imune *in vitro* este măsurată prin determinarea ariei de sub curba (AUC) a curbelor de creștere a celulelor imune primare în cultură care au fost tratate cu anticorpi anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cresc supraviețuirea celulei imune *in vitro* cu o AUC care variază de la aproximativ 200000 la aproximativ 1500000. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cresc supraviețuirea celulei imune *in vitro* cu o AUC care este cel puțin de 200000, cel puțin de 210000, cel puțin de 220000, cel puțin de 230000, cel puțin de 240000, cel puțin de 250000, cel puțin de 260000, cel puțin de 270000, cel puțin de 280000, cel puțin de 290000, cel puțin de 300000, cel puțin de 310000, cel puțin de 320000, cel puțin de 330000, cel puțin de 340000, cel puțin de 350000, cel puțin de 360000, cel puțin de 370000, cel puțin de 380000, cel puțin de 390000, cel puțin de 400000, cel puțin de 410000, cel puțin de 420000, cel puțin de 430000, cel puțin de 440000, cel puțin de 450000, cel puțin de 460000, cel puțin de 470000, cel puțin de 480000, cel puțin de 490000, cel puțin de 500000, cel puțin de 510000, cel puțin de 520000, cel puțin de 530000, cel puțin de 540000, cel puțin de 550000, cel puțin de 560000, cel puțin de 570000, cel puțin de 580000, cel puțin de 590000, cel puțin de 600000, cel puțin de 610000, cel puțin de 620000, cel puțin de 630000, cel puțin de 640000, cel puțin de 650000, cel puțin de 660000, cel puțin de 670000, cel puțin de 680000, cel puțin de 690000, cel puțin de 700000, cel puțin de 710000, cel puțin de 720000, cel puțin de 730000, cel puțin de 740000, cel puțin de 750000, cel puțin de 760000, cel puțin de 770000, cel puțin de 780000, cel puțin de 790000, cel

puțin de 800000, cel puțin de 810000, cel puțin de 820000, cel puțin de 830000, cel puțin de 840000, cel puțin de 850000, cel puțin de 860000, cel puțin de 870000, cel puțin de 880000, cel puțin de 890000, cel puțin de 900000, cel puțin de 910000, cel puțin de 920000, cel puțin de 930000, cel puțin de 940000, cel puțin de 950000, cel puțin de 960000, cel puțin de 970000, cel puțin de 980000, cel puțin de 990000, cel puțin de 1000000, cel puțin de 1010000, cel puțin de 1020000, cel puțin de 1030000, cel puțin de 1040000, cel puțin de 1050000, cel puțin de 1060000, cel puțin de 1070000, cel puțin de 1080000, cel puțin de 1090000, cel puțin de 1100000, cel puțin de 1110000, cel puțin de 1120000, cel puțin de 1130000, cel puțin de 1140000, cel puțin de 1150000, cel puțin de 1160000, cel puțin de 1170000, cel puțin de 1180000, cel puțin de 1190000, cel puțin de 1200000, cel puțin de 1210000, cel puțin de 1220000, cel puțin de 1230000, cel puțin de 1240000, cel puțin de 1250000, cel puțin de 1260000, cel puțin de 1270000, cel puțin de 1280000, cel puțin de 1290000, cel puțin de 1300000, cel puțin de 1310000, cel puțin de 1320000, cel puțin de 1330000, cel puțin de 1340000, cel puțin de 1350000, cel puțin de 1360000, cel puțin de 1370000, cel puțin de 1380000, cel puțin de 1390000, cel puțin de 1400000, cel puțin de 1410000, cel puțin de 1420000, cel puțin de 1430000, cel puțin de 1440000, cel puțin de 1450000, cel puțin de 1460000, cel puțin de 1470000, cel puțin de 1480000, cel puțin de 1490000, sau cel puțin de 1500000. În unele variante de realizare, supraviețuirea celulei imune *in vitro* este măsurată la 4°C utilizând un anticorp monovalent *(de exemplu,* un Fab) sau a anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metodele se măsurare a supraviețuirii celulei imune *in vitro (de exemplu,* vezi **Exemplul 3**).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au un timp de înjumătățire *in vivo* care este mai scăzut decât al unui anticorp IgG1 martor uman. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au un timp de înjumătățire *in vivo* care este de cel puțin o dată și jumătate mai scăzut, cel puțin de două ori mai scăzut, cel puțin de trei ori mai scăzut, cel puțin de patru ori mai scăzut, cel puțin de cinci ori mai scăzut, cel puțin de șase ori mai scăzut, cel puțin de șapte ori mai scăzut, cel puțin de opt ori mai scăzut, cel puțin de nouă ori mai scăzut, cel puțin de 10 ori mai scăzut, cel puțin de 11 ori mai scăzut, cel puțin de 12 ori mai scăzut, cel puțin de 13 ori mai scăzut, cel puțin de 14 ori mai scăzut, cel puțin de 15 ori mai scăzut, cel puțin de 16 ori mai scăzut, cel puțin de 17 ori mai scăzut, cel puțin

de 18 ori mai scăzut, cel puțin de 19 ori mai scăzut, cel puțin de 20 ori mai scăzut, cel puțin de 21 ori mai scăzut, cel puțin de 22 ori mai scăzut, cel puțin de 23 ori mai scăzut, cel puțin de 24 ori mai scăzut, cel puțin de 25 ori mai scăzut, cel puțin de 26 ori mai scăzut, cel puțin de 27 ori mai scăzut, cel puțin de 28 ori mai scăzut, cel puțin de 29 ori mai scăzut, cel puțin de 30 ori mai scăzut, cel puțin de 35 ori mai scăzut, cel puțin de 40 ori mai scăzut, cel puțin de 45 ori mai scăzut, cel puțin de 50 ori mai scăzut, cel puțin de 55 ori mai scăzut, cel puțin de 60 ori mai scăzut, cel puțin de 65 ori mai scăzut, cel puțin de 70 ori mai scăzut, cel puțin de 75 ori mai scăzut, cel puțin de 80 ori mai scăzut, cel puțin de 85 ori mai scăzut, cel puțin de 90 ori mai scăzut, cel puțin de 95 ori mai scăzut, sau cel puțin de 100 ori mai scăzut decât al unui anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și care cuprinde regiunea variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; al unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și al unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au un timp de înjumătățire *in vivo* care variază de la aproximativ 0,1 zile la aproximativ 10 zile. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au un timp de înjumătățire *in vivo* care este de aproximativ 0,1 zile, de aproximativ 0,2 zile, de aproximativ 0,3 zile, de aproximativ 0,4 zile, de aproximativ 0,5 zile, de aproximativ 0,6 zile, de aproximativ 0,7 zile, de aproximativ 0,8 zile, de aproximativ 0,9 zile, de aproximativ 1 zile, de aproximativ 1,1 zile, de aproximativ 1,2 zile, de aproximativ 1,3 zile, de aproximativ 1,4 zile, de aproximativ 1,5 zile, de aproximativ 1,6 zile, de aproximativ 1,7 zile, de aproximativ 1,8 zile, de aproximativ 1,9 zile, de aproximativ 2 zile, de aproximativ 2,1 zile, de aproximativ 2,2 zile, de aproximativ 2,3 zile, de aproximativ 2,4 zile, de aproximativ 2,5 zile, de aproximativ 2,6 zile, de aproximativ 2,7 zile, de aproximativ 2,8 zile, de aproximativ 2,9 zile, de aproximativ 3 zile, de aproximativ 3,1 zile, de aproximativ 3,2 zile, de aproximativ 3,3 zile, de aproximativ 3,4 zile, de aproximativ 3,5 zile, de aproximativ 3,6 zile, de aproximativ 3,7

zile, de aproximativ 3,8 zile, de aproximativ 3,9 zile, de aproximativ 4 zile, de aproximativ 4,1 zile, de aproximativ 4,2 zile, de aproximativ 4,3 zile, de aproximativ 4,4 zile, de aproximativ 4,5 zile, de aproximativ 4,6 zile, de aproximativ 4,7 zile, de aproximativ 4,8 zile, de aproximativ 4,9 zile, de aproximativ 5 zile, de aproximativ 5,1 zile, de aproximativ 5,2 zile, de aproximativ 5,3 zile, de aproximativ 5,4 zile, de aproximativ 5,5 zile, de aproximativ 5,6 zile, de aproximativ 5,7 zile, de aproximativ 5,8 zile, de aproximativ 5,9 zile, de aproximativ 6 zile, de aproximativ 6,1 zile, de aproximativ 6,2 zile, de aproximativ 6,3 zile, de aproximativ 6,4 zile, de aproximativ 6,5 zile, de aproximativ 6,6 zile, de aproximativ 6,7 zile, de aproximativ 6,8 zile, de aproximativ 6,9 zile, de aproximativ 7 zile, de aproximativ 7,1 zile, de aproximativ 7,2 zile, de aproximativ 7,3 zile, de aproximativ 7,4 zile, de aproximativ 7,5 zile, de aproximativ 7,6 zile, de aproximativ 7,7 zile, de aproximativ 7,8 zile, de aproximativ 7,9 zile, de aproximativ 8 zile, de aproximativ 8,1 zile, de aproximativ 8,2 zile, de aproximativ 8,3 zile, de aproximativ 8,4 zile, de aproximativ 8,5 zile, de aproximativ 8,6 zile, de aproximativ 8,7 zile, de aproximativ 8,8 zile, de aproximativ 8,9 zile, de aproximativ 9 zile, de aproximativ 9,1 zile, de aproximativ 9,2 zile, de aproximativ 9,3 zile, de aproximativ 9,4 zile, de aproximativ 9,5 zile, de aproximativ 9,6 zile, de aproximativ 9,7 zile, de aproximativ 9,8 zile, de aproximativ 9,9 zile, sau de aproximativ 10 zile. În unele variante de realizare, timpul de înjumătățire *in vivo*este măsurat utilizând un anticorp monovalent *(de exemplu,* un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metodele de măsurare a timpului de înjumătățire *in vivo* (*de exemplu*, vezi **Exemplul** 4)**.**

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă, în general, cu afinitate ridicată la una sau mai multe proteine TREM2 exprimate pe o celulă. De exemplu, se crede că receptorul TREM2 necesită gruparea pe suprafața celulei pentru a transduce un semnal. Astfel, anticorpii agoniști pot avea caracteristici unice pentru a stimula, de exemplu, receptorul de TREM2. De exemplu, ei pot avea specificitate de epitop corectă care este compatibilă cu activarea receptorului, precum și capacitatea de a induce sau reține gruparea receptorilor pe suprafața celulei. În plus, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot prezenta capacitatea de a lega TREM2 fără a bloca legarea simultană a unuia sau mai multor liganzi de TREM2. Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot prezenta în plus interacțiuni funcționale aditive și/sau sinergetice cu unul sau mai mulți liganzi de TREM2. Astfel, în unele variante de

realizare, activitatea maximă a TREM2 atunci când se leagă la anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire în combinație cu unul sau mai mulți liganzi de TREM2 din prezenta dezvăluire poate fi mai mare (de exemplu, îmbunătățită) decât activitatea maximă a TREM2 atunci când este expus la concentrații de saturare ale ligandului individual sau la concentrații de saturare ale anticorpului individual. În plus, activitatea TREM2 la o concentrație dată a unui ligand de TREM2 poate fi mai mare (de exemplu, îmbunătățită) în prezența anticorpului. În consecință, în unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au un efect aditiv cu unul sau mai mulți liganzi de TREM2 pentru a spori una sau mai multe activități ale TREM2 atunci când sunt legați la proteina TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sunt sinergetici cu unul sau mai mulți liganzi de TREM2 pentru a spori una sau mai multe activități ale TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire măresc puterea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 pentru a induce una sau mai multe activități ale TREM2, în comparație cu puterea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 de a induce unul sau mai multe activități ale liganzilor de TREM2 în absența anticorpului. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire îmbunătățesc una sau mai multe activități ale TREM2 în absența grupării TREM2 la suprafața celulei. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire îmbunătățesc una sau mai multe activități ale TREM2 prin inducerea sau reținerea grupării TREM2 la suprafață celulară. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sunt grupați de unul sau mai mulți receptori de Fc-gamma exprimați pe una sau mai multe celule imune, incluzând, fără limitare, celule B și celule microgliale. În unele variante de realizare, îmbunătățirea uneia sau mai multor activități ale TREM2 induse prin legarea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 la proteina TREM2 este măsurată pe celule primare, incluzând, fără limitare, celule dendritice, celule dendritice derivate din măduva osoasă, monocite, microglia, macrofage, neutrofile, celule NK, osteoclaste, celule Langerhans ale pielii și celule Kupffer sau pe linii celulare și îmbunătățirea uneia sau mai multor activități ale TREM2 induse de legarea unuia sau mai multor liganzi TREM2 la proteina TREM2 se măsoară, de exemplu, folosind un test celular *in vitro*.

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot activa *in vivo,* receptorii prin multiple potențiale mecanisme. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2

din prezenta dezvăluire au, datorită specificității corecte a epitopului, capacitatea de a activa TREM2 în soluție fără a fi necesar să fie grupați cu un anticorp secundar, legați pe plăci sau grupați prin receptori de Fcg. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire au izotipuri de anticorpi umani, cum ar fi IgG2, care au, datorită structurii lor unice, o capacitate intrinsecă de a grupa receptorii sau de a reține receptorii într-o configurație grupată, activând astfel receptori cum ar fi TREM2 fără legarea la un receptor de Fc (de exemplu, White și colab., (2015) Cancer Cell 27, 138-148).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire grupează unii receptori (de exemplu, TREM2) prin legarea la receptorii de Fcg de pe celulele adiacente. Legarea părții constante IgG Fc a anticorpului la receptorii de Fcg conduce la agregarea anticorpilor, și anticorpii, la rândul lor, agregă receptorii la care se leagă prin regiunea lor variabilă (Chu și colab (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933; și Wilson și colab., (2011) Cancer Cell 19, 101-113). Legarea la receptorul inhibitor de Fcg, FcgR (FcgRIIB) care nu provoacă o secreție de citokine, explozie oxidativă, fagocitoză crescută și citotoxicitate mediată celular (ADCC) crescută dependentă de anticorp, este adesea o cale preferată de grupare a anticorpilor *in vivo,* deoarece legarea la FcgRIIB nu este asociată cu efecte adverse imune. Orice test adecvat descris aici poate fi utilizat pentru a se determina gruparea anticorpilor.

Alte mecanisme pot fi, de asemenea, utilizate pentru a grupa receptorii *(*de*exemplu*, TREM2). De exemplu, în unele realizări, fragmentele de anticorpi (de exemplu, fragmente de Fab) care sunt reticulate împreună pot fi utilizate pentru a grupa receptorii (*de exemplu*, TREM2) într-o manieră similară cu anticorpii cu regiuni Fc care leagă receptorii de Fcg, așa cum este descris mai sus. În unele variante de realizare, fragmente de anticorpi reticulate (*de exemplu*, fragmente de Fab) pot funcționa ca anticorpi agoniști dacă induc gruparea receptorilor pe suprafața celulei și leagă un epitop adecvat de pe țintă (*de exemplu*, TREM2).

În unele variante de realizare, anticorpii din prezenta dezvăluire care se leagă la o proteină TREM2 pot include anticorpi care, datorită specificității lor de epitop, leagă TREM2 și activează una sau mai multe activități ale TREM2. În unele variante de realizare, astfel de anticorpi se pot lega la situsul de legare a ligandului de pe TREM2

și pot mima acțiunea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 sau pot stimula antigenul țintă pentru a transduce semnalul prin legarea la unul sau mai multe domenii care nu sunt situsurile de legare ale ligandului. În unele variante de realizare, anticorpii nu concurează cu sau blochează în alt mod legarea ligandului la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii acționează aditiv sau sinergetic cu unul sau mai mulți liganzi de TREM2 pentru a activa și/sau îmbunătăți încă o activitate a TREM2.

În unele variante de realizare, activitățile TREM2 care pot fi induse și/sau îmbunătățite de anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire și/sau unul sau mai mulți liganzi de TREM2 din prezenta dezvăluire includ, fără limitare, legarea lui TREM2 la DAP12; fosforilarea DAP12; activarea kinazei Syk; modularea unuia sau mai multor mediatori proinflamatorii selectați dintre IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, membri ai familiei de IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, și IL-23, în care modularea poate avea loc în una sau mai multe celule selectate dintre macrofage, macrofage M1, macrofage M1 activate, macrofage M2, celule dendritice, monocite, osteoclaste, celule Langerhans ale pielii, celule Kupffer, și celule microgliale; recrutarea Syk la un complex DAP12ATREM2; creșterea activității uneia sau mai multor gene dependente de TREM2, în care respectiva una sau mai multe gene dependente de TREM2 cuprind factor nuclear al factorilor de transcripție ai celulelor T activate (NFAT); supraviețuire crescută a celulelor dendritice, macrofagelor, macrofagelor M1, macrofagelor M1 activate, macrofagelor M2, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer, microglia, microglia M1, microglia M1 activată și microglia M2 sau orice combinație a acestora; exprimarea modulată a uneia sau mai multor molecule stimulatoare selectate dintre CD83, CD86 MHC clasa II, CD40 și orice combinație a acestora, în care CD40 poate fi exprimat pe celule dendritice, monocite, macrofage sau orice combinație a acestora și în care celulele dendritice pot cuprinde celule dendritice derivate din măduva osoasă; creșterea memoriei; și reducerea deficitului cognitiv.

Așa cum se utilizează aici, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire îmbunătățește una sau mai multe activități ale TREM2 induse prin legarea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 la proteina TREM2 dacă induce cel puțin de 2-ori, cel puțin de 3-ori, cel puțin de 4-ori, cel puțin de 5-ori, cel puțin de 6-ori, cel puțin de 7-ori,

cel puțin de 8-ori, cel puțin de 9-ori, cel puțin de 10-ori, cel puțin de 11-ori, cel puțin de 12-ori, cel puțin de 13-ori, cel puțin de 14-ori, cel puțin de 15-ori, cel puțin de 16-ori, cel puțin de 17-ori, cel puțin de 18-ori, cel puțin de 19-ori, cel puțin de 20-ori sau mai mult creșterea oricăreia una sau mai multora dintre activitățile TREM2 induse de legarea unuia sau mai multor liganzi ai TREM2 la proteina TREM2 în absența anticorpului anti-TREM2. În unele variante de realizare, creșterea încă a unei alte activități a TEM2 poate fi măsurată de orice teste pe bază de celule *in vitro* corespunzătoare sau orice model *in vivo* corespunzător descris aici sau cunoscut în domeniu, de exemplu, prin utilizarea unui test reporter pe bază de luciferază pentru a măsura exprimarea unei gene dependente de TREM2, utilizând analiza Western blot pentru a măsura creșterea fosforilării induse de TREM2 a partenerilor de semnalizare din aval, cum ar fi Syk sau prin utilizarea citometriei în flux, cum ar fi sortarea celulelor activate prin fluorescență (FACS) pentru a măsura modificările nivelurilor markerilor activării TREM2 la suprafața celulară. Oricare teste *in vitro* pe bază de celule sau model *in vivo* adecvat descris aici sau cunoscut în domeniu poate fi utilizat pentru a măsura interacțiunea *(de exemplu,* legarea) între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi de TREM2.

În unele variante de realizare un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire îmbunătățește una sau mai multe activități ale TREM2 induse prin legarea unui ligand de TREM2 la proteina TREM2 dacă acesta induce o creștere care variază de la aproximativ 1-dată la aproximativ 6-ori, sau mai mult de 6-ori în transcripția genei dependente de TREM2 induse de ligand atunci când se utilizează la o concentrație care variază de la aproximativ 0,5 nM la aproximativ 50 nM, sau mai mult de 50 nM, și în comparație cu nivelul transcripției genei dependente de TREM2 induse de legarea ligandului de TREM2 la proteina TREM2 în absența anticorpului anti-TREM2 când ligandul de TREM2 este utilizat la concentrația sa de EC_{50}. În unele variante de realizare creșterea transcripției genei dependente de TREM2 induse de ligand este cel puțin de 1-dată, cel puțin de 2-ori, cel puțin de 3-ori, cel puțin de 4-ori, cel puțin de 5-ori, cel puțin de 6-ori, cel puțin de 7-ori, cel puțin de 8-ori, cel puțin de 9-ori, cel puțin de 10-ori, cel puțin de 11-ori, cel puțin de 12-ori, cel puțin de 13-ori, cel puțin de 14-ori, cel puțin de 15-ori, cel puțin de 16-ori, cel puțin de 17-ori, cel puțin de 18-ori, cel puțin de 19-ori, cel puțin de 20-ori sau mai mare când se utilizează la o concentrație care variază de la aproximativ 0,5 nM la aproximativ 50 nM, sau mai mult de 50 nM, și în

comparație cu nivelul de transcripție a genei dependente de TREM2 induse de legarea ligandului de TREM2 la proteina TREM2 în absența anticorpului anti-TREM2 atunci când ligandul TREM2 este utilizat la concentrația sa de EC_{50}. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este utilizat la o concentrație de cel puțin de 0,5 nM, cel puțin de 0,6 nM, cel puțin de 0,7 nM, cel puțin de 0,8 nM, cel puțin de 0,9 nM, cel puțin de 1 nM, cel puțin de 2 nM, cel puțin de 3 nM, cel puțin de 4 nM, cel puțin de 5 nM, cel puțin de 6 nM, cel puțin de 7 nM, cel puțin de 8 nM, cel puțin de 9 nM, cel puțin de 10 nM, cel puțin de 15 nM, cel puțin de 20 nM, cel puțin de 25 nM, cel puțin de 30 nM, cel puțin de 35 nM, cel puțin de 40 nM, cel puțin de 45 nM, cel puțin de 46 nM, cel puțin de 47 nM, cel puțin de 48 nM, cel puțin de 49 nM, sau cel puțin de 50 nM, În unele variante de realizare, ligandul de TREM2 este fosfatidilserina (PS). În unele variante de realizare, ligandul de TREM2 este sfingomielina (SM). În unele variante de realizare, creșterea încă a unei alte activități a TREM2 poate fi măsurată prin orice teste pe bază de celule *in vitro* corespunzătoare sau orice model *in vivo* corespunzător descris aici sau cunoscut în domeniu. În unele variante de realizare, un test reporter pe bază de luciferază este utilizat pentru a măsura multiplii de creștere a exprimării genei dependente de TREM2 indusă de ligand în prezența și absența unui anticorp.

Așa cum se utilizează aici, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire nu concurează cu, inhibă, sau blochează într-un alt fel interacțiunea (*de exemplu*, legarea) dintre unul sau mai mulți liganzi de TREM2 și TREM2 dacă scade legarea ligandului la TREM2 cu mai puțin de 20% la concentrații de saturare a anticorpilor utilizând orice test sau test de cultură pe bază de celule *in vitro* descris aici sau cunoscut în domeniu. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă interacțiunea (*de exemplu*, legarea) între unul sau mai mulți liganzi de TREM2 și TREM2 cu mai puțin de 20%, mai puțin de 19%, mai puțin de 18%, mai puțin de 17%, mai puțin de 16%, mai puțin de 15%, mai puțin de 14%, mai puțin de 13%, mai puțin de 12%, mai puțin de 11%, mai puțin de 10%, mai puțin de 9%, mai puțin de 8%, mai puțin de 7%, mai puțin de 6%, mai puțin de 5%, mai puțin de 4%, mai puțin de 3%, mai puțin de 2%, sau mai puțin de 1% la concentrații de saturare ale anticorpilor utilizând orice test sau test pe bază de cultură de celule *in vitro* descris aici sau cunoscut în domeniu.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire

induce una sau mai multe activități ale TREM2 . În unele variante de realizare, anticorpul induce una sau mai multe activități ale TREM2 după legarea la o proteină TREM2 care este exprimată pe o celulă. În unele variante de realizare, anticorpul induce una sau mai multe activități ale TREM2 după legarea la o proteină TREM2 solubilă care nu este legată de membrana celulară. În anumite variante de realizare, proteina TREM2 este exprimată pe o suprafață celulară. În anumite variante de realizare, proteina TREM2 solubilă (sTREM2) se poate găsi, fără limitare, în mediul extracelular, în serul sanguin, în fluidul cefalorahidian (CSF) și în spațiul interstițial din țesuturi. În anumite variante de realizare, proteina TREM2 solubilă (sTREM2) este non-celulară. În unele variante de realizare o proteină TREM2 solubilă (sTREM2) din prezenta dezvăluire corespunde reziduurilor de aminoacizi 19-160 ale SECV ID NR:1. În unele variante de realizare o proteină TREM2 solubilă (sTREM2) din prezenta dezvăluire corespunde reziduurilor de aminoacizi 19-159 ale SECV ID NR:1. În unele variante de realizare o proteină TREM2 solubilă (sTREM2) din prezenta dezvăluire corespunde reziduurilor de aminoacizi 19-158 ale SECV ID NR:1. În unele variante de realizare o proteină TREM2 solubilă (sTREM2) din prezenta dezvăluire corespunde reziduurilor de aminoacizi 19-157 ale SECV ID NR:1. În unele variante de realizare o proteină TREM2 solubilă (sTREM2) din prezenta dezvăluire corespunde reziduurilor de aminoacizi 19-156 ale SECV ID NR:1. În unele variante de realizare o proteină TREM2 solubilă (sTREM2) din prezenta dezvăluire corespunde reziduurilor de aminoacizi 19-155 ale SECV ID NR:1. În unele variante de realizare o proteină TREM2 solubilă (sTREM2) din prezenta dezvăluire corespunde reziduurilor de aminoacizi 19-154 ale SECV ID NR:1.

În unele variante de realizare, proteinele TREM2 solubile (sTREM2) din prezenta dezvăluire pot fi variante inactive ale receptorilor celulari TREM2. În unele variante de realizare, sTREM2 poate fi prezentă la periferie, cum ar fi în plasmă sau în creierul subiectului.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire descresc nivelurile plasmatice ale TREM2 solubil*in vivo.* În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire descresc nivelurile plasmatice ale TREM2 solubilă *in vivo* prin blocarea clivajului, prin inhibarea uneia sau mai multor metaloproteaze, sau prin inducerea internalizării.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire descresc nivelurile plasmatice ale TREM2 solubil *in vivo* cu un cuantum care variază de la aproximativ 5% mai mult la aproximativ 50% mai mult decât cele ale unui anticorp IgG1 martor uman. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire scad nivelurile plasmatice ale TREM2 solubil *in vivo* cu un cuantum care este cel puțin de 5%, cel puțin de 6%, cel puțin de 7%, cel puțin de 8%, cel puțin de 9%, cel puțin de 10%, cel puțin de 11%, cel puțin de 12%, cel puțin de 13%, cel puțin de 14%, cel puțin de 15%, cel puțin de 16%, cel puțin de 17%, cel puțin de 18%, cel puțin de 19%, cel puțin de 20%, cel puțin de 21%, cel puțin de 22%, cel puțin de 23%, cel puțin de 24%, cel puțin de 25%, cel puțin de 26%, cel puțin de 27%, cel puțin de 28%, cel puțin de 29%, cel puțin de 30%, cel puțin de 31%, cel puțin de 32%, cel puțin de 33%, cel puțin de 34%, cel puțin de 35%, cel puțin de 36%, cel puțin de 37%, cel puțin de 38%, cel puțin de 39%, cel puțin de 40%, cel puțin de 41%, cel puțin de 42%, cel puțin de 43%, cel puțin de 44%, cel puțin de 45%, cel puțin de 46%, cel puțin de 47%, cel puțin de 48%, cel puțin de 49%, sau cel puțin de 50% mai mare decât cel al unui anticorp IgG1 martor uman.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire descresc nivelurile plasmatice ale TREM2 solubil *in vivo* astfel încât nivelul plasmatic al TREM2 solubil ca un procent din valoarea inițială la șase zile după tratamentul cu anticorp este cel puțin de 5%, cel puțin de 6%, cel puțin de 7%, cel puțin de 8%, cel puțin de 9%,cel puțin de 10%, cel puțin de 11%, cel puțin de 12%, cel puțin de 13%, cel puțin de 14%, cel puțin de 15%, cel puțin de 16%, cel puțin de 17%, cel puțin de 18%, cel puțin de 19%, cel puțin de 20%, cel puțin de 21%, cel puțin de 22%, cel puțin de 23%, cel puțin de 24%, cel puțin de 25%, cel puțin de 26%, cel puțin de 27%, cel puțin de 28%, cel puțin de 29%, cel puțin de 30%, cel puțin de 31%, cel puțin de 32%, cel puțin de 33%, cel puțin de 34%, cel puțin de 35%, cel puțin de 36%, cel puțin de 37%, cel puțin de 38%, cel puțin de 39%, cel puțin de 40%, cel puțin de 41%, cel puțin de 42%, cel puțin de 43%, cel puțin de 44%, cel puțin de 45%, cel puțin de 46%, cel puțin de 47%, cel puțin de 48%, cel puțin de 49%, cel puțin de 50%, cel puțin de 51%, cel puțin de 52%, cel puțin de 53%, cel puțin de 54%, cel puțin de 55%, cel puțin de 56%, cel puțin de 57%, cel puțin de 58%, cel puțin de 59%, cel puțin de 60%, cel puțin de 61%, cel puțin de 62%, cel puțin de 63%, cel puțin de 64%, cel puțin de 65%, cel

puțin de 66%, cel puțin de 67%, cel puțin de 68%, cel puțin de 69%, cel puțin de 70%, cel puțin de 71%, cel puțin de 72%, cel puțin de 73%, cel puțin de 74%, cel puțin de 75%, cel puțin de 76%, cel puțin de 77%, cel puțin de 78%, cel puțin de 79%, sau cel puțin de 80%. În unele variante de realizare, nivelurile plasmatice ale TREM2 solubil *in vivo* sunt măsurate utilizând un anticorp monovalent *(de exemplu,* un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Metode de măsurare ale nivelurilor plasmatice ale TREM2 solubil *in vivo* sunt descrise aici (de exemplu, vezi **Exemplul 4**).

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi utilizați pentru a preveni, reduce riscul de, sau trata demența, demența frontotemporală, boala Alzheimer, demența vasculară, demența mixtă, boala Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia cu presiune normală, scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, boala tauopatică, boala Nasu-Hakola, accidentul vascular cerebral, trauma acută, trauma cronică, deficitul cognitiv, pierderile de memorie, lupusul, colita acută și cronică, artrita reumatoidă, vindecarea rănilor, boala Crohn, boala inflamatorie intestinala, colita ulcerativă, obezitatea, malaria, tremorul esențial, lupusul sistemului nervos central, boala Behcet, boala Parkinson, demența cu corpi Lewy, atrofia sistemică multiplă, sindromul Shy-Drager, paralizia supranucleară progresivă, degenerescența ganglionară bazală corticală, encefalomielita acută diseminată, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoza, afecțiuni ale îmbătrânirii, crize, leziunea măduvei spinării, leziunea cerebrală traumatică, degenerescența maculară legată de vârstă, glaucomul, retinita pigmentară, degenerescența retiniană, infecția tractului respirator, sepsisul, infecția oculară, infecția sistemică, lupusul, artrita, scleroza multiplă, densitatea osoasă scăzută, osteoporoza, osteogeneza, boala osteopetrotică, boala Paget osoasă, cancerul solid și de sânge, cancerul de vezică urinară, cancerul de creier, cancerul de sân, cancerul de colon, cancerul de rect, cancerul endometrial, cancerul de rinichi, cancerul de celule renale, cancerul de pelvis renal, leucemia, cancerul pulmonar, melanomul, limfomul non-Hodgkin, cancerul pancreatic, cancerul de prostată, cancerul ovarian, fibrosarcomul, leucemia limfoblastică acută (ALL), leucemia mieloidă acută (AML), leucemia limfocitară cronică (CLL), leucemia mieloidă cronică (CML), mielomul multiplu, policitemia vera, trombocitoza esențială, mielofibroza primară sau idiopatică, mieloscleroza primară sau idiopatică, tumorile derivate din mieloide, tumorile care exprimă TREM2, cancerul tiroidian, infecțiile, herpesul CNS, infecțiile parazitare,

infecția cu tripanozome, infecția Cruzi, infecția cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecția cu *Leishmania donovani*, infecția cu grupul de B *Streptococcus*, infecția cu *Campylobacter jejuni*, infecția cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripa Haemophilus. Metodele furnizate aici își găsesc, de asemenea, utilizarea în inducerea sau promovarea supraviețuirii, maturării, funcționalității, migrării sau proliferării uneia sau mai multor celule imune la un individ care are nevoie de acestea. Metodele furnizate aici își găsesc o utilizare suplimentară în scăderea activității, funcționalității sau supraviețuirii celulelor T reglatoare, celulelor dendritice imunosupresoare încorporate în tumori, macrofagelor imunosupresoare încorporate în tumori, celulelor supresoare derivate din mieloide, macrofagelor asociate tumorilor, celulelor de leucemie mieloidă acută (AML), celulelor de leucemie limfocitară cronică (CLL) sau celulelor de leucemie mieloidă cronică (CML) la un individ care are nevoie de acestea. Metodele furnizate aici își găsesc o utilizare suplimentară în creșterea memoriei și/sau reducerea deficitului cognitiv.

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi utilizați, de asemenea, în îngrijirea avansată a rănilor. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sunt anticorpi monoclonali. Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi testați în ceea ce privește inducerea uneia sau mai multor activități ale TREM2. Testele utile pot include Western blot-uri (*de exemplu,* pentru substraturi de PI3K-kinaze DAP12 tirozin-fosforilate sau treonină/serină-fosforilate), ELISA (*de exemplu,* pentru interleukină secretată sau secreția de citokină), FACS *(de exemplu,* pentru legarea anti-TREM2 la TREM2), imunocitochimie (*de exemplu,* pentru *de exemplu,* pentru substraturi de PI3K-kinaze DAP12 tirozin-fosforilate sau treonină/serină fosforilate), teste de genă reporter (*de exemplu*, pentru activarea TLR), supraviețuirea și/sau funcționarea crescută a celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer și/sau microgliei, fagocitoza crescută a neuronilor apoptotici, sinapselor deteriorate, beta amiloidului sau fragmente ale acestora, Tau, IAPP, alfa-sinucleinei, TDP-43, proteinei FUS, proteinei prion, PrPSc, huntingtinei, calcitoninei, superoxid dismutazei, ataxinei, corpilor Lewy, factorului atrial natriuretic, polipeptidei amiloide insulă, insulinei, apolipoproteinei AI, amiloidului seric A, medinei, prolactinei, transtiretinei, lizozimei, beta 2 microglobulinei, gelsolinei, keratoepitelinei, cistatinei, lanțului ușor al imunoglobulinei AL, proteinei S-IBM, produselor de translație non-ATG

asociate cu repetare (RAN), peptidelor cu repetare a DiPeptidei (DPR), peptidei cu repetare de glicină-alanină (GA), peptidei cu repetare de glicină-prolină (GP), peptide cu repetare de glicină-arginine (GR), peptidei cu repetare de prolină-alanină (PA), și peptidei cu repetare de prolină-arginină (PR), reziduurilor de țesut nervos, reziduurilor de țesut non-nervos, bacteriilor, altor corpuri străine, proteinelor care sunt cauza unei boli, peptidelor care sunt cauza unei boli, acidului nucleic care este cauza unei boli, sau a celulelor tumorale de către macrofage, celulelor dendritice, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer, monocitelor, osteoclastelor și/sau celulelor microgliale, reorganizarea crescută a citoscheletului și scăderea răspunsurilor proinflamatorii microgliale sau alte teste cunoscute în domeniu.

Un anticorp dependent de legarea la receptorul FcgR pentru a activa receptorii vizați își poate pierde activitatea de agonist dacă este conceput pentru a elimina legarea FcgR (vezi, *de exemplu*, Wilson și colab., (2011) Cancer Cell 19, 101-113; Armour at al., (2003) Immunology 40 (2003) 585-593); și White și colab., (2015) Cancer Cell 27, 138-148). Ca atare, se consideră că un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cu specificitatea corectă pentru epitop poate activa antigenul țintă, cu efecte adverse minime, atunci când anticorpul are un domeniu Fc de la un izotip de IgG2 uman (CH1 și regiunea de balama) sau un alt tip de domeniu Fc care este capabil să lege preferențial receptorii inhibitori FcgRIIB r, sau o variație a acestora.

Izotipuri și modificări ale anticorpilor Fc exemplificative sunt furnizate în Tabelul A de mai jos. În unele variante de realizare, anticorpul are un izotip de Fc listat în Tabelul A de mai jos.

Tabelul A: Izotipuri de Fc de anticorpi exemplificative care sunt capabile să lege receptorul gamma Fc

Izotip de Fc	**Mutație (Schema de numerotare EU)**
IgG1	N297A
IgG1	D265A și N297A
IgG1	D270A

Izotip de Fc	**Mutație (Schema de numerotare EU)**
IgG1	L234A și L235A L234A și G237A L234A și L235A și G237A
IgG1	P238D și/sau L328E și/sau S267E/L328F și/sau E233 și sau/ G237D și/sau H268D și/sau P271G și/sau A330R
IgG1	P238D și L328E și E233D și G237D și H268D și P271G și A330R
IgG1	P238D și L328E și G237D și H268D și P271G și A330R
IgG1	P238D și S267E și L328F și E233D și G237D și H268D și P271G și A330R
IgG1	P238D și S267E și L328F și G237D și H268D și P271G și A330R
IgG2	V234A și G237A
IgG4	L235A și G237A și E318A
IgG4	S228P și L236E
IgG2/4 hibrid	IgG2 aa 118 la 260 și IgG4 aa 261 la 447
	H268Q și V309L; și A330S și P331S
IgG1	C226S și C229S și E233P și L234V și L235A
IgG1	L234F și L235E și P331S
IgG2	C232S sau C233S
IgG2	A330S și P331S
IgG1	S267E, și L328F S267E individual
IgG2	S267E și L328F
IgG4	S267E și L328F

Izotip de Fc	**Mutație (Schema de numerotare EU)**
IgG2	WT HC cu Kappa (lanț ușor) LC HC C127S cu Kappa LC Kappa LC C214S Kappa LC C214S și HC C233S Kappa LC C214S și HC C232S Oricare dintre mutațiile listate mai sus împreună cu mutații A330S și P3 3 1S Fragment F(ab')2 de WT IgG1 și oricare dintre mutațiile listate mai sus
IgG1	Substituie regiunea constantă grea 1 (CH1) și de balama a IgG1 cu CH1 și regiunea de balama a IGg2 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (SECV ID NR: 145) Cu o Kappa LC
IgG1	Oricare dintre mutațiile listate mai sus împreună cu A330L/A330S și/ sau L234F și/sau L235E și/sau P331S
IgG1, IgG2, sau IgG4	Oricare dintre mutațiile listate mai sus împreună cu M252Y și/sau S254T și/sau T256E
IgG1 de șoarece	Pentru modele de șoarece bolnav
IgG4	WT
IgG1	Oricare dintre mutațiile listate mai sus împreună cu E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W și/sau oricare combinație a acestora.
IgG2	Oricare dintre mutațiile listate mai sus împreună cu E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W și/sau oricare combinație a acestora.

În plus față de izotipurile descrise în tabelul A, și fără a dori să fim legați de teorie, se crede că anticorpii cu izotipurile umane IgG1 sau IgG3 și mutanții acestora *(de exemplu* Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685-691) care leagă receptorii activatori de Fcg I, IIA, IIC, IIIA, IIIB la om și/sau receptorii Fcg I, III și IV la șoarece, pot acționa, de asemenea, ca anticorpi agoniști in vivo, dar pot fi asociați cu efecte adverse legate de ADCC. Cu toate acestea, astfel de receptori de Fcg par a fi mai puțin disponibili pentru legarea anticorpilor in vivo, în comparație cu receptorul inhibitor de Fcg FcgRIIB (vezi, de exemplu, White, și colab., (2013) Cancer Immunol. Immunother. 62, 941-948; și Li și colab., (2011) Science 333(6045): 1030-1034.).

În unele variante de realizare, anticorpul este din clasa IgG, clasa IgM, sau clasa IgA . În unele variante de realizare, anticorpul are un izotip IgG1, IgG2, IgG3, sau IgG4.

În anumite variante de realizare, anticorpul are un izotip IgG2. În unele variante de realizare, anticorpul conține o regiune constantă de IgG2 umană. În unele variante de realizare, regiunea constantă de IgG2 umană include o regiune Fc . În unele variante de realizare, anticorpul induce respectiva una sau mai multe activități ale TREM2, activități ale DAP12, sau ambele independent de legarea la un receptor de Fc. În unele variante de realizare, anticorpul leagă un receptor Fc inhibitor. În anumite variante de realizare, receptor Fc inhibitor este receptor Fc-gamma IIB inhibitor (FcyIIB). În unele variante de realizare, regiunea Fc conține una sau mai multe modificări. De exemplu, în unele variante de realizare, regiunea Fc conține una sau mai multe substituții de aminoacizi (de exemplu, relative la o regiune de Fc de tip sălbatic a aceluiași izotip În unele variante de realizare, respectiva una sau mai multe substituții de aminoacizi sunt selectate dintre V234A (Alegre și colab., (1994) Transplantation 57: 1537-1543. 31; Xu și colab., (2000) Cell Immunol, 200: 16-26), G237A (Cole și colab. (1999) Transplantation, 68:563-571), H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour și colab. (1999) Eur J Immunol 29: 2613-2624; Armour și colab. (2000) The Haematology Journal 1(Suppl.1):27; Armour și colab. (2000) The Haematology Journal 1(Suppl.1):27), C232S, și/sau C233S (White și colab., (2015) Cancer Cell 27, 138-148), S267E, L328F (Chu și colab., (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933), M252Y, S254T, și/sau T256E, unde poziția aminoacidului este conformă cu convenția de numerotare EU sau Kabat.

În unele variante de realizare, anticorpul are un izotip IgG2 cu un domeniu constant al lanțului greu care conține o substituție a unui aminoacid C127S, în care poziția aminoacidului este conformă convenției de numerotare EU sau Kabat (White și colab., (2015) Cancer Cell 27, 138-148; Lightle și colab., (2010) PROTEIN SCIENCE 19:753-762; și WO2008079246).

În unele variante de realizare, anticorpul are un izotip IgG2 cu un domeniu constant al lanțului ușor Kappa care conține o substituție de aminoacid C214S, unde poziția aminoacidului este conformă cu convenția de numerotare EU sau Kabat (White și colab.,(2015) Cancer Cell 27, 138-148; Lightle și colab., (2010) PROTEIN SCIENCE 19:753-762; și WO2008079246).

În anumite variante de realizare, anticorpul are un izotip IgG1. În unele variante de realizare, anticorpul conține o regiune constantă IgG1 de șoarece. În unele variante de realizare, anticorpul conține o regiune constantă IgG1 uman. În unele variante de realizare, regiunea constantă IgG1 umană include o regiune Fc . În unele variante de realizare, anticorpul se leagă la un receptor Fc inhibitor. În anumite variante de realizare, receptorul inhibitor Fc este receptorul inhibitor Fc-gamma IIB (FcγIIB). În unele variante de realizare, regiunea Fc conține una sau mai multe modificări. De exemplu, în unele variante de realizare, regiunea Fc conține una sau mai multe substituții de aminoacizi (de exemplu, în raport cu o regiune Fc de tip sălbatic a aceluiași izotip). În unele variante de realizare, respectiva una sau mai multe substituții de aminoacizi sunt selectate dintre N297A (Bolt S și colab. (1993) Eur J Immunol 23:403-411), D265A (Shields și colab. (2001) R. J. Biol. Chem. 276, 6591-6604), L234A, L235A (Hutchins și colab. (1995) Proc Natl Acad Sci USA, 92:11980-11984; Alegre și colab., (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu și colab., (2000) Cell Immunol, 200:16-26), G237A (Alegre și colab. (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu și colab. (2000) Cell Immunol, 200:16-26),C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern și colab., (2007) Blood, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky și colab., (2008) Proc Natl Acad Sci USA 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, și/sau T256E, unde poziția aminoacidului este conformă cu convenția de numerotare EU sau Kabat.

În unele variante de realizare, anticorpul include un domeniu constant al lanțului greu de izotip IgG2 1 (CH1) și o regiune de balama (White și colab., (2015) Cancer Cell 27, 138-148). În anumite variante de realizare, izotipul IgG2 CH1 și regiunea de balama conțin secvența de aminoacizi ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLY SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP (SECV ID NR: 145). În unele variante de realizare, regiunea Fc a anticorpului conține o substituție de aminoacid S267E, o substituție de aminoacid L328F sau ambele și/sau o substituție de aminoacid N297A sau N297Q, în care poziția aminoacidului este conformă cu convenția de numerotare EU sau Kabat.

În anumite variante de realizare, anticorpul are un izotip IgG4. În unele variante de realizare, anticorpul conține o regiune constantă a IgG4 umană. În unele variante de realizare, regiunea constantă a IgG4 umană include o regiune Fc. În unele variante de realizare, anticorpul se leagă la un receptor Fc inhibitor. În anumite variante de realizare, receptorul inhibitor Fc este receptorul inhibitor Fc-gamma IIB (FcyIIB). În unele variante de realizare, regiunea Fc conține una sau mai multe modificări. De exemplu, în unele variante de realizare, regiunea Fc conține una sau mai multe substituții de aminoacizi (de exemplu, în raport cu o regiune Fc de tip sălbatic a aceluiași izotip). În unele variante de realizare, respectiva una sau mai multe substituții de aminoacizi sunt selectate dintre L235A, G237A, S228P, L236E (Reddy și colab., (2000) J Immunol,164 :1925-1933), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, și/sau T256E, unde poziția aminoacidului este conformă convenției de numerotare EU sau Kabat.

În anumite variante de realizare, anticorpul are un izotip hibrid IgG2/4. În unele variante de realizare, anticorpul include o secvență de aminoacizi care conține aminoacizii 118 la 260 conform cu numerotarea EU sau, Kabat a IgG2 umană și aminoacizii 261-447 conform cu numerotarea EU sau, Kabat a IgG4 umană (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

În anumite variante de realizare, anticorpul conține o regiune constantă de IgG4 de șoarece (Bartholomaeus, și colab. (2014). J. Immunol. 192, 2091-2098).

În unele variante de realizare, regiunea Fc conține în plus una sau mai multe substituții suplimentare de aminoacizi selectate dintre A330L, L234F; L235E, sau P331S conform cu numerotarea EU sau, Kabat; și oricare combinație a acestora.

În anumite variante de realizare, anticorpul conține una sau mai multe substituții de aminoacizi în regiunea Fc la o poziție de reziduu selectată dintre C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, și oricare combinație a acestora, unde numerotarea reziduurilor este conform cu numerotarea EU sau Kabat. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, L234A, L235A, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU . În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și K322A, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, A330S, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, A330S, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și A330S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile S267E și L328F, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în poziția C127S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc conține o substituție a unui aminoacid în pozițiile E345R, E430G și S440Y, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU.

Alte mutații ale IgG

În unele variante de realizare, una sau mai multe dintre variantele de IgG1 descrise aici pot fi combinate cu o mutație A330L (Lazar și colab., (2006) Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010), sau una sau mai multe dintre mutațiile L234F, L235E, și/sau P331S (Sazinsky și colab., (2008) Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172), unde poziția aminoacidului este conformă convenției de numerotare EU sau Kabat, pentru a se elimina activarea complementului. În unele variante de realizare, variantele de IgG descrise aici pot fi combinate cu una sau mai multe mutații pentru a crește timpul de înjumătățire a anticorpului în serul uman (de exemplu mutații M252Y, S254T,T256E conform cu convenția de numerotare EU sau, Kabat) (Dall'Acqua și colab., (2006) J Biol Chem, 281:23514-23524; și Strohl e al., (2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685-691).

În unele variante de realizare, o variantă de IgG4 conform prezentei dezvăluiri poate fi combinată cu o mutație S228P conform convenției de numerotare EU sau Kabat (Angal și colab., (1993) Mol Immunol, 30:105-108) și/sau cu una sau mai multe mutații descrise în Peters și colab., (2012) J Biol Chem. 13;287(29):24525-33) pentru a spori stabilizarea anticorpului.

Anticorpi anti-TREM2 exemplificativi

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 izolat din prezenta dezvăluire se leagă de TREM2 cu afinitate ridicată și îmbunătățește una sau mai multe activități ale TREM2 induse de legarea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 la proteina TREM2, în comparație cu una sau mai multe activități ale TREM2 induse prin legarea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 la proteina TREM2 în absența anticorpului izolat. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 îmbunătățește una sau mai multe activități TREM2 fără a intra în competiție cu sau a bloca într-un alt mod legarea unuia sau mai multor liganzi de TREM2 la proteina TREM2. În unele variante de realizare, anticorpul este un anticorp umanizat, un anticorp bispecific, un anticorp multivalent sau un anticorp himeric. Descrieri exemplificative ale unor astfel de anticorpi se găsesc pe parcursul prezentei dezvăluiri. În unele variante de realizare, anticorpul este un anticorp bispecific care recunoaște un prim antigen și un al doilea antigen.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un TREM2 uman, sau un omolog al acestuia, incluzând, fără limitare, o proteină TREM2 de mamifer (de exemplu, un mamifer non-uman), proteină TREM2 de șoarece (Nr. acces Uniprot Q99NH8), proteină TREM2 de șobolan (Nr. acces Uniprot D3ZZ89), proteină TREM2 de maimuță Rhesus (Nr. acces Uniprot F6QVF2), proteină TREM2 de maimuță cynomolgus (Nr. acces NCBI XP_015304909.1), proteină TREM2 de ecvină (Nr. acces Uniprot F7D6L0), proteină TREM2 de porc (Nr. acces Uniprot H2EZZ3), și proteină TREM2 de câine (Nr. acces Uniprot E2RP46). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă specific la TREM2 uman . În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă specific la TREM2 de maimuță cynomolgus. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă specific la ambii TREM2 uman și TREM2 de maimuță cynomolgus. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire induc cel puțin o activitate a TREM2 din prezenta dezvăluire.

Regiuni de legare ale anticorpului anti-TREM2

Anumite aspecte ale prezentei dezvăluiri se referă la anticorpi anti-TREM2 care se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul TREM2 legat de un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la unul sau mai mulți aminoacizi din interiorul reziduurilor de aminoacizi SFEDAHVEH (reziduuri de aminoacid 149-157 ale SECV ID NR: 1). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la unul sau mai multe reziduuri de aminoacid selectate dintre E151, D152, și E156 ale SECV ID NR: 1. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la reziduurile de aminoacid E151, D152, și E156 ale SECV ID NR: 1.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea unui anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120 pentru legarea la TREM2.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea a cel puțin unui anticorp selectat dintre oricare dintre anticorpii listați în **Tabelele 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, și 7.** În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea a cel puțin unui anticorp selectat dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea anticorpului AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea anticorpului AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea anticorpului AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea anticorpului AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea anticorpului AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din

prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea anticorpului AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire inhibă competitiv legarea anticorpului AL2p-62.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de cel puțin un anticorp selectat dintre oricare dintre anticorpii listați în **Tabelele 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6,** și 7. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de cel puțin un anticorp selectat dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de anticorpul AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de anticorpul AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de anticorpul AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de anticorpul AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de anticorpul AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman

care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de anticorpul AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la un epitop al TREM2 uman care este același sau se suprapune cu epitopul de TREM2 legat de anticorpul AL2p-62.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de cel puțin un anticorp selectat dintre oricare dintre anticorpii listați în **Tabelele 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, și 7.** În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de cel puțin un anticorp selectat dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90. Metode exemplificative detaliate pentru cartografierea unui epitop la care se leagă un anticorp sunt furnizate în Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," în Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de anticorpul AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de anticorpul AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de anticorpul AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de anticorpul AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de anticorpul AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de anticorpul AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpii anti-

TREM2 din prezenta dezvăluire leagă în esență același epitop de TREM2 legat de anticorpul AL2p-62.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu unul sau mai mulți anticorpi selectați dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90, și oricare combinație a acestora pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu anticorpul AL2p-31 pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu anticorpul AL2p-37 pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu anticorpul AL2p-47 pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu anticorpul AL2p-58 pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu anticorpul AL2p-60 pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu anticorpul AL2p-61 pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire intră în competiție cu anticorpul AL2p-62 pentru legarea la TREM2.

Într-un test de competiție exemplificativ, TREM2 imobilizat sau celulele care exprimă TREM2 pe suprafața celulei sunt incubate într-o soluție care cuprinde un prim anticorp etichetat care se leagă la TREM2 (de exemplu, uman sau primată non-umană) și un al doilea anticorp neetichetat care este testat în ceea ce privește capacitatea sa de a concura cu primul anticorp pentru legarea la TREM2. Al doilea anticorp poate fi

prezent într-un supernatant de hibridom. Ca martor, TREM2 imobilizat sau celulele care exprimă TREM2 sunt incubate într-o soluție care cuprinde primul anticorp etichetat, dar nu al doilea anticorp neetichetat. După incubare în condiții permisive pentru legarea primului anticorp la TREM2, excesul de anticorp nelegat este îndepărtat și se măsoară cantitatea de etichetă asociată cu TREM2 imobilizat sau cu celulele care exprimă TREM2. Dacă, cantitatea de etichetă asociată cu TREM2 imobilizat sau cu celulele care exprimă TREM2 este redusă substanțial în proba de testare în raport cu proba martor, atunci aceasta indică faptul că al doilea anticorp concurează cu primul anticorp pentru legarea la TREM2. *Vezi,* Harlow și Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Regiunile variabile ale lanțului ușor și lanțului greu ale anticorpului anti-TREM2

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind (a) o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde cel puțin de una, două, sau trei HVR-uri selectate dintre HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 a oricăruia dintre anticorpii listați în **Tabelele 2A-2C,** sau selectați dintre AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62, și oricare combinație a acestora; și/sau (b) o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde cel puțin de una, două, sau trei HVR-uri selectate dintre HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 a oricăruia dintre anticorpii listați în **Tabelele 3A-3C,** sau selectați dintre AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62, și oricare combinație a acestora. În unele variante de realizare, HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 cuprind secvențe de HVR EU sau Kabat, HVR Chothia, sau HVR Contact așa cum este arătat în

Tabelele 2A-2C, 3A-3C, 6, și 7, sau de la un anticorp selectat dintre AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62, și oricare combinație a acestora.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde: un HVR-H1 care cuprinde secvența conform cu Formula I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, în care X_1 este S sau W, X_2 este S, L, sau R, și X_3 este S, D, H, Q, sau E (SECV ID NR: 121); un HVR-H2 care cuprinde secvența conform cu Formula II: $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$, în care X_1 este D, G, E, Q, sau V, X_2 este D sau Q, X_3 este Q, R, H, W, Y, sau G, X_4 este F, R, sau W, și X_5 este Q, R, K, sau H (SECV ID NR: 122); și un HVR-H3 care cuprinde secvența conform cu Formula III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, în care X_1 este Q sau K, X_2 este E, S, sau A, și X_3 este M sau H (SECV ID NR: 123), și în care anticorpul nu este un anticorp care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de YAFSSSWMN (SECV ID NR: 124), un HVR-H2 care cuprinde secvența a RIYPGDGDTNYAQKFQG (SECV ID NR: 125), și un HVR-H3 care cuprinde secvența de ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, în care regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde: un HVR-L1 care cuprinde secvența conform cu Formula IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, în care X_1 este S sau T, X_2 este Q, R, sau S, X_3 este V sau I, și X_4 este G, R, W, Q, sau A (SECV ID NR: 127) un HVR-L2 care cuprinde secvența conform cu Formula V: $KVSNRX_1S$, în care X_1 este F, R, V, sau K (SECV ID NR: 128); și un HVR-L3 care cuprinde secvența conform cu Formula V: SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129), și în care anticorpul nu este un anticorp care cuprinde o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde un HVR-L1 care cuprinde

secvența RSSQSLVHSNGYTYLH (SECV ID NR: 130), un HVR-L2 care cuprinde secvența KVSNRFS (SECV ID NR: 131), și un HVR-L3 care cuprinde secvența SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde: un HVR-H1 care cuprinde secvența conform cu Formula I, în care X_1 este S sau W, X_2 este S, L, sau R, și X_3 este S, D, H, Q, sau E; un HVR-H2 care cuprinde secvența conform cu Formula II, în care X_1 este D, G, E, Q, sau V, X_2 este D sau Q, X_3 este Q, R, H, W, Y, sau G, X_4 este F, R, sau W, și X_5 este Q, R, K, sau H; și un HVR-H3 care cuprinde secvența conform cu Formula III, în care X_1 este Q sau K, X_2 este E, S, sau A, și X_3 este M sau H, și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde: un HVR-L1 care cuprinde secvența conform cu Formula IV, în care X_1 este S sau T, X_2 este Q, R, sau S, X_3 este V sau I, și X_4 este G, R, W, Q, sau A; un HVR-L2 care cuprinde secvența conform cu Formula V, în care X_1 este F, R, V, sau K; și un HVR-L3 care cuprinde secvența : SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129), și în care anticorpul nu este un anticorp care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența YAFSSSWMN (SECV ID NR: 124), un HVR-H2 care cuprinde secvența RIYPGDGDTNYAQKFQG (SECV ID NR: 125), și un HVR-H3 care cuprinde secvența ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126), și care cuprinde o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența RSSQSLVHSNGYTYLH (SECV ID NR: 130), un HVR-L2 care cuprinde secvența KVSNRFS (SECV ID NR: 131), și un HVR-L3 care cuprinde secvența SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde una sau mai multe dintre: (a) un HVR-H1 care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a HVR-H1 a anticorpului AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16,

AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62; (b) un HVR-H2 care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a HVR-H2 a anticorpului AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62; și (c) un HVR-H3 care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a HVR-H3 a anticorpului AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62; și/sau în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde una sau mai multe dintre : (a) un HVR-L1 care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-2, AL2p-3, AL2p-

4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62; (b) un HVR-L2 care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62; și (c) un HVR-L3 care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi HVR-L3 a anticorpului AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, sau AL2p-62.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de

aminoacizi YAFSSQWMN (SECV ID NR: 132), un HVR-H2 care cuprinde secvența de aminoacizi RIYPGGGDTNYARKFQG (SECV ID NR: 133), un HVR-H3 care cuprinde secvența de aminoacizi ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126), și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența de aminoacizi RSSQSLVHSNGYTYLH (SECV ID NR: 130), un HVR-L2 care cuprinde secvența de aminoacizi KVSNRRS (SECV ID NR: 134), și un HVR-L3 care cuprinde secvența de aminoacizi SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de aminoacizi YAFSSQWMN (SECV ID NR: 132), un HVR-H2 care cuprinde secvența de aminoacizi RIYPGGGDTNYAGKFQG (SECV ID NR: 135), un HVR-H3 care cuprinde secvența de aminoacizi ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126), și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența de aminoacizi RSSQSLVHSNGYTYLH (SECV ID NR: 130), un HVR-L2 care cuprinde secvența de aminoacizi KVSNRFS (SECV ID NR: 131), și un HVR-L3 care cuprinde secvența de aminoacizi SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de aminoacizi YAFSSDWMN (SECV ID NR: 136), un HVR-H2 care cuprinde secvența de aminoacizi RIYPGEGDTNYARKFHG (SECV ID NR: 137), un HVR-H3 care cuprinde secvența de aminoacizi ARLLRNKPGESYAMDY (SECV ID NR: 138), și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența de aminoacizi RTSQSLVHSNAYTYLH (SECV ID NR: 139), un HVR-L2 care cuprinde secvența de aminoacizi KVSNRVS (SECV ID NR: 140), și un HVR-L3 care cuprinde secvența de aminoacizi SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de aminoacizi YAFSSQWMN (SECV ID NR: 132), un HVR-H2 care cuprinde secvența de aminoacizi RIYPGEGDTNYARKFQG (SECV ID NR: 141), un HVR-H3 care cuprinde secvența de aminoacizi ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126), și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența de aminoacizi RSSQSLVHSNQYTYLH (SECV ID NR: 142), un HVR-L2 care cuprinde secvența de aminoacizi KVSNRRS (SECV ID NR: 134), și un

HVR-L3 care cuprinde secvența de aminoacizi SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de aminoacizi YAFSSQWMN (SECV ID NR: 132), un HVR-H2 care cuprinde secvența de aminoacizi RIYPGEGDTNYAGKFQG (SECV ID NR: 143), un HVR-H3 care cuprinde secvența de aminoacizi ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126), și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența de aminoacizi RSSQSLVHSNQYTYLH (SECV ID NR: 142), un HVR-L2 care cuprinde secvența de aminoacizi KVSNRFS (SECV ID NR: 131), și un HVR-L3 care cuprinde secvența de aminoacizi SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de aminoacizi YAFSSQWMN (SECV ID NR: 132), un HVR-H2 care cuprinde secvența de aminoacizi RIYPGGGDTNYAGKFQG (SECV ID NR: 135), un HVR-H3 care cuprinde secvența de aminoacizi ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126), și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența de aminoacizi RSSQSLVHSNRYTYLH (SECV ID NR: 144), un HVR-L2 care cuprinde secvența de aminoacizi KVSNRFS (SECV ID NR: 131), și un HVR-L3 care cuprinde secvența de aminoacizi SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde un HVR-H1 care cuprinde secvența de aminoacizi YAFSSQWMN (SECV ID NR: 132), un HVR-H2 care cuprinde secvența de aminoacizi RIYPGGGDTNYARKFQG (SECV ID NR: 133), un HVR-H3 care cuprinde secvența de aminoacizi ARLLRNQPGESYAMDY (SECV ID NR: 126), și regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde un HVR-L1 care cuprinde secvența de aminoacizi RSSQSLVHSNRYTYLH (SECV ID NR: 144), un HVR-L2 care cuprinde secvența de aminoacizi KVSNRRS (SECV ID NR: 134), și un HVR-L3 care cuprinde secvența de aminoacizi SQSTRVPYT (SECV ID NR: 129). În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o regiune variabilă a lanțului greu și o regiune variabilă a lanțului ușor, în care regiunea variabilă a lanțului greu cuprinde una, două, trei sau patru regiuni de cadru selectate dintre VH FR1, VH FR2, VH FR3, și VH FR4, în care: VH FR1 cuprinde o secvență selectată din grupul care constă din SECV

ID NR: 9-11, VH FR2-ul cuprinde o secvență selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 12 și 13, VH FR3-ul cuprinde o secvență selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 14 și 15, și VH FR4-ul cuprinde secvența cu SECV ID NR: 16; și/sau regiunea variabilă a lanțului ușor cuprinde una, două, trei sau patru regiuni de cadru selectate dintre VL FR1, VL FR2, VL FR3, și VL FR4, în care: L FR1-ul cuprinde o secvență selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 17-20, VL FR2-ul cuprinde o secvență selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 21 și 22, VL FR3-ul cuprinde o secvență selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 23 și 24, și VL FR4-ul cuprinde o secvență selectată din grupul care constă din SECV ID NR: 25 și 26.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o regiune variabilă a lanțului greu a oricăruia dintre anticorpii listați în **Tabelul 6A,** sau selectați dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90; și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor a oricăruia dintre anticorpii listați în **Tabelul 7A,** sau selectați dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-

h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată dintre oricare dintre SECV ID NR: 27-71 și 91; și/sau un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată dintre oricare dintre SECV ID NR: 92-113 și 118. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată dintre oricare dintre SECV ID NR: 27, 56 și 72-90; și/sau un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi selectată dintre oricare dintre SECV ID NR: 92, 104, și 114-117.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-2 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 28; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-2 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-2 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 28, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi de HVR-

H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-2 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi de HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-2. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-2 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 28 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-2 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 28. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-2 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 28. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-2 sau SECV ID NR: 28, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-H1 a anticorpului AL2p-2, (b) secvența de aminoacizi a HVR-H2 a anticorpului AL2p-2, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-H3 a anticorpului AL2p-2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin

de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-2 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-2 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-2 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-2 sau a SECV ID NR: 92, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-2, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-2, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-2.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-3 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 29; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin

de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-3 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-3 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 29, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-3. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-3 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-3. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-3 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 29 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-3 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 29. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-3 sau secvența de aminoacizi

a SECV ID NR: 29. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-3 sau a SECV ID NR: 29, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-3, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-3, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-3. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-3 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-3 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-3 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-3 sau a SECV ID NR: 92, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-3, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-3, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-3.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în

care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-4 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 30; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-4 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-4 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 30, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-4. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-4 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-4. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100%

identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-4 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 30 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-4 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 30. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-4 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 30. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-4 sau a SECV ID NR: 30, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-4, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-4, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-4. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-4 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-4 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-4 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 92. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile

au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-4 sau a SECV ID NR: 92, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-4, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-4, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-4.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-7 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 31; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-7 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-7 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 31, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-7. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de

91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-7 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-7. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-7 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 31 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-7 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 31. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-7 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 31. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (***adică,*** în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-7 sau SECV ID NR: 31, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-7, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-7, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-7. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a

anticorpului AL2p-7 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-7 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-7 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-7 sau SECV ID NR: 95, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-7, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-7, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-7.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-8 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 32; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-8 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel

puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-8 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 32, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-8. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-8 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-8. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-8 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 32 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-8 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 32. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-8 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 32. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-8 sau SECV ID NR: 32, inclusiv modificările post-translaționale

ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-8, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-8, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-8. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-8 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-8 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-8 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-8 sau SECV ID NR: 95, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-8, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-8, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-8.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin

de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-9 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 33; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-9 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-9 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 33, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-9. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-9 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-9. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-9 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 33 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își

păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-9 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 33. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-9 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 33. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-9 sau SECV ID NR: 33, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-9, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-9, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-9. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-9 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-9 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-9 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-9 sau SECV ID NR: 96, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare

particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-9, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-9, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-9.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-10 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 34; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-10 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-10 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 34, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-10. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-10 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97, în care domeniul variabil al lanțului

ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-10. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-10 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 34 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-10 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 34. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-10 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 34. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-10 sau SECV ID NR: 34, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-10, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-10, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-10. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-10 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97 și conțin substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un

total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-10 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-10 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-10 sau SECV ID NR: 97, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-10, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-10, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-10.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-1 1 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 35; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-1 1 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu

variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-1 1 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 35, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-11. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-1 1 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-11. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-1 1 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 35 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-1 1 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 35. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-11 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 35. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-11 sau SECV ID NR: 35, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-11, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-11, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a

anticorpului AL2p-11. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-1 1 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98 și conțin substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-11 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-11 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-1 1 sau SECV ID NR: 98, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-11, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-11, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-11.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-12 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 36; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel

puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-12 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-12 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 36, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-12. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-12 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-12. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-12 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 36 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-12 sau secvența

de aminoacizi a SECV ID NR: 36. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-12 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 36. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-12 sau SECV ID NR: 36, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-12, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-12, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-12. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-12 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-12 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-12 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-12 sau SECV ID NR: 97, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-12, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-12, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-12.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-13 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 37; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-13 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-13 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 37, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-13. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-13 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-13. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin

de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-13 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 37 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-13 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 37. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-13 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 37. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-13 sau SECV ID NR: 37, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-13, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-13, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-13. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-13 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-13 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5

aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-13 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-13 sau SECV ID NR: 95, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-13, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-13, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-13.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-14 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-14 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-14 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-14. În unele variante de realizare,

anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-14 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-14. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-14 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-14 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-14 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-14 sau SECV ID NR: 38, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-14, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-14, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-14. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel

puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-14 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-14 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-14 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-14 sau SECV ID NR: 99, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-14, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-14, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-14.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-15 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al

lanțului ușor a anticorpului AL2p-15 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-15 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-15. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-15 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-15. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-15 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-15 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-15 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 38. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile

au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-15 sau SECV ID NR: 38, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-15, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-15, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-15. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-15 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-15 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-15 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-15 sau SECV ID NR: 100, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-15, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-15, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-15.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel

puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-16 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 39; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-16 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-16 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 39, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-16. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-16 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-16. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a

anticorpului AL2p-16 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 39 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-16 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 39. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-16 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 39. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-16 sau SECV ID NR: 39, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-16, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-16, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-16. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-16 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-16 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-16 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de

realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-16 sau SECV ID NR: 96, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-16, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-16, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-16.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-17 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 40; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-17 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-17 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 40, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-17. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin

de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-17 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-17. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-17 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 40 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-17 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 40. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-17 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 40. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (***adică,*** în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-17 sau SECV ID NR: 40, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-17, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-17, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-17. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-17 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98 și conține

substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-17 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-17 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-17 sau SECV ID NR: 98, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-17, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-17, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-17.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-18 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 41; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-18 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%,

cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-18 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 41, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-18. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-18 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-18. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-18 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 41 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-18 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 41. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-18 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 41. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-18 sau SECV ID NR: 41, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare

particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-18, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-18, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-18. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-18 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-18 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-18 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-18 sau SECV ID NR: 96, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-18, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-18, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-18.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al

lanțului greu a anticorpului AL2p-19 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-19 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-19 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-19. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-19 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-19. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-19 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un

total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-19 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-19 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-19 sau SECV ID NR: 42, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-19, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-19, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-19. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-19 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-19 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-19 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 98. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-19 sau SECV ID NR: 98, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de

aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-19, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-19, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-19.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-20 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-20 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-20 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-20. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-20 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale

anticorpului AL2p-20. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-20 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-20 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-20 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 42. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-20 sau SECV ID NR: 42, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-20, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-20, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-20. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-20 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de

aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-20 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-20 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-20 sau SECV ID NR: 96, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-20, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-20, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-20.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-21 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 43; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-21 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-21 sau cu secvența de aminoacizi a SECV

ID NR: 43, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-21. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-21 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-21. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-21 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 43 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-21 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 43. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-21 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 43. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-21 sau SECV ID NR: 43, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-21, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-21, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-21. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o

secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-21 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-21 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-21 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-21 sau SECV ID NR: 100, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-21, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-21, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-21.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-22 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 44; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de

94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-22 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 101. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-22 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 44, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-22. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-22 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 101, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-22. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-22 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 44 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-22 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 44. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a

domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-22 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 44. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-22 sau SECV ID NR: 44, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-22, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-22, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-22. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-22 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 101 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-22 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 101. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-22 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 101. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-22 sau SECV ID NR: 101, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-22, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-22, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-22.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire

cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-23 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 45; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-23 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-23 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 45, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-23. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-23 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-23. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%,

cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-23 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 45 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-23 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 45. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-23 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 45. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-23 sau SECV ID NR: 45, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-23, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-23, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-23. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-23 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-23 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-23 sau secvența de aminoacizi

a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-23 sau SECV ID NR: 96, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-23, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-23, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-23.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-24 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 46; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-24 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-24 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 46, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-24. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%,

cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-24 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-24. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-24 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 46 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-24 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 46. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-24 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 46. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-24 sau SECV ID NR: 46, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-24, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-24, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-24. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100%

identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-24 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-24 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-24 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-24 sau SECV ID NR: 99, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-24, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-24, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-24.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-25 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 47; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-25 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind

un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-25 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 47, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-25. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-25 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-25. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-25 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 47 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-25 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 47. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-25 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 47. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul

anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-25 sau SECV ID NR: 47, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-25, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-25, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-25. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-25 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-25 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-25 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-25 sau SECV ID NR: 96, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-25, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-25, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-25.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de

94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-26 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 48; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-26 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-26 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 48, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-26. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-26 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-26. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-26 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 48 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu

secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-26 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 48. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-26 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 48. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-26 sau SECV ID NR: 48, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-26, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-26, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-26. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-26 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-26 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-26 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 95. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-26 sau SECV ID NR: 95,

inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-26, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-26, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-26.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-27 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 49; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-27 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 102. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-27 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 49, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-27. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a

anticorpului AL2p-27 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 102, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-27. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-27 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 49 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-27 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 49. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-27 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 49. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-27 sau SECV ID NR: 49, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-27, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-27, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-27. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-27 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 102 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își

păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-27 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 102. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-27 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 102. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-27 sau SECV ID NR: 102, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-27, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-27, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-27.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-28 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 50; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-28 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin

de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-28 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 50, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-28. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-28 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-28. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-28 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 50 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-28 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 50. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-28 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 50. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-28 sau SECV ID NR: 50, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-28, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a

anticorpului AL2p-28, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-28. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-28 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-28 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-28 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 96. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-28 sau SECV ID NR: 96, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-28, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-28, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-28.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-29 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 51; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel

puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-29 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-29 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 51, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-29. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-29 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-29. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-29 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 51 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-29 sau secvența

de aminoacizi a SECV ID NR: 51. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-29 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 51. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-29 sau SECV ID NR: 51, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-29, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-29, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-29. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-29 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-29 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-29 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 99. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-29 sau SECV ID NR: 99, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-29, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-29, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-29.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-30 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 52; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-30 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-30 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 52, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-30. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-30 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-30. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin

de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-30 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 52 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-30 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 52. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-30 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 52. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-30 sau SECV ID NR: 52, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-30, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-30, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-30. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-30 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-30 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5

aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-30 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 100. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-30 sau SECV ID NR: 100, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-30, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-30, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-30.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-31 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-31 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-31 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-31. În unele variante de realizare,

anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-31 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-31 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-31 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-31 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică*, în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-31 sau SECV ID NR: 53, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-31, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-31, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel

puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-31 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-31 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-31 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-31 sau SECV ID NR: 97, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-31, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-31, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-31.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-32 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 54; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al

lanțului ușor a anticorpului AL2p-32 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-32 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 54, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-32. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-32 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-32. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-32 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 54 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-32 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 54. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-32 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 54. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile

au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-32 sau SECV ID NR: 54, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-32, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-32, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-32. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-32 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-32 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-32 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-32 sau SECV ID NR: 97, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-32, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-32, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-32.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel

puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-33 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 55; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-33 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-33 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 55, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-33. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-33 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-33. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al

lanțului greu a anticorpului AL2p-33 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 55 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-33 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 55. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-33 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 55. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-33 sau SECV ID NR: 55, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-33, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-33, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-33. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-33 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103 și conține substituții (de exemplu, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-33 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-33 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de

realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-33 sau SECV ID NR: 103, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-33, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-33, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-33.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-35 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 57; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-35 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-35 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 57, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-35. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%,

cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-35 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-35. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-35 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 57 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-35 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 57. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-35 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 57. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (***adică,*** în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-35 sau SECV ID NR: 57, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-35, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-35, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-35. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-35 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104 și conține

substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-35 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-35 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-35 sau SECV ID NR: 104, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-35, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-35, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-35.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-36 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 58; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-36 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin

de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-36 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 58, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-36. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-36 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-36. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-36 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 58 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-36 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 58. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-36 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 58. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-36 sau SECV ID NR: 58, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare

particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-36, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-36, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-36. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-36 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-36 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-36 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-36 sau SECV ID NR: 104, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-36, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-36, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-36.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al

lanțului greu a anticorpului AL2p-37 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-37 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-37 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-37 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-37 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un

total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-37 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-37 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-37 sau SECV ID NR: 59, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-37, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-37, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-37 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-37 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-37 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-37 sau SECV ID NR: 104, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de

aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-37, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-37, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-37.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-38 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-38 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-38 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-38. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-38 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-

L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-38. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-38 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-38 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-38 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-38 sau SECV ID NR: 60, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-38, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-38, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-38. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-38 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de

aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-38 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-38 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-38 sau SECV ID NR: 105, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-38, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-38, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-38.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-39 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-39 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-39 sau cu secvența de aminoacizi a SECV

ID NR: 60, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-39. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-39 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-39. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-39 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-39 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-39 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-39 sau SECV ID NR: 60, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-39, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-39, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-39. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o

secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-39 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-39 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-39 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-39 sau SECV ID NR: 106, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-39, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-39, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-39.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-40 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de

94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-40 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-40 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-40. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-40 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-40. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-40 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-40 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a

domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-40 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 60. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-40 sau SECV ID NR: 60, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-40, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-40, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-40. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-40 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-40 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-40 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-40 sau SECV ID NR: 107, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-40, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-40, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-40.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire

cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-41 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-41 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-41 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-41. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-41 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-41. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%,

cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-41 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-41 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-41 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-41 sau SECV ID NR: 61, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-41, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-41, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-41. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-41 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-41 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 106. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-41 sau secvența de aminoacizi

a SECV ID NR: 106. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-41 sau SECV ID NR: 106, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-41, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-41, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-41.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-42 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-42 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-42 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-42. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin

de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-42 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-42. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-42 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-42 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-42 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 61. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-42 sau SECV ID NR: 61, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-42, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-42, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-42. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100%

identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-42 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-42 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-42 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (***adică,*** în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-42 sau SECV ID NR: 107, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-42, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-42, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-42.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-43 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-43 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire

cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-43 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-43. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-43 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-43. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-43 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-43 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-43 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul

anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-43 sau SECV ID NR: 62, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-43, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-43, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-43. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-43 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-43 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-43 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 105. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (***adică,*** în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-43 sau SECV ID NR: 105, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-43, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-43, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-43.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de

94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-44 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-44 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-44 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-44. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-44 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-44. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-44 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport

cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-44 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-44 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 62. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-44 sau SECV ID NR: 62, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-44, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-44, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-44. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-44 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-44 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-44 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 107. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-44 sau SECV ID NR: 107,

inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-44, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-44, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-44.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-45 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-45 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-45 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-45. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a

anticorpului AL2p-45 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-45. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-45 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-45 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-45 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-45 sau SECV ID NR: 63, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-45, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-45, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-45. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-45 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își

păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-45 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-45 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-45 sau SECV ID NR: 108, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-45, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-45, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-45.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-46 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-46 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%,

cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-46 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-46. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-46 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-46. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-46 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-46 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-46 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 63. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-46 sau SECV ID NR: 63, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-46, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a

anticorpului AL2p-46, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-46. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-46 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-46 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-46 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-46 sau SECV ID NR: 109, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-46, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-46, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-46.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-47 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel

puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-47 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-47 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-47 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-47 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-47 sau secvența

de aminoacizi a SECV ID NR: 64. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-47 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-47 sau SECV ID NR: 64, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-47, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-47, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-47 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-47 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-47 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-47 sau SECV ID NR: 108, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-47, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-47, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-47.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-48 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-48 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-48 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-48. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-48 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-48. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin

de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-48 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-48 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-48 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-48 sau SECV ID NR: 64, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-48, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-48, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-48. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-48 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-48 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5

aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-48 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-48 sau SECV ID NR: 109, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-48, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-48, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-48.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-49 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 65; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-49 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-49 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 65, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-49. În unele variante de

realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-49 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-49. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-49 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 65 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-49 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 65. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-49 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 65. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (***adică,*** în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-49 sau SECV ID NR: 65, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-49, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-49, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-49. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel

puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-49 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-49 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-49 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-49 sau SECV ID NR: 109, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-49, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-49, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-49.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-50 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al

lanțului ușor a anticorpului AL2p-50 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-50 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-50. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-50 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-50. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-50 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-50 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-50 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile

au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-50 sau SECV ID NR: 66, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-50, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-50, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-50. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-50 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-50 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-50 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-50 sau SECV ID NR: 108, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-50, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-50, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-50.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel

puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-51 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-51 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-51 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-51. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-51 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-51. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al

lanțului greu a anticorpului AL2p-51 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-51 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-51 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 66. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-51 sau SECV ID NR: 66, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-51, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-51, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-51. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-51 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-51 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-51 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de

realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-51 sau SECV ID NR: 109, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-51, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-51, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-51.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-52 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-52 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-52 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-52. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%,

cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-52 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-52. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-52 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-52 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-52 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (***adică,*** în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-52 sau SECV ID NR: 67, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-52, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-52, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-52. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-52 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108 și conține

substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-52 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-52 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-52 sau SECV ID NR: 108, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-52, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-52, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-52.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-53 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-53 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin

de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-53 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-53. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-53 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-53. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-53 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-53 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-53 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 67. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-53 sau SECV ID NR: 67, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare

particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-53, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-53, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-53. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-53 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-53 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-53 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-53 sau SECV ID NR: 109, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-53, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-53, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-53.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al

lanțului greu a anticorpului AL2p-54 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 68; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-54 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-54 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 68, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-54. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-54 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-54. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-54 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 68 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un

total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-54 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 68. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-54 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 68. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-54 sau SECV ID NR: 68, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-54, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-54, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-54. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-54 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-54 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-54 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-54 sau SECV ID NR: 109, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de

aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-54, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-54, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-54.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-55 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-55 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-55 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-55. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-55 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-

L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-55. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-55 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-55 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-55 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-55 sau SECV ID NR: 69, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-55, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-55, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-55. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-55 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de

aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-55 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-55 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-55 sau SECV ID NR: 108, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-55, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-55, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-55.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-56 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-56 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-56 sau cu secvența de aminoacizi a SECV

ID NR: 69, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-56. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-56 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-56. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-56 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-56 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-56 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-56 sau SECV ID NR: 69, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-56, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-56, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-56. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o

secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-56 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-56 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-56 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-56 sau SECV ID NR: 108, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-56, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-56, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-56.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-57 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de

94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-57 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-57 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-57. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-57 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-57. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-57 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-57 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a

domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-57 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 69. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-57 sau SECV ID NR: 69, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-57, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-57, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-57. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-57 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-57 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-57 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 109. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-57 sau SECV ID NR: 109, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-57, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-57, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-57.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire

cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-58 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-58 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 112. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-58 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-58 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 112, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%,

cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-58 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-58 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-58 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-58 sau SECV ID NR: 59, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-58, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-58, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-58 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 112 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-58 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 112. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-58 sau secvența de aminoacizi

a SECV ID NR: 112. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-58 sau SECV ID NR: 112, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-58, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-58, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-58.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-59 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-59 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 118. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-59 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-59. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin

de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-59 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 118, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-59. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-59 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-59 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-59 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-59 sau SECV ID NR: 91, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-59, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-59, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-59. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100%

identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-59 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 118 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-59 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 118. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-59 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 118. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-59 sau SECV ID NR: 118, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-59, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-59, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-59.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-60 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-60 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 113. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire

cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-60 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-60 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 113, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-60 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-60 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-60 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul

anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-60 sau SECV ID NR: 53, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-60, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-60, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-60 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 113 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-60 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 113. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-60 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 113. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-60 sau SECV ID NR: 113, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-60, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-60, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-60.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de

94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-61 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 70; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-61 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 110. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-61 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 70, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-61 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 110, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-61 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 70 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport

cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-61 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 70. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-61 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 70. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-61 sau SECV ID NR: 70, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-61, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-61, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-61 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 110 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-61 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 110. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-61 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 110. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-61 sau SECV ID NR: 110,

inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-61, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-61, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-61.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și un domeniu variabil al lanțului greu, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-62 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 71; și/sau domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-62 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 111. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului greu care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-62 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 71, în care domeniul variabil al lanțului greu cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 ale anticorpului AL2p-62. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor care cuprinde o secvență de aminoacizi având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a

anticorpului AL2p-62 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 111, în care domeniul variabil al lanțului ușor cuprinde secvențele de aminoacizi ale HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 ale anticorpului AL2p-62. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 cuprinde o secvență a domeniului variabil al lanțului greu (VH) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a unui domeniu variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-62 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 71 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-62 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 71. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului greu a anticorpului AL2p-62 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 71. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VH a anticorpului AL2p-62 sau SECV ID NR: 71, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VH-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi HVR-H1 a anticorpului AL2p-62, (b) secvența de aminoacizi HVR-H2 a anticorpului AL2p-62, și (c) secvența de aminoacizi HVR-H3 a anticorpului AL2p-62. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cuprind o secvență a domeniului variabil al lanțului ușor (VL) având cel puțin de 85%, cel puțin de 86%, cel puțin de 87%, cel puțin de 88%, cel puțin de 89%, cel puțin de 90%, cel puțin de 91%, cel puțin de 92%, cel puțin de 93%, cel puțin de 94%, cel puțin de 95%, cel puțin de 96%, cel puțin de 97%, cel puțin de 98%, cel puțin de 99%, sau 100% identitate cu o secvență de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-62 sau cu secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 111 și conține substituții (*de exemplu*, substituții conservative, inserții, sau deleții în raport cu secvența de referință), dar anticorpul anti-TREM2 care cuprinde acea secvență își

păstrează capacitatea de a se lega la TREM2. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 10 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-62 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 111. În anumite variante de realizare, un total de 1 la 5 aminoacizi au fost substituiți, inserați și/sau deletați din secvența de aminoacizi a domeniului variabil al lanțului ușor a anticorpului AL2p-62 sau secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 111. În anumite variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiuni din afara HVR-urilor (*adică,* în regiunile FR). În unele variante de realizare, substituțiile, inserțiile sau delețiile au loc în regiunile FR. Opțional, anticorpul anti-TREM2 cuprinde secvența de VL a anticorpului AL2p-62 sau SECV ID NR: 111, inclusiv modificările post-translaționale ale acelei secvențe. Într-o variantă de realizare particulară, VL-ul cuprinde una, două sau trei HVR-uri selectate dintre: (a) secvența de aminoacizi a HVR-L1 a anticorpului AL2p-62, (b) secvența de aminoacizi a HVR-L2 a anticorpului AL2p-62, și (c) secvența de aminoacizi a HVR-L3 a anticorpului AL2p-62.

În unele variante de realizare, este furnizat anticorpul anti-TREM2, în care anticorpul cuprinde un VH ca în oricare dintre variantele de realizare furnizate anterior și un VL ca în oricare dintre variantele de realizare furnizate anterior. În unele variante de realizare, sunt furnizați aici anticorpi anti-TREM2, în care anticorpul cuprinde un VH ca în oricare dintre variantele de realizare furnizate anterior și un VL ca în oricare dintre variantele de realizare furnizate anterior. Într-o variantă de realizare, anticorpul cuprinde secvențele VH și VL în SECV ID NR: 27-71 și 91 și, respectiv, SECV ID NR: 92-113 și 118, incluzând modificările post translaționale ale acestor secvențe.

În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53, și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 97. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59; și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 104. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 64; și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 108. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care

cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 70; și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 110. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 71; și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 111. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 59; și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 112. În unele variante de realizare, anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 53; și/sau o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 113.

Oricare dintre anticorpii din prezenta dezvăluire pot fi produși de o linie celulară. În unele variante de realizare, linia de celule poate fi o linie de celule de mamifer. În anumite variante de realizare, linia de celule poate fi o linie celulară de hibridom. În alte variante de realizare, linia de celule poate fi o linie celulară de drojdie. Orice linie celulară cunoscută în domeniu adecvată pentru producerea de anticorpi poate fi utilizată pentru a produce un anticorp conform prezentei dezvăluiri. Liniile celulare exemplificative pentru producerea de anticorpi sunt descrise pe parcursul prezentei dezvăluiri.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp monoclonal anti-TREM2 selectat dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este anticorpul monoclonal anti-TREM2 AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care leagă în esență același epitop de TREM2 ca și AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu al anticorpului monoclonal AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-31. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu și HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-31.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este anticorpul monoclonal anti-TREM2 AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care leagă în esență același epitop de TREM2 ca și AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu al anticorpului monoclonal AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-37. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu și HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-37.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este anticorpul monoclonal anti-TREM2 AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care leagă în esență același epitop de TREM2 ca și AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu al anticorpului monoclonal AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al

domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-47. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu și HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-47.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este anticorpul monoclonal anti-TREM2 AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care leagă în esență același epitop de TREM2 ca și AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu al anticorpului monoclonal AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-58. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu și HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-58.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este anticorpul monoclonal anti-TREM2 AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care leagă în esență același epitop de TREM2 ca și AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu al anticorpului monoclonal AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-60. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu și HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-60.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este anticorpul monoclonal anti-TREM2 AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpul anti-

TREM2 este un anticorp izolat care leagă în esență același epitop de TREM2 ca și AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu al anticorpului monoclonal AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-61. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu și HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-61.

În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este anticorpul monoclonal anti-TREM2 AL2p-62. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care leagă în esență același epitop de TREM2 ca și AL2p-62. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu al anticorpului monoclonal AL2p-62. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-62. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 este un anticorp izolat care cuprinde HVR-H1, HVR-H2, și HVR-H3 al domeniului variabil al lanțului greu și HVR-L1, HVR-L2, și HVR-L3 al domeniului variabil al lanțului ușor al anticorpului monoclonal AL2p-62.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire nu intră în competiție cu unul sau mai mulți liganzi ai TREM2 pentru legarea la TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sunt capabili de legarea TREM2 fără a bloca simultan legarea unui sau mai multor liganzi ai TREM2 la TREM2. În unele variante de realizare anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sunt capabili de interacțiuni funcționale aditive și/sau sinergetice cu unul sau mai mulți liganzi ai TREM2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cresc activitatea maximă a TREM2 expus la concentrații saturante ale unuia sau mai multor liganzi ai TREM2. În unele variante de realizare,

anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire cresc activitatea TREM2 obținută la orice concentrație a unuia sau mai multor liganzi ai TREM2.

Afinitatea de legare a anticorpului anti-TREM2

Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman și TREM2 de maimuță cynomolgus pot fi cel puțin de 1-dată mai scăzute, cel puțin de 2-ori mai scăzute, cel puțin de 3-ori mai scăzute, cel puțin de 4-ori mai scăzute, cel puțin de 5-ori mai scăzute, cel puțin de 6-ori mai scăzute, cel puțin de 7-ori mai scăzute, cel puțin de 8-ori mai scăzute, cel puțin de 9-ori mai scăzute, cel puțin de 10-ori mai scăzute, cel puțin de 11-ori mai scăzute, cel puțin de 12-ori mai scăzute, cel puțin de 13-ori mai scăzute, cel puțin de 14-ori mai scăzute, cel puțin de 15-ori mai scăzute, cel puțin de 16-ori mai scăzute, cel puțin de 17-ori mai scăzute, cel puțin de 18-ori mai scăzute, cel puțin de 19-ori mai scăzute, cel puțin de 20-ori mai scăzute sau mai scăzute ca ale unui anticorp anti-TREM2 selectat dintre un anticorp anti-TREM2 care cuprinde regiunea variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 27 și care cuprinde regiunea variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 56; un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 91 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 103; și un anticorp anti-TREM2 care cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 119 și o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde secvența de aminoacizi a SECV ID NR: 120. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de preparare și selecția ale anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*de exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 300 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 100 pM, de la

aproximativ 60 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 100 pM, de la 900 pM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 800 pM la aproximativ 100 pM, de la 700 pM la aproximativ 100 pM, de la 600 pM la aproximativ 500 pM, de la 400 pM la aproximativ 100 pM, de la 300 pM la aproximativ 100 pM, de la 200 pM la aproximativ 100 pM, de la 900 pM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de preparare și selecție ale anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*de exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 300 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 200 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 200 nM la

aproximativ 60 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 100 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 90 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 80 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 70

pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 70 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 60 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 50 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 70

pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 40 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 30 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 20 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 70

pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 10 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 5 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 1 nM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 60

pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 500 pM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 500 pM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 250 pM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 60 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 250 pM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. Constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot varia de la aproximativ 100 pM la aproximativ 90 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 80 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 70 pM, de la aproximativ 100 pM la

aproximativ 60 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 50 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 40 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 30 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 20 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 10 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 9 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 8 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 7 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 6 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 5 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 4 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 3 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 2 pM, de la aproximativ 100 pM la aproximativ 1 pM, sau mai puțin de 1 pM. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de preparare și selecție ale anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*de exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 uman pot fi de mai puțin de 260 nM, pot fi de mai puțin de 225 nM, pot fi de mai puțin de 200 nM, pot fi de mai puțin de 150 nM, pot fi de mai puțin de 135 nM, pot fi de mai puțin de 125 nM, pot fi de mai puțin de 100 nM, pot fi de mai puțin de 95 nM, pot fi de mai puțin de 90 nM, pot fi de mai puțin de 85 nM, pot fi de mai puțin de 80 nM, pot fi de mai puțin de 75 nM, pot fi de mai puțin de 70 nM, pot fi de mai puțin de 65 nM, pot fi de mai puțin de 60 nM, pot fi de mai puțin de 55 nM, pot fi de mai puțin de 50 nM, pot fi de mai puțin de 45 nM, pot fi de mai puțin de 40 nM, pot fi de mai puțin de 36 nM, pot fi de mai puțin de 35 nM, pot fi de mai puțin de 30 nM, pot fi de mai puțin de 29 nM, pot fi de mai puțin de 28 nM, pot fi de mai puțin de 27 nM, pot fi de mai puțin de 26 nM, pot fi de mai puțin de 25 nM, pot fi de mai puțin de 24 nM, pot fi de mai puțin de 23 nM, pot fi de mai puțin de 22 nM, pot fi de mai puțin de 21 nM, pot fi de mai puțin de 20 nM, pot fi de mai puțin de 19 nM, pot fi de mai puțin de 18,5 nM, pot fi de mai puțin de 18 nM, pot fi de mai puțin de 15 nM, pot fi de mai puțin de 14 nM, pot fi de mai puțin de 13 nM, pot fi de mai puțin de 12 nM, pot fi de mai puțin de 11 nM, pot fi de mai puțin de 10 nM, pot fi de mai puțin de 9,5 nM, pot fi de mai puțin de 9 nM, pot fi de mai puțin de 8,5 nM, pot fi de mai puțin de 8 nM, pot fi de mai puțin de 7,5 nM, pot fi de mai puțin de 7 nM, pot fi de mai puțin de 6,5 nM, pot fi de mai puțin de 6 nM, pot fi de mai puțin de 5,5 nM, pot fi de mai puțin de 5 nM, pot fi de mai puțin de 4,5 nM, pot fi de mai

puțin de 4 nM, pot fi de mai puțin de 3,5 nM, pot fi de mai puțin de 3 nM, pot fi de mai puțin de 2,5 nM, pot fi de mai puțin de 2 nM, pot fi de mai puțin de 1,5 nM, pot fi de mai puțin de 1 nM, pot fi de mai puțin de 950 pM, pot fi de mai puțin de 900 pM, pot fi de mai puțin de 850 pM, pot fi de mai puțin de 830 pM, pot fi de mai puțin de 800 pM, pot fi de mai puțin de 750 pM, pot fi de mai puțin de 730 pM, pot fi de mai puțin de 700 pM, pot fi de mai puțin de 650 pM, pot fi de mai puțin de 630 pM, pot fi de mai puțin de 600 pM, pot fi de mai puțin de 550 pM, pot fi de mai puțin de 500 pM, pot fi de mai puțin de 450 pM, pot fi de mai puțin de 415 pM, pot fi de mai puțin de 400 pM, pot fi de mai puțin de 350 pM, pot fi de mai puțin de 300 pM, pot fi de mai puțin de 250 pM, pot fi de mai puțin de 200 pM, pot fi de mai puțin de 150 pM, pot fi de mai puțin de 100 pM, pot fi de mai puțin de 95 pM, pot fi de mai puțin de 90 pM, pot fi de mai puțin de 85 pM, pot fi de mai puțin de 80 pM, pot fi de mai puțin de 75pM, pot fi de mai puțin de 70 pM, pot fi de mai puțin de 65 pM, pot fi de mai puțin de 60 pM, pot fi de mai puțin de 55 pM, pot fi de mai puțin de 50 pM, pot fi de mai puțin de 45 pM, pot fi de mai puțin de 40 pM, pot fi de mai puțin de 35 pM, pot fi de mai puțin de 30 pM, pot fi de mai puțin de 25 pM, pot fi de mai puțin de 20 pM, pot fi de mai puțin de 15 pM, pot fi de mai puțin de 10 pM, pot fi de mai puțin de 9 pM, pot fi de mai puțin de 8 pM, pot fi de mai puțin de 7 pM, pot fi de mai puțin de 6 pM, pot fi de mai puțin de 5 pM, pot fi de mai puțin de 4 pM, pot fi de mai puțin de 3 pM, pot fi de mai puțin de 2 pM, sau pot fi de mai puțin de 1 pM. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (de exemplu, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de preparare și selecție ale anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*De exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot vaira de la aproximativ 10 μM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 100 pM, de la

aproximativ 10 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 100 pM, de la 900 pM la aproximativ 100 pM, de la aproximativ 800 pM la aproximativ 100 pM, de la 700 pM la aproximativ 100 pM, de la 600 pM la aproximativ 500 pM, de la 400 pM la aproximativ 100 pM, de la 300 pM la aproximativ 100 pM, de la 200 pM la aproximativ 100 pM, de la 900 pM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de preparare și selecție ale anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*De exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot vaira de la aproximativ 10 μM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 10 μM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 5 μM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 5 μM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 1 μM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 1 μM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 1 μM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 1 μM la aproximativ 600 pM, de la

aproximativ 1 μM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 1 μM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 1 μM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 1 μM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 1 μM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 900 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 900 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 800 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 800 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 700 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 700 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 600 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 600 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 500 nM la aproximativ 900 pM, de

la aproximativ 500 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 500 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 500 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 500 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 500 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 500 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 500 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 500 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 400 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 400 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 300 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 300 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 200 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 200 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 100 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 100 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2

de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 90 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 90 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 80 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 80 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 70 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 70 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 60 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 60 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 50 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 50 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante

de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 40 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 40 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 30 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 30 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 20 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 10 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 10 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 9 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 9 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere

(K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 8 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 8 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 7 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 7 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 6 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 6 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 5 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 5 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 4 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 4 nM la aproximativ 100

pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 3 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 3 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 2 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 2 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot varia de la aproximativ 1 nM la aproximativ 900 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 800 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 700 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 600 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 500 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 400 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 300 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 200 pM, de la aproximativ 1 nM la aproximativ 100 pM, sau mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de preaprare și selecție ale anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*De exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

În unele variante de realizare, constantele de disociere (K_D) ale anticorpilor anti-TREM2 pentru TREM2 de maimuță cynomolgus pot fi de mai puțin de 6 μM, pot fi de mai puțin de 5 μM, pot fi de mai puțin de 4,6 μM, pot fi de mai puțin de 4 μM, pot fi de mai puțin de 3 μM, pot fi de mai puțin de 2 μM, pot fi de mai puțin de 1,5 μM, pot fi de mai puțin de 1 μM, pot fi de mai puțin de 900 nM, pot fi de mai puțin de 800 nM, pot fi de mai puțin de 700 nM, pot fi de mai puțin de 600 nM, pot fi de mai puțin de 500 nM,

pot fi de mai puțin de 400 nM, pot fi de mai puțin de 300 nM, pot fi de mai puțin de 200 nM, pot fi de mai puțin de 100 nM, pot fi de mai puțin de 95 nM, pot fi de mai puțin de 90 nM, pot fi de mai puțin de 85 nM, pot fi de mai puțin de 80 nM, pot fi de mai puțin de 75 nM, pot fi de mai puțin de 70 nM, pot fi de mai puțin de 65 nM, pot fi de mai puțin de 60 nM, pot fi de mai puțin de 55 nM, pot fi de mai puțin de 50 nM, pot fi de mai puțin de 45 nM, pot fi de mai puțin de 40 nM, pot fi de mai puțin de 36 nM, pot fi de mai puțin de 35 nM, pot fi de mai puțin de 31 nM, pot fi de mai puțin de 30 nM, pot fi de mai puțin de 29 nM, pot fi de mai puțin de 28 nM, pot fi de mai puțin de 27 nM, pot fi de mai puțin de 26 nM, pot fi de mai puțin de 25 nM, pot fi de mai puțin de 24 nM, pot fi de mai puțin de 23 nM, pot fi de mai puțin de 22 nM, pot fi de mai puțin de 21 nM, pot fi de mai puțin de 20 nM, pot fi de mai puțin de 19 nM, pot fi de mai puțin de 18,5 nM, pot fi de mai puțin de 18 nM, pot fi de mai puțin de, pot fi 17 nM, pot fi de 16,5 nM, pot fi de mai puțin de 16 nM, pot fi de mai puțin de 15,5 nM, pot fi de mai puțin de 15 nM, pot fi de mai puțin de 14,5 nM, pot fi de mai puțin de 14 nM, pot fi de mai puțin de 13 nM, pot fi de mai puțin de 12 nM, pot fi de mai puțin de 11 nM, pot fi de mai puțin de 10 nM, pot fi de mai puțin de 9,5 nM, pot fi de mai puțin de 9 nM, pot fi de mai puțin de 8,5 nM, pot fi de mai puțin de 8 nM, pot fi de mai puțin de 7,5 nM, pot fi de mai puțin de 7 nM, pot fi de mai puțin de 6,5 nM, pot fi de mai puțin de 6 nM, pot fi de mai puțin de 5,5 nM, pot fi de mai puțin de 5 nM, pot fi de mai puțin de 4,5 nM, pot fi de mai puțin de 4 nM, pot fi de mai puțin de 3,5 nM, pot fi de mai puțin de 3 nM, pot fi de mai puțin de 2,5 nM, pot fi de mai puțin de 2 nM, pot fi de mai puțin de 1,5 nM, pot fi de mai puțin de 1 nM, pot fi de mai puțin de 950 pM, pot fi de mai puțin de 900 pM, pot fi de mai puțin de 890 pM, pot fi de mai puțin de 850 pM, pot fi de mai puțin de 800 pM, pot fi de mai puțin de 750 pM, pot fi de mai puțin de 700 pM, pot fi de mai puțin de 650 pM, pot fi de mai puțin de 600 pM, pot fi de mai puțin de 550 pM, pot fi de mai puțin de 500 pM, pot fi de mai puțin de 450 pM, pot fi de mai puțin de 400 pM, pot fi de mai puțin de 375 pM, pot fi de mai puțin de 350 pM, pot fi de mai puțin de 325 pM, pot fi de mai puțin de 300 pM, pot fi de mai puțin de 270 pM, pot fi de mai puțin de 250 pM, pot fi de mai puțin de 225 pM, pot fi de mai puțin de 200 pM, pot fi de mai puțin de 150 pM, sau pot fi de mai puțin de 100 pM. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Sunt descrise aici metode de preparare și selecție

ale anticorpilor care interacționează și/sau se leagă cu specificitate la TREM2. (*De exemplu*, vezi **Exemplele 1 și 2**).

Constantele de disociere pot fi determinate prin orice tehnică analitică, inclusiv prin orice tehnică biochimică sau biofizică, cum ar fi ELISA, rezonanța plasmonului de suprafață (SPR), interferometria stratului biologic *(vezi, de exemplu,* Octet System de la ForteBio), calorimetrie cu titrare izotermă (ITC), calorimetrie cu scanare diferențială (DSC), dicroism circular (CD), analiză cu flux oprit și analize colorimetrice sau fluorescente de topire a proteinelor. În unele variante de realizare, constanta de disociere (K_D) pentru TREM2 este determinată la o temperatură de aproximativ 25°C. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp monovalent (*de exemplu*, un Fab) sau un anticorp cu lungime completă. În unele variante de realizare, K_D este determinată utilizând un anticorp cu lungime completă într-o formă monovalentă. Utilizând, de exemplu, orice analiză descrisă aici (vezi, *de exemplu*, **Exemplele 1 și 2**).

Anticorpi anti-TREM2 suplimentari, *de exemplu*, anticorpi care se leagă specific la o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire, pot fi identificați, supuși unui screening și/sau caracterizați în ceea ce privește proprietățile lor fizice/chimice și/sau activitățile biologice prin diferite teste cunoscute în domeniu.

Anticorpi bispecifici

Anumite aspecte din prezenta dezvăluire se referă la anticorpi bispecifici care se leagă la o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire și la un al doilea antigen. Metode de generare ale anticorpilor bispecifici sunt bine cunoscute în domeniu și descrise aici. În unele variante de realizare, anticorpii bispecifici din prezenta dezvăluire se leagă la unul sau mai multe reziduuri de aminoacid ale TREM2 uman (SECV ID NR: 1), sau reziduuri de aminoacid de pe o proteină TREM2 care corespund reziduurilor de aminoacid ale SECV ID NR: 1. În alte variante de realizare, anticorpii bispecifici din prezenta dezvăluire se leagă de asemenea la unul sau mai multe reziduuri de aminoacid ale DAP12 uman.

În unele variante de realizare, anticorpii bispecifici din prezenta dezvăluire recunosc un prim antigen și un al doilea antigen. În unele variante de realizare, primul

antigen este TREM2 uman sau o variantă care apare natural a acestuia, sau DAP12 uman sau o variantă care apare natural a acestuia. În unele variante de realizare, al doilea antigen este a) un antigen care facilitează transportul prin bariera hematoencefalică; (b) un antigen care facilitează transportul prin bariera hematoencefalică selectat dintre receptor de transferină (TR), receptor de insulină (HIR), receptor al factorului de creștere similar insulinei (IGFR), proteine înrudite cu receptorul de lipoproteină de joasă densitate 1 și 2 (LPR-1 și 2), receptorul toxinei difterice, CRM197, un anticorp cu un singur domeniu llama, TMEM 30(A), un domeniu de transducție a proteinei, TAT, Syn-B, penetratină, o peptidă de poli-arginină, o peptidă angiopep, și ANG1005; (c) o proteină care este cauza unei boli selectate dintre beta amiloid, beta amiloid oligomeric, plăci de beta amiloid, proteină precursoare de amiloid sau fragmente ale acestora, Tau, IAPP, alfa-sinucleină, TDP-43, proteină FUS, C9orf72 (cadrul de citire deschis 72 al cromozomului 9), proteină c9RAN, proteină prion, PrPSc, huntingtină, calcitonină, superoxid-dismutază, ataxină, ataxină 1, ataxină 2, ataxină 3, ataxină 7, ataxină 8, ataxină 10, corp Lewy, factor natriuretic atrial, polipeptidă amiloidă insulă, insulină, apolipoproteină AI, ser amiloid A, medină, prolactină, transtiretină, lizozimă, beta 2 microglobulină, gelsolină, keratoepitelină, cistatină, lanț ușor AL de imunoglobulină, proteină S-IBM, produse de translație non-ATG (RAN) asociate repetat, peptide cu repetare de DiPeptidă (DPR), peptide cu repetare de glicină-alanină (GA), peptide cu repetare de glicină-prolină (GP), peptide cu repetare de glicină-arginină (GR), peptide cu repetare de prolină-alanină (PA), ubiquitină, și peptide cu repetare prolină-arginină (PR); și (d) liganzi și/sau proteine exprimate pe celule imune, în care liganzii și/sau proteinele sunt selectate dintre CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, și fosfatidilserină; și (e) o proteină, lipidă, polizaharidă, sau glicolipidă exprimată pe una sau mai multe celule tumorale și oricare combinație a acestora.

Fragmente de anticorpi

Anumite aspecte ale prezentei dezvăluiri se referă la fragmente de anticorp care se leagă la unul sau mai multe dintre TREM2 uman, o variantă naturală a TREM2 uman și o variantă de boală a TREM2 uman. În unele variante de realizare, fragmentul de anticorp este un fragment de Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv sau scFv. În unele variante de realizare, fragmentul de anticorp este utilizat în combinație cu unul sau mai

mulți anticorpi care leagă specific o proteină care provoacă boala selectată dintre: a) un antigen care facilitează transportul prin bariera hematoencefalică; (b) un antigen care facilitează transportul prin bariera hematoencefalică selectat dintre un receptor de transferină (TR), receptor de insulină (HIR), receptor al factorului de creștere similar insulinei (IGFR), proteine înrudite cu receptorul de lipoproteină de joasă densitate 1 și 2 (LPR-1 și 2), receptorul toxinei difterice, CRM197, un anticorp cu un singur domeniu llama, TMEM 30(A), un domeniu de transducție a proteinei, TAT, Syn-B, penetratină, o peptidă de poli-arginină, o peptidă angiopep, și ANG1005; (c) o proteină care este cauza unei boli selectate dintre beta amiloid, beta amiloid oligomeric, plăci de beta amiloid, proteină precursoare de amiloid sau fragmente ale acestora, Tau, IAPP, alfa-sinucleină, TDP-43, proteină FUS, C9orf72 (cadrul de citire deschis 72 al cromozomului 9), proteină c9RAN, proteină prion, PrPSc, huntingtină, calcitonină, superoxid-dismutază, ataxină, ataxină 1, ataxină 2, ataxină 3, ataxină 7, ataxină 8, ataxină 10, corp Lewy, factor natriuretic atrial, polipeptidă amiloidă insulă, insulină, apolipoproteină AI, ser amiloid A, medină, prolactină, transtiretină, lizozimă, beta 2 microglobulină, gelsolină, keratoepitelină, cistatină, lanț ușor AL de imunoglobulină, proteină S-IBM, produse de translație non-ATG (RAN) asociate repetat, peptide cu repetare de DiPeptidă (DPR), peptide cu repetare de glicină-alanină (GA), peptide cu repetare de glicină-prolină (GP), peptide cu repetare de glicină-arginină (GR), peptide cu repetare de prolină-alanină (PA), ubiquitină, și peptide cu repetare de prolină-arginină (PR); și (d) liganzi și/sau proteine exprimate pe celule imune, în care liganzii și/sau proteinele sunt selectate dintre CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, și fosfatidilserină; și (e) o proteină, lipidă, polizaharidă, sau glicolipidă exprimată pe una sau mai multe celule tumorale, și oricare combinație a acestora.

Cadre de anticorpi

Oricare dintre anticorpii descriși aici include în plus un cadru. În unele variante de realizare, cadrul este un cadru de imunoglobulină umană. De exemplu, în unele variante de realizare, un anticorp *(de exemplu,* un anticorp anti-TREM2) cuprinde HVR-uri ca în oricare dintre variantele de realizare de mai sus și cuprinde în plus un cadru uman acceptor, *de exemplu,* un cadru de imunoglobulină umană sau un cadru

de consens uman. Cadrele de imunoglobulină umană pot fi parte a anticorpului uman sau a unui anticorp non-uman care poate fi umanizat prin înlocuirea unuia sau mai multor cadre endogene cu regiune(i) de cadru uman. Regiunile de cadru umane care pot fi utilizate pentru umanizare includ, dar nu se limitează la: regiuni de cadru selectate folosind metoda "cel mai potrivit" (vezi, *de exemplu,* Sims și colab. J. Immunol. 151:2296 (1993)); regiuni de cadru derivate de la secvența consens a anticorpilor umani a unui subgrup particular de regiuni variabile ale lanțului ușor sau greu (vezi, *de exemplu,* Carter și colab. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); și Presta și colab. J. Immunol., 151:2623 (1993)); regiuni cadru umane mature (mutate somatic) sau regiuni cadru ale liniei germinale umane (vezi, *de exemplu,* Almagro și Fransson, Front. Biosci. 13: 1619-1633 (2008)); și regiuni cadru derivate din bibliotecile FR de screening (vezi, *de exemplu,* Baca și colab., J. Biol. Chem. 272: 10678-10684 (1997) și Rosok și colab., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).

În unele variante de realizare, un anticorp cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde un HVR-H1, un HVR-H2, și un HVR-H3 din prezenta dezvăluire și una, două, trei sau patru dintre regiunile cadru ale lanțului greu așa cum este arătat în **Tabelele 4A la 4D.** În unele variante de realizare, un anticorp cuprinde o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde un HVR-L1, un HVR-L2, și un HVR-L3 din prezenta dezvăluire și una, două, trei sau patru dintre regiunile cadru ale lanțului ușor așa cum este arătat în **Tabelele 5A la 5D.** În unele variante de realizare, un anticorp cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu care cuprinde un HVR-H1, un HVR-H2, și un HVR-H3 din prezenta dezvăluire și una, două, trei sau patru dintre regiunile cadru ale lanțului greu așa cum este arătat în **Tabelele 4A la 4D** și cuprinde în plus o regiune variabilă a lanțului ușor care cuprinde un HVR-L1, un HVR-L2, și un HVR-L3 din prezenta dezvăluire și una, două, trei sau patru dintre regiunile cadru ale lanțului ușor așa cum este arătat în **Tabelele 5A la 5D**.

Exprimarea modulată a mediatorilor proinflamatori

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot modula (*de exemplu*, crește sau descrește) exprimarea mediatorilor proinflamatori după legarea la o proteină TREM2 exprimată într-o celulă.

Aşacum sunt utilizaţi aici, mediatorii pro-inflamatori sunt proteine implicate fie

direct, fie indirect (*de exemplu*, prin intermediul căilor de semnalizare pro-inflamatorii) într-un mecanism care induce, activează, promovează sau măreşte în alt mod un răspuns inflamator. Poate fi utilizată orice metodă cunoscută în domeniu pentru identificarea și caracterizarea mediatorilor proinflamatori. Exemple de mediatori proinflamatori includ, fără limitare, citokine cum ar fi IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, membri ai familiei IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, și IL-23.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot modula funcțional exprimarea și/sau secreția mediatorilor pro-inflamatori, cum ar fi FN-β, IL-1α, IL-1β, CD86, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, membri ai familiei IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, și IL-23. În anumite variante de realizare, exprimarea modulată a mediatorilor proinflamatori apare în macrofage, celule dendritice, monocite, osteoclaste, celule Langerhans ale pielii, celule Kupffer și/sau celule microgliale. Exprimarea modulată poate include, fără limitare, exprimarea genică modulată, exprimarea transcripțională modulată sau exprimarea proteinei modulată. Poate fi utilizată orice metodă cunoscută în domeniu pentru determinarea genei, transcriptului (*de exemplu*, ARNm) și/sau exprimării proteinei. De exemplu, analiza Northern blot poate fi utilizată pentru a se determina nivelurile de exprimare ale genei mediatoare proinflamatorii, RT-PCR poate fi utilizată pentru a se determina nivelul transcripției mediatorului proinflamator și analiza Western blot poate fi utilizată pentru a se determina nivelurile proteinei mediatoare proinflamatorii.

În anumite variante de realizare, mediatorii proinflamatori includ citokine inflamatorii. În consecință, în anumite variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot modula secreția uneia sau mai multor citokine inflamatorii. Exemple de citokine inflamatorii a căror secreție poate fi redusă de anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire includ, fără limitare, FN-β, IL-1α, IL-1β, CD86, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, membri ai familiei IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, și IL-23.

În anumite variante de realizare, mediatorii proinflamatori includ receptori inflamatori. În consecință, în anumite variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot modula exprimarea unuia sau mai multor receptori inflamatori. Exemple de receptori inflamatori a căror exprimare poate fi redusă de anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire includ, fără limitare, CD86.

Așa cum se utilizează aici, un mediator pro-inflamator poate avea exprimarea modulată dacă exprimarea sa în una sau mai multe celule ale unui subiect tratat cu un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire este modulată (*de exemplu*, crescută sau descrescută) în comparație cu exprimarea aceluiași mediator proinflamator exprimat în una sau mai multe celule ale unui subiect corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate modula exprimarea mediatorului proinflamator în una sau mai multe celule ale unui subiect cu cel puțin 10%, cel puțin de 15%, cel puțin de 20%, cel puțin de 25%, cel puțin de 30%, cel puțin de 35%, cel puțin de 40%, cel puțin de 45%, cel puțin de 50%, cel puțin de 55%, cel puțin de 60%, cel puțin de 65%, cel puțin de 70%, cel puțin de 75%, cel puțin de 80%, cel puțin de 85%, cel puțin de 90%, cel puțin de 95%, cel puțin de 100%, cel puțin de 110%, cel puțin de 115%, cel puțin de 120%, cel puțin de 125%, cel puțin de 130%, cel puțin de 135%, cel puțin de 140%, cel puțin de 145%, cel puțin de 150%, cel puțin de 160%, cel puțin de 170%, cel puțin de 180%, cel puțin de 190%, sau cel puțin de 200% de exemplu, în comparație cu exprimarea mediatorului proinflamator în una sau mai multe celule ale unui subiect corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 poate modula exprimarea mediatorului proinflamator în una sau mai multe celule ale unui subiect de cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în

comparație cu exprimarea mediatorului proinflamator în una sau mai multe celule ale unui subiect corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi utili pentru prevenirea, scăderea riscului sau tratarea afecțiunilor și/sau bolilor asociate cu niveluri anormale ale unuia sau mai multor mediatori proinflamatori, incluzând, demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B , infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus, care cuprinde administrarea la un individ care necesită aceasta a unei cantități terapeutice eficiente dintr-un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau

îmbunătățește una sau mai multe activități ale cel puțin unui ligand al TREM2. Alte aspecte din prezenta dezvăluire se referă la un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale cel puțin unui ligand al TREM2, pentru utilizarea în prevenirea, reducerea riscului, sau tratarea unei boli, afecțiuni sau leziuni selectate dintre demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus.

Fosforilarea Syk

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot induce fosforilarea tirozin kinazei splinei (Syk) după legarea la o proteină TREM2 exprimată într-o celulă.

Kinaza tirosină a splinei (Syk) este o moleculă de semnalizare intracelulară care funcționează în aval de TREM2 prin fosforilarea mai multor substraturi, facilitând astfel formarea unui complex de semnalizare care conduce la activare celulară și procese inflamatorii.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi benefici pentru prevenirea, scăderea riscului de, sau tratarea afecțiunilor și/sau bolilor asociate cu niveluri scăzute de fosforilare Syk, incluzând demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian,

infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus, care cuprinde administrarea la un individ care necesită aceasta a unei cantități terapeutice eficiente dintr-un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale cel puțin unui ligand al TREM2. Alte aspecte din prezenta dezvăluire se referă la un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale cel puțin unui ligand al TREM2, pentru utilizarea în prevenirea, reducerea riscului, sau tratarea unei boli, afecțiuni sau leziuni selectate dintre demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu

Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus..

Legarea şi fosforilarea DAP12

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot induce legarea TREM2 la DAP12. În alte variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot induce fosforilarea DAP12 după legarea la o proteină TREM2 exprimată într-o celulă. În alte variante de realizare, fosforilarea DAP 12 mediată de TREM2 este indusă de una sau mai multe tirozin kinaze din familia SRC. Exemple de tirozin kinaze din familia Src includ, fără limitare, Src, Syk, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn, și Frk.

DAP 12 este denumit ca o variantă, proteina TYRO care leagă tirozin kinaza, TYROBP, KARAP, și PLOSL. DAP12 este o proteină de semnalizare transmembranară care conține un motiv de activare pe bază de tirozină imunoreceptoare (ITAM) în domeniul său citoplasmatic. În anumite variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 poate induce fosforilarea DAP 12 în motivul său ITAM. Poate fi utilizată orice metodă cunoscută în domeniu pentru determinarea fosforilării proteinelor, cum ar fi fosforilarea DAP12.

În unele variante de realizare, DAP 12 este fosforilat de kinazele familiei SRC, rezultând recrutarea și activarea kinazei Syk, kinazei ZAP70 sau ambelor, la un complex DAP 12ATREM2. Astfel, în anumite variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot recruta Syk, ZAP70 sau ambii la un complex DAP 12/TREM2. Fără a dori să fim legați de teorie, se crede că anti-TREM2 a anticorpilor din prezenta dezvăluire sunt utili pentru prevenirea, scăderea riscului de, sau tratarea afecțiunilor și/sau bolilor asociate cu niveluri scăzute ale activității DAP 12, fosforilării DAP 12, sau recrutării de Syk, ZAP70, sau a ambilor la un complex DAP12/TREM2, incluzând demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn,

boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus, care cuprinde administrarea la un individ care necesită aceasta a unei cantități terapeutice eficiente dintr-un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale unuia sau mai multor liganzi ai TREM2, Alte aspecte din prezenta dezvăluire se referă la un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale unuia sau mai multor liganzi ai TREM2, utilizat în prevenirea, reducerea riscului, sau tratarea unei boli, afecțiuni sau leziuni selectate dintre demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului

nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus.

Proliferarea, supraviețuirea și funcționalitatea celulelor care exprimă TREM2

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot crește proliferarea, supraviețuirea și/sau funcția celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer și celulelor microgliale (microglia) după legarea la proteina TREM2 exprimată într-o celulă. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire nu inhibă creșterea (*de exemplu*, proliferarea și/sau supraviețuirea) uneia sau mai multor celule imune înnăscute.

Celulele microgliale sunt un tip de celulă glială care sunt macrofagele rezidente ale creierului și măduvei spinării și, astfel, acționează ca prima și principala formă de apărare imunitară activă în sistemul nervos central (CNS). Celulele microgliale constituie 20% din populația totală de celule gliale din creier. Celulele microgliale

curăță constant CNS-ul de plăci, neuroni deteriorați și agenți infecțioși. Creierul și măduva spinării sunt considerate organe "imun privilegiate" prin faptul că sunt separate de restul corpului printr-o serie de celule endoteliale cunoscute sub numele de bariera hematoencefalică, care împiedică majoritatea infecțiilor să ajungă la țesutul nervos vulnerabil. În cazul în care agenții infecțioși sunt introduși direct în creier sau traversează bariera hemato-encefalică, celulele microgliale trebuie să reacționeze rapid pentru a scădea inflamația și a distruge agenții infecțioși înainte ca aceștia să deterioreze țesutul neural sensibil. Datorită indisponibilității anticorpilor din restul corpului (puțini anticorpi sunt suficient de mici pentru a traversa bariera hematoencefalică), microglia trebuie să fie capabilă să recunoască corpurile străine, să le înghită și să acționeze ca celule prezentatoare de antigen, activând celulele T. Deoarece acest proces trebuie să fie efectuat rapid pentru a preveni o deteriorare potențial fatală, celulele microgliale sunt extrem de sensibile chiar și la modificări patologice mici ale CNS-ului. Ele ating această sensibilitate în parte prin faptul că au canale unice de potasiu care răspund chiar și la modificările mici ale potasiului extracelular.

Așa cum se utilizează aici, macrofagele din prezenta dezvăluire includ, fără limitare, macrofage M1, macrofage M1 activate și macrofage M2. Așa cum se utilizează aici, celulele microgliale din prezenta dezvăluire includ, fără limitare, celule microgliale M1, celulele microgliale M1 activate și celulele microgliale M2. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi benefici pentru, scăderea riscului sau tratarea afecțiunilor și/sau bolilor asociate cu scăderea proliferării sau supraviețuirii celulelor imune, incluzând demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei

spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus, care cuprinde administrarea la un individ care necesită aceasta a unei cantități terapeutice eficiente dintr-un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale unuia sau mai multor liganzi ai TREM2. Alte aspecte din prezenta dezvăluire se referă la un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale unuia sau mai multor liganzi ai TREM2 pentru utilizarea în prevenirea, reducerea riscului, sau tratarea unei boli, afecțiuni sau leziuni selectate dintre demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă,

glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielioscleroză primară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot crește exprimarea CD83 și/sau CD86 pe celule dendritice, monocite, și/sau macrofage.

Așa cum se utilizează aici, rata de proliferare, supraviețuirea și/sau funcția macrofagelor, celulelor dendritice, monocitelor, și/sau microgliei poate include o exprimare crescută dacă rata de proliferare, supraviețuire și/sau funcție a celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer și/sau microgliei la un subiect tratat cu un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire este mai mare decât rata de proliferare, supraviețuirea și/sau funcția celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, Celulelor Kupffer și/sau microgliei la un subiect corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate crește rata de proliferare, supraviețuirea și/sau funcția celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, Celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer, și/sau microgliei la un subiect cu cel puțin de 10%, cel puțin de 15%, cel puțin de 20%, cel puțin de 25%, cel puțin de 30%, cel puțin de 35%, cel puțin de 40%, cel puțin de 45%, cel puțin de 50%, cel puțin de 55%, cel puțin de 60%, cel puțin de 65%, cel puțin de 70%, cel puțin de 75%, cel puțin de 80%,

cel puțin de 85%, cel puțin de 90%, cel puțin de 95%, cel puțin de 100%, cel puțin de 110%, cel puțin de 115%, cel puțin de 120%, cel puțin de 125%, cel puțin de 130%, cel puțin de 135%, cel puțin de 140%, cel puțin de 145%, cel puțin de 150%, cel puțin de 160%, cel puțin de 170%, cel puțin de 180%, cel puțin de 190%, sau cel puțin de 200% de exemplu, în comparație cu rata de proliferare, supraviețuirea și/sau funcția celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer și/sau microgliei la un subiect corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate crește rata de proliferare, supraviețuirea și/sau funcția celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer, și/sau microgliei la un subiect de cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu rata de proliferare, supraviețuirea și/sau funcția celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer și/sau microgliei la un subiect corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi benefici pentru prevenirea, scăderea riscului de, sau tratarea afecțiunilor și/sau bolilor asociate cu o reducere a funcției celulelor dendritice, macrofagelor, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer, și/sau microgliei incluzând demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi

Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus, care cuprinde administrarea la un individ care necesită aceasta a unei cantități terapeutice eficiente dintr-un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale cel puțin unui ligand al TREM2. Alte aspecte din prezenta dezvăluire se referă la un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale cel puțin unui ligand al TREM2 pentru utilizarea în prevenirea, reducerea riscului, sau tratarea unei boli, afecțiuni sau leziuni selectate dintre demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare

a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus.

Exprimarea genetică dependentă de TREM2

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot crește activitatea și/sau exprimarea genelor dependente de TREM2, cum ar fi unul sau mai mulți factori de transcripție ai familiei de factori de transcripție ai factorului nuclear al celulelor T activate (NFAT).

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi benefici pentru prevenirea, scăderea riscului, sau tratarea afecțiunilor și/sau bolilor asociate cu niveluri scăzute ale genelor dependente de TREM2, incluzând demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului

nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus, care cuprinde administrarea la un individ care necesită aceasta a unei cantități terapeutice eficiente dintr-un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai TREM2, și/sau îmbunătățește una sau mai multe activități ale cel puțin unui ligand al TREM2. Alte aspecte din prezenta dezvăluire se referă la un agent care nu inhibă interacțiunea între TREM2 și unul sau mai mulți liganzi ai CD33 pentru utilizarea în prevenirea, reducerea riscului, sau tratarea unei boli, afecțiuni sau leziuni selectate dintre demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare

a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani*, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus.

Prepararea anticorpilor

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot cuprinde anticorpi policlonali, anticorpi monoclonali, anticorpi umanizați și himerici, anticorpi umani, fragmente de anticorpi (*de exemplu,* Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, și $F(ab')_2$), anticorpi bispecifici și polispecifici, anticorpi multivalenți, anticorpi derivați din biblioteci, anticorpi având funcții efectoare modificate, proteine de fuziune care conțin o porțiune de anticorp și orice altă configurație modificată a moleculei de imunoglobulină care include un situs de recunoaștere a antigenului, cum ar fi un epitop având reziduuri de aminoacizi ale unei proteine de TREM2 din prezenta dezvăluire, incluzând variante de glicozilare ale anticorpilor, variante ale secvenței de aminoacizi ale anticorpilor și anticorpi modificați covalent. Anticorpii anti-TREM2 pot fi umani, murini, de șobolan sau de orice altă origine (inclusiv anticorpi himerici sau umanizați).

(1) Anticorpi policlonali

Anticorpii policlonali, cum ar fi anticorpii policlonali anti-TREM2, sunt în general crescuți în animale prin injecții multiple subcutanate (sc) sau intraperitoneale (ip) ale antigenului relevant și a unui adjuvant. Poate fi util să fie conjugat antigenul relevant (*de exemplu,* o proteină TREM2 purificată sau recombinată din prezenta dezvăluire) la o proteină care este imunogenă în specia care urmează să fie imunizată, *de exemplu*, hemocianină de limpet în gaură de cheie (KLH), albumină serică, tiroglobulină de bovină sau inhibitor de tripsină din soia, folosind un agent bifuncțional sau de derivatizare, *de exemplu*, ester de maleimidobenzoil sulfosuccinimidă (conjugare prin reziduuri de cisteină), N-hidroxisuccinimidă (prin reziduuri de lizină), glutaraldehidă, anhidridă succinică, $SOCl_2$, sau $R^1N=C=NR$, în care R și R^1 sunt independent grupări alchil inferior. Exemple de adjuvanți care pot fi folosiți includ adjuvant complet Freund și adjuvant MPL-TDM (monofosforil Lipidă A, dicorinomicolat de trehaloză sintetic). Protocolul de imunizare poate fi selectat de către un specialist în domeniu fără o experimentare excesivă.

Animalele sunt imunizate împotriva antigenului dorit, a conjugaților imunogeni sau a derivaților prin combinarea, *de exemplu*, a 100 µg (pentru iepuri) sau 5 µg (pentru șoareci) a proteinei sau conjugatului cu 3 volume de adjuvant complet Freund și injectarea intradermică a soluției la mai multe situsuri. O lună mai târziu, animalele sunt stimulate cu 1/5 până la 1/10 din cantitatea inițială de peptidă sau conjugat în adjuvant complet Freund prin injectare subcutanată la mai multe situsuri. După șapte până la paisprezece zile, animalele sunt sângerate și serul este testat pentru titrul de anticorp. Animalele sunt stimulate până când titrul ajunge la platou. De asemenea, conjugatele pot fi obținute în culturi de celule recombinante ca fuziuni de proteine. De asemenea, agenții de agregare cum ar fi alaunul sunt adecvați pentru a îmbunătăți răspunsul imun.

(2) Anticorpi monoclonali

Anticorpii monoclonali, cum ar fi anticorpii monoclonali anti-TREM2, sunt obținuți dintr-o populație de anticorpi substanțial omogenă, ***adică,*** anticorpii individuali care cuprind populația sunt identici, cu excepția posibilelor mutații care apar natural și/sau modificări post-translaționale (*de exemplu*, izomerizări, amidări) care pot fi prezente în cantități minore. Astfel, modificatorul "monoclonal" indică caracterul anticorpului ca nefiind un amestec de anticorpi discreți.

De exemplu, anticorpii monoclonali anti-TREM2 pot fi obținuți utilizând metoda hibridomului descrisă prima dată de Köhler și colab., Nature, 256:495 (1975), sau poate fi obținut prin metode de ADN recombinant (Brevet U.S. nr. 4,816,567).

În metoda hibridomului, un șoarece sau alt animal gazdă adecvat, cum ar fi un hamster, este imunizat așa cum este descris mai sus pentru a se obține limfocite care produc sau sunt capabile să producă anticorpi care se vor lega specific la proteina utilizată pentru imunizare (*de exemplu*, o proteină TREM2 purificată sau recombinată din prezenta dezvăluire). Alternativ, limfocitele pot fi imunizate *in vitro.* Limfocitele sunt apoi fuzionate cu celulele de mielom utilizând un agent de fuziune adecvat, cum ar fi polietilenglicol, pentru a forma o celulă de hibridom (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pag.59-103 (Academic Press, 1986)).

Agentul de imunizare va include, tipic, proteina antigenică (*de exemplu,* o proteină TREM2 purificată sau recombinată din prezenta dezvăluire) sau o variantă de fuziune a acesteia. În general, limfocitele din sângele periferic ("PBL-uri") sunt utilizate dacă sunt dorite celule de origine umană, în timp ce celulele de splină sau de ganglioni limfatici sunt utilizate dacă sunt dorite surse de mamifere non-umane. Limfocitele sunt apoi fuzionate cu o linie celulară imortalizată utilizând un agent de fuziune adecvat, cum ar fi polietilenglicolul, pentru a forma o celulă de hibridom. Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press (1986), pag. 59-103.

Liniile celulare imortalizate sunt uzual celule de mamifere transformate, în special celule de mielom cu origine de rozătoare, bovină sau umană. Uzual, sunt folosite linii celulare de mielom de șobolan sau șoarece. Celulele hibridom astfel preparate sunt însămânțate și crescute într-un mediu de cultură adecvat care conține, de preferință, una sau mai multe substanțe care inhibă creșterea sau supraviețuirea celulelor de mielom parental nefuzionate. De exemplu, dacă celulele de mielom parental sunt lipsite de enzima hipoxantin guanin fosforibozil transferaza (HGPRT sau HPRT), mediul de cultură pentru hibridoame va include tipic, hipoxantina, aminopterina și timidina (mediu HAT), care sunt substanțe care împiedică creșterea celulelor deficiente de HGPRT.

Celulele de mielom imortalizate preferate sunt cele care fuzionează eficient, susțin producția stabilă la nivel ridicat a anticorpului de către celulele producătoare de anticorp selectate și sunt sensibile la un mediu cum ar fi mediul HAT. Printre acestea, sunt preferate liniile de mielom murin, cum ar fi cele derivate din tumorile de șoarece MOPC-21 și MPC-11 (disponibile de la Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA), precum și celulele SP-2 și derivații acestora (*de exemplu*, X63-Ag8-653) (disponibile de la American Type Culture Collection, Manassas, Virginia USA). Liniile celulare de mielom uman și heteromielom șoarece-uman au fost, de asemenea, descrise pentru producerea de anticorpi monoclonali umani (Kozbor, J. Immunol, 133:3001 (1984); Brodeur și colab., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pag. 51-63 (Marcel Dekker, Inc, New York, 1987)).

Mediul de cultură în care cresc celulele hibridom este testat în ceea ce privește producerea de anticorpi monoclonali direcționați împotriva antigenului (*de exemplu,* o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire). De preferință, specificitatea de legare a anticorpilor monoclonali produși de celulele hibridom este determinată prin imunoprecipitare sau printr-un test de legare *in vitro* cum ar fi radioimunotest (RIA) sau un test de imunosorbent legat de enzimă (ELISA).

Mediul de cultură în care sunt cultivate celulele hibridom poate fi testat în ceea ce privește prezența anticorpilor monoclonali direcționați împotriva antigenului dorit (*de exemplu,* o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire). De preferință, afinitatea și specificitatea de legare ale anticorpului monoclonal pot fi determinate prin imunoprecipitare sau printr-un test de legare *in vitro* cum ar fi un radioimunotest (RIA) sau un test legat de enzime (ELISA). Astfel de tehnici și teste sunt cunoscute în domeniu. De exemplu, afinitatea de legare poate fi determinată prin analiza Scatchard a lui Munson și colab., Anal. Biochem., 107:220 (1980).

După ce sunt identificate celulele hibridom care produc anticorpi cu specificitatea, afinitatea și/sau activitatea dorită, clonele pot fi subclonate prin proceduri de limitare de diluare și crescute prin metode standard (Goding, *supra*). Mediile de cultură adecvate pentru acest scop includ, de exemplu, mediul D-MEM sau RPMI-1640. În plus, celulele hibridom pot fi crescute *in vivo* ca tumori la un mamifer.

Anticorpii monoclonali secretați de subclone sunt separați corespunzător de mediul de cultură, fluid de ascită sau ser prin proceduri convenționale de purificare a imunoglobulinei, cum ar fi, de exemplu, cromatografia cu proteină A-Sepharose, cromatografia cu hidroxilapatită, electroforeza pe gel, dializa, cromatografia de afinitate și alte metodele descrise mai sus.

Anticorpii monoclonali anti-TREM2 pot fi, de asemenea, obținuți prin metode de ADN recombinant, cum ar fi cele dezvăluite în Brevetul U.S. nr. 4,816,567, și așa cum a fost descris mai sus. ADN-ul care codifică anticorpii monoclonali este ușor de izolat și secvențiat folosind proceduri convenționale (*de exemplu*, prin utilizarea unor sonde de oligonucleotide care se leagă specific la genele care codifică lanțurile greu și ușor ale anticorpilor murini). Celulele hibridom servesc ca o sursă preferată de astfel de ADN. Odată izolat, ADN-ul poate fi plasat în vectori de exprimare, care sunt apoi transfectați în celule gazdă, cum ar fi celule de *E. coli* celule COS simiene, celule de ovar de hamster chinezesc (CHO) sau celule de mielom care altfel nu produc proteină imunoglobulină, pentru a sintetiza anticorpi monoclonali în astfel de celule gazdă recombinante. Articole de recenzie despre exprimarea recombinantă în bacterii ale unui ADN care codifică anticorpul includ Skerra și colab., Curr. Opin. Immunol, 5:256-262 (1993) și Plückthun, Immunol. Rev. 130:151-188 (1992).

În anumite variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 se pot izola din biblioteci de fagi de anticorpi generate folosind tehnicile descrise în McCafferty și colab., Nature, 348:552-554 (1990). Clackson și colab., Nature, 352:624-628 (1991) și Marks și colab., J. Mol. Biol, 222:581-597 (1991) a descris izolarea anticorpilor murini și, respectiv, umani din biblioteci de fagi. Publicațiile ulterioare descriu producerea de anticorpi umani cu afinitate ridicată (interval nanomolar ("nM")) prin amestecarea lanțului (Marks și colab., Bio/Technology, 10:779-783 (1992)), precum și infecția combinatorie și recombinarea *in vivo* ca strategie pentru construirea unor biblioteci foarte mari de fagi (Waterhouse și colab., Nucl. Acids Res, 21:2265-2266 (1993)). Astfel, aceste tehnici sunt alternative viabile la tehnicile tradiționale de hibridom de anticorpi monoclonali pentru izolarea anticorpilor monoclonali cu specificitatea dorită (de exemplu, cei care leagă o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire).

Anticorpii care codifică un ADN sau fragmente ale acestora pot fi, de asemenea, modificați, de exemplu, prin substituirea secvenței de codificare pentru domeniile constante ale lanțului greu și ușor uman în locul secvențelor murine omoloage (Brevetul U.S. nr. 4,816,567; Morrison, și colab., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 81:685 1 (1984)), sau prin unirea covalentă la secvența de codificare a imunoglobulinei în totalitate sau în parte a secvenței de codificare pentru o polipeptidă non-imunoglobulină. Tipic, astfel de polipeptide non-imunoglobuline sunt substituite pentru domeniile constante ale unui anticorp sau sunt substituite pentru domeniile variabile ale unui situs de combinare a antigenului al unui anticorp pentru a crea un anticorp bivalent himeric care cuprinde un situs de combinare a antigenului având specificitate pentru un antigen și un alt situs de combinare a antigenului având specificitate pentru un antigen diferit.

Anticorpii monoclonali descriși aici (*de exemplu*, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sau fragmente ale acestora) pot fi monovalenți, a căror preparare este bine cunoscută în domeniu. De exemplu, o metodă implică exprimarea recombinantă a lanțului ușor de imunoglobulină și a unui lanț greu modificat. Lanțul greu este trunchiat, în general, în orice punct al regiunii Fc, astfel încât să se prevină reticularea lanțului greu. Alternativ, reziduurile de cisteină relevante pot fi substituite cu un alt reziduu de aminoacid sau sunt deletate astfel încât să prevină reticularea. Unele metode *in vitro* sunt de asemenea adecvate pentru prepararea anticorpilor monovalenți. Digerarea anticorpilor pentru a produce fragmente ale acestora, în special fragmente Fab, poate fi realizată folosind tehnici de rutină cunoscute în domeniu.

Se pot de asemenea prepara *in vitro* anticorpi anti-TREM2 himerici sau hibrizi folosind metode cunoscute în chimia proteinelor sintetice, inclusiv cele care implică agenți de reticulare. De exemplu, imunotoxinele pot fi construite prin utilizarea unei reacții de schimb de disulfură sau prin formarea unei legături de tioeter. Exemple de reactivi adecvați pentru acest scop includ iminotiolat și metil-4-mercaptobutirimidat.

(3) Anticorpi umanizați

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sau fragmente de anticorpi ale acestora pot include în plus anticorpi umanizați sau umani. Forme umanizate de anticorpi non-umani (*de exemplu*, murini) sunt imunoglobuline himerice, lanțuri de imunoglobuline sau fragmente ale acestora (cum ar fi Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, $F(ab')_2$ sau alte subsecvențe de legare la antigen ale anticorpilor) care conțin o secvență minimă derivată din imunoglobulina non-umană. Anticorpii umanizați includ imunoglobuline umane (anticorp receptor) în care reziduurile dintr-o regiune de determinare a complementarității (CDR) a receptorului sunt înlocuite cu reziduuri de la o CDR a unei specii non-umane (anticorp donor) cum ar fi șoarece, șobolan sau iepure având o specificitate, afinitate și capacitate dorită. În unele cazuri, reziduurile de cadru Fv ale imunoglobulinei umane sunt înlocuite cu reziduuri non-umane corespunzătoare. Anticorpii umanizați pot cuprinde, de asemenea, reziduuri care nu se găsesc nici în anticorpul receptor, nici în secvențele CDR sau cadru importate. În general, anticorpul umanizat va cuprinde în mod substanțial tot din cel puțin unul, și în mod tipic două, domenii variabile, în care toate sau substanțial toate regiunile de CDR corespund celor ale unei imunoglobuline non-umane și toate sau substanțial toate regiunile FR sunt cele ale unei secvențe consens de imunoglobulină umană. Anticorpul umanizat optim va cuprinde, de asemenea, cel puțin o porțiune dintr-o regiune constantă a imunoglobulinei (Fc), tipic cea a unei imunoglobuline umane. Jones și colab., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann și colab., Nature 332: 323-329 (1988) și Presta, Curr. Opin. Struct. Biol. 2: 593-596 (1992).

Metodele de umanizare a anticorpilor anti-TREM2 non-umani sunt bine cunoscute în domeniu. În general, un anticorp umanizat are introduse în el unul sau mai multe reziduuri de aminoacizi dintr-o sursă care este non-umană. Aceste reziduuri de aminoacizi non-umane sunt adesea denumite reziduuri de "import", care sunt tipic luate dintr-un domeniu variabil de "import". Umanizarea poate fi realizată în esență urmând metoda lui Winter și a colaboratorilor, Jones și colab., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann și colab., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen și colab., Science 239:1534-1536 (1988), sau prin substituirea CDR-urilor de rozătoare sau a secvențelor de CDR cu secvențe corespunzătoare ale unui anticorp uman. În consecință, astfel de anticorpi "umanizați" sunt anticorpi himerici (Brevet U.S. nr. 4,816,567), în care substanțial mai puțin decât un domeniu variabil uman intact a fost substituit cu secvența corespunzătoare de la o specie non-umană. În practică,

anticorpii umanizați sunt tipic anticorpi umani în care unele reziduuri de CDR și posibil unele reziduuri de FR sunt substituite cu reziduuri de la situsuri analoage în anticorpii de rozătoare.

Alegerea domeniilor variabile umane, atât ușoare, cât și grele, pentru a fi utilizate în obținerea unor anticorpi umanizați este foarte importantă pentru a reduce antigenicitatea. Conform așa-numitei metode "cel mai potrivit", secvența domeniului variabil al unui anticorp de rozătoare este supusă unui screening în raport cu întreaga bibliotecă de secvențe cunoscute din domeniul variabil uman. Secvența umană care este cea mai apropiată de cea a rozătoarei este apoi acceptată drept cadru uman (FR) pentru anticorpul umanizat. Sims și colab., J. Immunol, 151:2296 (1993); Chotia și colab., J. Mol. Biol, 196:901 (1987). O altă metodă utilizează un cadru particular derivat din secvența consens a tuturor anticorpilor umani dintr-un anumit subgrup de lanțuri ușoare sau grele. Același cadru poate fi utilizat pentru mai mulți anticorpi umanizați diferiți. Carter și colab., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 89:4285 (1992); Presta și colab., J. Immunol. 151:2623 (1993).

În plus, este important ca anticorpii să fie umanizați cu păstrarea unei afinități ridicate pentru antigen și alte proprietăți biologice favorabile. Pentru a se atinge acest scop, conform unei metode preferate, anticorpii umanizați sunt preparați printr-un procedeu de analiză a secvențelor parentale și a diferitelor produse conceptuale umanizate folosind modele tridimensionale ale secvențelor parentale și umanizate. Modele tridimensionale de imunoglobulină sunt disponibile uzual și sunt familiare pentru specialiștii în domeniu. Sunt disponibile programe de calculator care ilustrează și afișează structuri conformaționale tridimensionale probabile ale secvențelor de imunoglobulină candidate selectate. Inspecția acestor afișaje permite analiza rolului probabil al reziduurilor în funcționarea secvenței de imunoglobulină candidată, *adică*, analiza reziduurilor care influențează capacitatea imunoglobulinei candidate de a-și lega antigenul său. În acest fel, reziduurile de FR pot fi selectate și combinate din secvențele receptoare și de import, astfel încât să fie realizată caracteristica dorită a anticorpului, cum ar fi afinitatea crescută pentru antigenul sau antigenii țintă (*de exemplu*, proteinele TREM2 din prezenta dezvăluire). În general, reziduurile de CDR sunt implicate direct și cel mai substanțial în influențarea legării antigenului.

Sunt avute în vedere diferite forme ale anticorpului anti-TREM2 umanizat. De exemplu, anticorpul anti-TREM2 umanizat poate fi un fragment de anticorp, cum ar fi un Fab, care este opțional conjugat cu unul sau mai mulți liganzi de TREM2, cum ar fi HSP60. Alternativ, anticorpul anti-TREM2 umanizat poate fi un anticorp intact, cum ar fi un anticorp IgG1 intact.

(4) Fragmente de anticorpi

În anumite variante de realizare sunt avantaje în utilizarea fragmentelor de anticorp anti-TREM2, mai degrabă decât a anticorpilor anti-TREM2 întregi. În unele variante de realizare, dimensiunile mai mici ale fragmentelor permit un clearance rapid și o mai bună penetrare a creierului.

Au fost dezvoltate diferite tehnici pentru producerea de fragmente de anticorpi. Tradițional, aceste fragmente au fost derivate prin digerarea proteolitică a anticorpilor intacți (*vezi, de exemplu,* Morimoto și colab., J. Biochem. Biophys. Method. 24: 107-117 (1992); și Brennan și colab., Science 229:81 (1985)). Cu toate acestea, aceste fragmente pot fi produse acum direct de celule gazdă recombinante, de exemplu, utilizând acizii nucleici care codifică anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. Fragmentele de anticorp Fab, Fv și scFv pot fi toate exprimate în și secretate de *E*. *coli,* permițând astfel producerea directă a unor cantități mari din aceste fragmente. Fragmentele de anticorp anti-TREM2 pot fi, de asemenea, izolate din biblioteci de fagi de anticorpi așa cum s-a discutat mai sus. Alternativ, fragmentele, Fab'-SH pot fi recuperate direct din *E*. *coli* și cuplate chimic pentru a forma fragmente $F(ab')_2$ (Carter și colab., Bio/Technology 10: 163-167 (1992)). Conform unei alte abordări, fragmentele $F(ab')_2$ pot fi izolate direct din cultura de celule gazdă recombinate. Producția de fragmente de anticorpi Fab și $F(ab')_2$ cu timpii de înjumătățire crescuți *in vivo* este descrisă în Brevetul U.S. nr. 5,869,046. În alte variante de realizare, anticorpul de alegere este un fragment Fv cu un singur lanț (scFv). Vezi WO 93/16185; Brevet U.S. nr. 5,571,894 și Brevet U.S. nr. 5,587,458. Fragmentul de anticorp anti-TREM2 poate fi, de asemenea, un "anticorp liniar", *de exemplu*, așa cum este descris în Brevetul U.S. 5,641,870. Astfel de fragmente de anticorpi liniari pot fi monospecifice sau bispecifice.

(5) Anticorpi bispecifici şi polispecifici

Anticorpii bispecifici (BsAb) sunt anticorpi care au specificități de legare pentru cel puțin doi epitopi diferiți, inclusiv cei de pe aceeași proteină sau pe o altă proteină (*de exemplu,* una sau mai multe proteine TREM2 din prezenta dezvăluire). Alternativ, o parte a unui BsAb poate fi armată pentru a se lega la antigenul de TREM2 țintă și o alta poate fi combinată cu un braț care se leagă la o a doua proteină. Astfel de anticorpi pot fi derivați de la anticorpi cu lungime completă sau fragmente de anticorpi (*de exemplu*, anticorpi bispecifici $F(ab')_2$).

Metodele de obținere a anticorpilor bispecifici sunt cunoscute în domeniu. Producția tradițională de anticorpi bispecifici cu lungime completă se bazează pe co-exprimarea a două perechi de lanț greu/lanț ușor de imunoglobulină, unde cele două lanțuri au specificități diferite. Millstein și colab., Nature, 305:537-539 (1983). Datorită asortării aleatorii a lanțurilor grele și ușoare de imunoglobulină, aceste hibridoame (cvadroame) produc un amestec potențial de 10 molecule de anticorpi diferite, dintre care numai una are structura bispecifică corectă. Purificarea moleculei corecte, care se face de obicei prin etape de cromatografie de afinitate, este destul de greoaie, și randamentele de produs sunt scăzute. Proceduri similare sunt dezvăluite în WO 93/08829 și in Traunecker și colab., EMBO J, 10:3655-3659 (1991).

Conform unei abordări diferite, domeniile variabile ale anticorpilor cu specificitățile de legare dorite (situsuri de combinare anticorp-antigen) sunt fuzionate la secvențe ale domeniului constant de imunoglobulină. Fuzionarea este de preferință cu un domeniu constant al lanțului greu al imunoglobulinei, care cuprinde cel puțin regiuni ale părții de balama, C_H2, și C_H3. Este de preferat să existe prima regiune constantă a lanțului greu (C_H1) care conține situsul necesar pentru legarea lanțului ușor, prezent în cel puțin una dintre fuziuni. ADN-urile care codifică fuziunile lanțului greu de imunoglobulină și, dacă se dorește, ale lanțului ușor de imunoglobulină, sunt inserate în vectori de exprimare separați și sunt co-transfectate într-un organism gazdă adecvat. Aceasta furnizează o mare flexibilitate în ajustarea proporțiilor mutuale ale celor trei fragmente de polipeptidă din variantele de realizare, atunci când rapoartele inegale ale celor trei lanțuri de polipeptide utilizate în construcție asigură randamentele optime. Este, totuși, posibil să se introducă secvențe de codificare pentru două sau pentru toate cele trei lanțuri polipeptidice într-un vector de exprimare atunci când

exprimarea a cel puțin două lanțuri polipeptidice în rapoarte egale are ca rezultat randamente mari sau când rapoartele nu au o semnificație specială.

Într-o variantă de realizare preferată a acestei abordări, anticorpii bispecifici sunt compuși dintr-un lanț greu de imunoglobulină hibridă cu o primă specificitate de legare într-un braț și o pereche lanț greu-lanț ușor de imunoglobulină hibridă (furnizând o a doua specificitate de legare) în celălalt braț. S-a descoperit că această structură asimetrică facilitează separarea compusului bispecific dorit de combinațiile nedorite de lanț de imunoglobuline, deoarece prezența unui lanț ușor de imunoglobulină numai în jumătate dintre moleculele bispecifice asigură o cale ușoară de separare. Această abordare este dezvăluită în WO 94/04690. Pentru mai multe detalii despre generarea de anticorpi bispecifici, vezi, de exemplu, Suresh și colab., Methods in Enzymology 121: 210 (1986); și Garber, Nature Reviews Drug Discovery 13, 799-801 (2014).

Conform unei alte abordări descrise în WO 96/27011 sau Brevetul U.S. nr. 5,731,168, interfața dintre o pereche de molecule de anticorp poate fi concepută astfel încât să se maximizeze procentul de heterodimeri care sunt recuperați din cultura de celule recombinante. Interfața preferată cuprinde cel puțin o parte din regiunea C_H3 a unui domeniu constant de anticorp. În această metodă, unul sau mai multe lanțuri laterale mici de aminoacizi de la interfața primei molecule de anticorp sunt înlocuite cu lanțuri laterale mai mari (*de exemplu*, tirozină sau triptofan). "Cavități" compensatorii de dimensiuni identice sau similare cu lanțul(rile) lateral(e) mari sunt create pe interfața celei de-a doua molecule de anticorp prin înlocuirea lanțurilor laterale mari de aminoacizi cu altele mai mici (*de exemplu*, alanină sau treonină). Aceasta furnizează un mecanism pentru creșterea randamentului heterodimerului față de alți produși finali nedoriți, cum ar fi homodimerii.

În literatură au fost descrise tehnicile pentru generarea de anticorpi bispecifici din fragmente de anticorpi. De exemplu, anticorpii bispecifici pot fi preparați folosind o legătura chimică. Brennan și colab., Science 229:81 (1985) descriu o procedură în care anticorpii intacți sunt scindați proteolitic pentru a genera fragmente de $F(ab')_2$. Aceste fragmente sunt reduse în prezența agentului de complexare a ditiolului arsenit de sodiu pentru a stabiliza ditiolii vicinali și pentru a preveni formarea disulfurii intermoleculare. Fragmentele Fab' generate sunt apoi convertite în derivați de

tionitrobenzoat (TNB). Unul dintre derivații de Fab'-TNB este apoi reconvertit în derivatul de Fab'-TNB pentru a forma anticorpul bispecific. Anticorpii bispecifici produși pot fi utilizați ca agenți pentru imobilizarea selectivă a enzimelor.

Fragmentele de Fab' pot fi recuperate direct de la *E. coli* și cuplate chimic pentru a forma anticorpi bispecifici. Shalaby și colab., J. Exp. Med. 175: 217-225 (1992) descrie producerea unor molecule de anticorpi bispecifici complet umanizați $F(ab')_2$. Fiecare fragment Fab' a fost secretat separat de *E. coli* și supus cuplării chimice direcționate *in vitro* pentru a forma anticorpul bispecific. Anticorpul bispecific astfel format a fost capabil să se lege de celulele care supraexprimă receptorul ErbB2 și celulele T umane normale, precum și să declanșeze activitatea litică a limfocitelor citotoxice umane împotriva tumorilor de sân uman țintă.

Au fost descrise, de asemenea, diverse tehnici pentru fabricarea și izolarea unor fragmente de anticorpi bivalenți direct din cultura de celule recombinante. De exemplu, heterodimerii bivalenți au fost produși folosind fermoare de leucină. Kostelny și colab., J. Immunol, 148(5):1547-1553 (1992). Peptidele cu fermoar leucină din proteine Fos și Jun au fost legate de porțiunile Fab' a doi anticorpi diferiți prin fuzionarea genelor. Homodimerii anticorpilor au fost reduși la regiunea de balama pentru a forma monomeri si apoi reoxidați pentru a forma heterodimerii anticorpilor. Tehnologia "diacorp" descrisă de Hollinger și colab., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993) a furnizat un mecanism alternativ pentru obținerea unor fragmente de anticorpi bispecifici/bivalenți. Fragmentele cuprind un domeniu variabil al lanțului greu (V_H) conectat la un domeniu variabil al lanțului ușor (V_L) printr-un linker care este prea scurt pentru a permite împerecherea între cele două domenii pe același lanț. În consecință, domeniile V_H și V_L ale unui fragment sunt forțate să se împerecheze cu domeniile V_L și V_H complementare ale altui fragment, formând astfel două situsuri de legare a antigenului. S-a raportat, de asemenea, o altă strategie pentru producerea de fragmente de anticorpi bispecifici/bivalenți prin utilizarea dimerilor Fv cu o singură catenă (sFv). *Vezi* Gruber și colab., J. Immunol, 152:5368 (1994).

O altă metodă de a genera anticorpi bispecifici este denumită schimb controlat de braț Fab (cFAE), care este o metodă ușor de utilizat pentru a genera IgG1 bispecific (bsIgG1). Protocolul implică următoarele: (i) exprimarea separată a două IgGI

parentale care conțin mutații unice punctuale de potrivire în domeniul CH3; (ii) amestecarea IgG1-urilor parentale în condiții redox permisive in vitro pentru a permite recombinarea semi-moleculelor; (iii) îndepărtarea agentului reducător pentru a permite reoxidarea legăturilor de disulfură intercatenare; și (iv) analiza eficienței schimbului și a produsului final folosind metode bazate pe cromatografie sau spectrometrie de masă (MS). Protocolul generează bsAb-uri cu arhitectură de IgG, caracteristici și atribute de calitate obișnuite, atât la scară de banc (micrograme la miligrame), cât și la o scară de mini-bioreactor (miligrame la grame) care este concepută pentru a modela producția la scară largă (kilograme). Pornind de la proteine purificate de bună calitate, se pot obține eficiențe de schimb ≥95% în 2-3 zile (inclusiv controlul calității). *Vezi* Labrijn și colab., Natur Protocols 9, 2450-2463 (2014); și Garber, Nature Reviews Drug Discovery 13, 799-801 (2014).

Sunt de asemenea luați în considerare anticorpi cu mai mult de două valențe. De exemplu, se pot prepara anticorpi trispecifici. Tutt și colab., J. Immunol. 147:60 (1991).

Anticorpi bispecifici exemplificativi se pot lega la doi epitopi diferiți pe o moleculă dată (*de exemplu,* o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire). În unele variante de realizare un anticorp se leagă la un prim antigen, cum ar fi o proteină TREM2 sau DAP12 din prezenta dezvăluire, și un al doilea antigen care facilitează transportul prin bariera hemato-encefalică. Sunt cunoscuți în domeniu numeroși antigeni care facilitează transportul prin bariera hemato-encefalică (*vezi, de exemplu,* Gabathuler R, Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases, Neurobiol. Dis. 37 (2010) 48-57). Astfel de al doilea dintre antigeni include, fără limitare, receptor de transferină (TR), receptor de insulină (HIR), receptor al factorului de creștere similar insulinei (IGFR), proteine înrudite cu receptorul de lipoproteină de joasă densitate 1 și 2 (LPR-1 și 2), receptor al toxinei difterice, incluzând CRM197 (un mutant non-toxic al toxinei difterice), anticorpi de lamă cu un singur domeniu, cum ar fi TMEM 30(A) (Flippaza), domenii de transducție a proteinelor, cum ar fi TAT, Syn-B sau penetratina, poli-arginină sau în general peptide încărcate pozitiv, peptide Angiopep, cum ar fi ANG1005 (*vezi, de exemplu,* Gabathuler, 2010), și alte proteine de suprafață celulară care sunt îmbogățite pe celulele endoteliale din bariera hemato-encefalică (*vezi, de exemplu,* Daneman și colab., PLoS One. 2010 Oct

29;5(10):e13741). În unele variante de realizare, antigenii secunzi pentru un anticorp anti-TREM2 poate include, fără limitare, un antigen DAP12 din prezenta dezvăluire. În alte variante de realizare, anticorpi bispecifici care se leagă atât la TREM2 cât și la DAP12 pot facilita și spori una sau mai multe activități ale TREM2. În alte variante de realizare, al doilea antigen pentru un anticorp anti-TREM2 poate include, fără limitare, un antigen de peptidă beta, sau un antigen al proteinei alfa sinucleină sau, antigen al proteinei Tau sau, antigen al proteinei TDP-43 sau antigen a proteinei prionice sau, antigen al proteinei huntingtină, sau ARN, de antigen ale produselor de translație, incluzând Repetări de DiPeptide,(peptide DPR) compuse din glicină-alanine (GA), glicină-prolină (GP), glicină-arginină (GR), prolină-alanină (PA), sau prolină-arginină (PR).

(6) Anticorpi multivalenți

Un anticorp multivalent poate fi internalizat (și/sau catabolizat) mai rapid decât un anticorp bivalent de către o celulă care exprimă un antigen la care se leagă anticorpii. Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sau fragmente de anticorpi ale acestora pot fi anticorpi multivalenți (care sunt alții decât din clasa IgM) cu trei sau mai multe situsuri de legare a antigenului (*de exemplu*, anticorpi tetravalenți), care pot fi produși cu ușurință prin exprimarea recombinantă a acidului nucleic care codifică lanțurile polipeptidice ale anticorpului. Anticorpul multivalent poate cuprinde un domeniu de dimerizare și trei sau mai multe situsuri de legare a antigenului. Domeniul de dimerizare preferat cuprinde o regiune Fc sau o regiune de balama. În acest scenariu, anticorpul va cuprinde o regiune Fc și trei sau mai multe situsuri de legare a antigenului amino-terminal la regiunea Fc. Anticorpul multivalent preferat de aici conține trei până la aproximativ opt, dar preferabil patru, situsuri de legare a antigenului. Anticorpul multivalent conține cel puțin un lanț polipeptidic (și de preferință două lanțuri polipeptidice), în care lanțul sau lanțurile polipeptidice cuprind două sau mai multe domenii variabile. De exemplu, lanțul sau lanțurile polipeptidice pot cuprinde VD1-(X1)n-VD2-(X2)n-Fc, în care VD 1 este un prim domeniu variabil, VD2 este un al doilea domeniu variabil, Fc este un lanț polipeptidic al unei regiuni Fc, X1 și X2 reprezintă un aminoacid sau o polipeptidă și n este 0 sau 1. Similar, lanțul sau lanțurile polipeptidice pot cuprinde V_H-C_H1- linker flexibil -V_H-C_H1-lanț al regiunii Fc; sau V_H-C_H1-V_H-C_H1-lanț al regiunii F_C. Anticorpul multivalent de aici cuprinde în plus, de preferință, cel puțin două (și preferabil patru) polipeptide ale domeniului variabil al

lanțului ușor. Anticorpul multivalent de aici poate cuprinde, de exemplu, de la aproximativ două până la aproximativ opt polipeptide ale domeniului variabil al lanțului ușor. Polipeptidele din domeniul variabil al lanțului ușor avute în vedere aici cuprind un domeniu variabil al lanțului ușor și, opțional, cuprind în plus un domeniu CL. Anticorpii multivalenți pot recunoaște antigenul TREM2 la fel de bine fără limitarea antigenilor adiționali A beta peptide, antigen sau un antigen al proteinei alfa sinucleină sau, antigen al proteinei Tau sau, antigen al proteinei TDP-43, antigen al proteinei prionice sau, antigen al proteinei huntingtină, sau ARN, antigen al produselor de translație, incluzând repetările de DiPeptidă,(peptide DPR-uri) compuse din glicină-alanină (GA), glicină-prolină (GP), glicină-arginină (GR), prolină-alanină (PA), sau prolină-arginină (PR), receptor de insulină, receptor de factor de creștere asemănător insulinei. Receptor de transferină sau orice alt antigen care facilitează transferul de anticorpi prin bariera hematoencefalică.

(7) Ingineria funcției efectoare

De asemenea, poate fi de dorit să se modifice un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pentru a modifica funcția efectoare și/sau pentru a crește timpul de înjumătățire în ser al anticorpului. De exemplu, situsul de legare a receptorului Fc pe regiunea constantă poate fi modificat sau mutat pentru a se îndepărta sau reduce afinitatea de legare la anumiți receptori de Fc, cum ar fi FcγRI, FcγRII și/sau FcγRIII pentru a reduce citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorp. În unele variante de realizare, funcția efectoare este afectată prin îndepărtarea N-glicozilării regiunii Fc (*de exemplu,* domeniul CH 2 al IgG) a anticorpului. În unele variante de realizare, funcția efectoare este afectată prin modificarea regiunilor cum ar fi 233-236, 297, și/sau 327-331 a IgG uman așa cum este descris în PCT WO 99/58572 și Armour și colab., Molecular Immunology 40: 585-593 (2003); Reddy și colab., J. Immunology 164:1925-1933 (2000). În alte variante de realizare, poate fi, de asemenea, de dorit să se modifice un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pentru a se modifica funcția efectoare pentru a crește selectivitatea de găsire față de FcgRIIb care conține ITIM (CD32b) pentru a crește gruparea de anticorpi TREM2 pe celulele adiacente fără a activa răspunsurile umorale inclusiv citotoxicitatea mediată de celule dependentă de anticorp și fagocitoza celulară dependentă de anticorp.

Pentru a crește timpul de înjumătățire în ser a anticorpului, se poate încorpora

un epitop de legare la receptorul de salvare în anticorp (în special un fragment de anticorp), de exemplu așa cum este descris în Brevetul U.S. 5,739,277. Așa cum se utilizează aici, termenul "*epitop de legare la un receptor de salvare*" se referă la un epitop al regiunii Fc a unei molecule de IgG (*de exemplu*, IgG_1, IgG_2, IgG_3, sau IgG_4) care este responsabil pentru creșterea *in vivo* a timpului de înjumătățire în ser al moleculei de IgG.

(8) Alte modificări ale secvenței de aminoacizi

De asemenea, sunt avute în vedere modificări ale secvenței de aminoacizi ale anticorpilor anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, sau ale fragmentelor de anticorpi ale acestora. De exemplu, poate fi de dorit să se îmbunătățească afinitatea de legare și/sau alte proprietăți biologice ale anticorpilor sau fragmentelor de anticorpi. Variantele secvenței de aminoacizi a anticorpilor sau fragmentelor de anticorpi sunt preparate prin introducerea modificărilor nucleotidice adecvate în acidul nucleic care codifică anticorpii sau fragmentele de anticorpi sau prin sinteza peptidelor. Astfel de modificări includ, de exemplu, deleții din, și/sau inserții în și/sau substituții ale reziduurilor din secvențele de aminoacizi ale anticorpului. Orice combinație de deleție, inserție și substituție este efectuată pentru a se ajunge la constructul final, cu condiția ca, constructul final să posede caracteristicile dorite (***adică,*** capacitatea de a se lega sau de a interacționa fizic cu o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire). Modificările aminoacizilor pot, de asemenea, modifica procesele post-translaționale ale anticorpului, cum ar fi schimbarea numărului sau poziției situsurilor de glicozilare.

O metodă utilă pentru identificarea anumitor reziduuri sau regiuni ale anticorpului anti-TREM2 care sunt locații preferate pentru mutageneză este denumită "mutageneză cu scanare a alaninei", așa cum este descris de Cunningham și Wells in Science, 244:1081-1085 (1989). Aici sunt identificate un reziduu sau un grup de reziduuri țintă (*de exemplu*, reziduuri încărcate cum ar fi arg, asp, his, lys și glu) și înlocuite cu un aminoacid neutru sau încărcat negativ (cel mai preferabil alanină sau polialanină) pentru a afecta interacțiunea aminoacizilor cu antigenul țintă. Acele locații ale aminoacizilor care demonstrează sensibilitate funcțională la substituții sunt apoi rafinate prin introducerea de variante suplimentare sau alte variante la, sau pentru, situsurile de substituție. Astfel, în timp ce situsul pentru introducerea unei variații a secvenței de aminoacizi este predeterminat, natura mutației *per se* nu trebuie să fie

predeterminată. De exemplu, pentru a analiza performanța unei mutații la un situs dat, scanarea alaninei sau mutageneza aleatorie este efectuată la codonul sau regiunea țintă și variantele de anticorpi exprimate sunt analizate în ceea ce privește activitatea dorită.

Inserții ale unei secvențe de aminoacizi includ fuziuni amino- ("N") și/sau carboxi- ("C") terminale care variază ca lungime de la un reziduu la polipeptide care conțin o sută sau mai multe reziduuri, precum și inserții intrasecvență ale unui singur sau a multiple reziduuri de aminoacizi. Exemplele de inserții terminale includ un anticorp cu un reziduu de metionil N-terminal sau anticorpul fuzionat la o polipeptidă citotoxică. Alte variante de inserție ale moleculei de anticorp includ fuziunea la capătul N sau C-terminal al anticorpului la o enzimă sau o polipeptidă care mărește timpul de înjumătățire în ser a anticorpului.

Un alt tip de variantă este o variantă de substituție a aminoacizilor. Aceste variante au cel puțin un reziduu de aminoacid în molecula de anticorp înlocuit cu un reziduu diferit. Situsurile de cel mai mare interes pentru mutageneza substituțională includ regiunile hipervariabile, dar sunt de asemenea avute în vedere și modificări ale FR. Substituțiile conservative sunt prezentate în Tabelul C de mai jos sub titlul "substituții preferate". Dacă astfel de substituții au ca rezultat o schimbare a activității biologice, atunci pot fi introduse modificări mai importante, denumite în Tabelul B "substituții exemplificative", sau așa cum este descris mai jos cu referire la clasele de aminoacizi, pot fi introduse și produsele supuse screeningului.

TABELUL B: Substituții de aminoacizi

Reziduu inițial	**Substituții exemplificative**	**Substituții preferate**
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp

Reziduu inițial	**Substituții exemplificative**	**Substituții preferate**
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleucină	leu
Leu (L)	norleucină; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; norleucină	leu

Modificările substanțiale ale proprietăților biologice ale anticorpului sunt realizate prin selectarea substituțiilor care diferă semnificativ în ceea ce privește efectul lor asupra menținerii (a) a structurii scheletului polipeptidic în zona substituției, de exemplu, sub formă de foaie sau conformație elicoidală (b) sarcina sau hidrofobia moleculei la situsul țintă sau (c) cea mai mare parte a lanțului lateral. Reziduurile care apar naturale sunt împărțite în grupe pe baza proprietăților comune ale lanțului lateral:

(1) hidrofobe: norleucină, met, ala, val, leu, ile;

(2) hidrofile neutre: cys, ser, thr;

(3) acide: asp, glu;

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

(5) reziduuri care influențează orientarea lanțului: gly, pro; și

(6) aromatice: trp, tyr, phe.

Substituțiile neconservative presupun schimbarea unui membru al uneia dintre aceste clase cu o altă clasă.

Orice reziduu de cisteină care nu este implicat în menținerea conformației adecvate a anticorpului poate fi de asemenea substituit, în general cu serină, pentru a îmbunătăți stabilitatea oxidativă a moleculei și pentru a preveni reticulare aberantă. În schimb, legătura(ile) de cisteină poate(pot) fi adăugată(e) la anticorp pentru a-i îmbunătăți stabilitatea (în special acolo unde anticorpul este un fragment de anticorp, cum ar fi un fragment Fv).

Un tip preferat în mod special de variantă de substituție implică înlocuirea unuia sau mai multor reziduuri de regiune hipervariabilă ale unui anticorp părinte (*de exemplu*, un anticorp anti-TREM2 umanizat sau uman). În general, varianta(ele) rezultată(e) selectată(e) pentru dezvoltare ulterioară vor avea proprietăți biologice îmbunătățite în raport cu anticorpul părinte din care sunt generate. O modalitate convenabilă de generare a unor astfel de variante de substituție implică maturarea afinității folosind afișarea fagilor. Pe scurt, mai multe situsuri ale regiunii hipervariabile (*de exemplu*, 6-7 situsuri) sunt mutate pentru a genera toate substituțiile amino posibile la fiecare situs. Variantele de anticorpi astfel generate sunt prezentate într-o manieră monovalentă din particulele de fagi filamentoase ca fuziuni cu produsul genei III al M13 împachetat în fiecare particulă. Variantele de fagi afișate sunt apoi verificate în ceea ce privește activitatea lor biologică (*de exemplu*, afinitatea de legare) așa cum este dezvăluit aici. Pentru a identifica situsurile candidate pentru modificare ale regiunii hipervariabile, poate fi efectuată mutageneza de scanare cu alanină pentru a se identifica reziduurile regiunii hipervariabile care contribuie semnificativ la legarea antigenului. Alternativ sau suplimentar, poate fi benefic să se analizeze o structură cristalină a complexului antigen-anticorp pentru a se identifica punctele de contact dintre anticorp și antigen *(de exemplu,* o proteină TREM2 din prezenta dezvăluire). Astfel de reziduuri de contact și reziduuri învecinate sunt candidate pentru substituție conform tehnicilor elaborate aici. Odată ce sunt generate astfel de variante, panoul de variante este supus screening-ului așa cum este descris aici și anticorpii cu proprietăți superioare într-unul sau mai multe teste relevante pot fi selectați pentru dezvoltarea în continuare. Maturarea ca afinitate poate fi, de asemenea, realizată prin utilizarea unei tehnologii de prezentare a drojdiei, cum ar fi cea dezvăluită în, de exemplu, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; și Xu și colab., Protein Eng. Des. Sel, 26(10): 663-70 (2013).

Un alt tip de variantă de aminoacizi a anticorpului modifică modelul inițial de glicozilare al anticorpului. Prin modificare se înțelege deleția unuia sau mai multor fragmente de carbohidrat care se găsesc în anticorp și/sau adăugarea unuia sau mai multor situsuri de glicozilare care nu sunt prezente în anticorp.

Glicozilarea anticorpilor este tipic fie legată de N, fie legată de O. Legat de N se referă la atașarea fragmentului de carbohidrat la lanțul lateral al unui reziduu de asparagină. Secvențele tripeptidice asparagină-X-serină și asparagină-X-treonină, unde X este orice aminoacid cu excepția prolinei, sunt secvențele de recunoaștere pentru atașarea enzimatică a fragmentului de carbohidrat la lanțul lateral al asparaginei. Astfel, prezența oricăreia dintre aceste secvențe tripeptidice într-o polipeptidă creează un situs de potențială glicozilare. Glicozilarea legată de O se referă la atașarea unuia dintre zaharurile de N-aceilgalactozamină, galactoză sau xiloză la un hidroxiaminoacid, cel mai frecvent serină sau treonină, deși pot fi utilizate și 5-hidroxiprolina sau 5-hidroxilizina.

Adăugarea unor situsuri de glicozilare la anticorp este realizată convenabil prin modificarea secvenței de aminoacizi astfel încât să conțină una sau mai multe dintre secvențele tripeptidice descrise mai sus (pentru situsurile de glicozilare legate de N). Modificarea poate fi, de asemenea, realizată prin adăugarea sau substituirea cu unul sau mai multe reziduuri serină sau treonină secvenței anticorpului inițial (pentru situsurile de glicozilare legate de O).

Moleculele de acid nucleic care codifică variante de secvențe de aminoacizi ale anticorpului anti-IgE sunt preparate printr-o varietate de metode cunoscute în domeniu. Aceste metode includ, dar nu se limitează la, izolarea dintr-o sursă naturală (în cazul variantelor de secvență de aminoacizi care apar natural) sau prepararea prin mutageneză mediată de oligonucleotide (sau direcționată pe situs), mutageneză PCR și mutageneză pe casetă a unei variante preparate anterior sau a unei versiuni de non-variantă a anticorpilor (*de exemplu*, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire) sau fragmente de anticorpi.

(9) Alte modificări ale anticorpilor

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, sau fragmente de anticorpi ale acestora, pot fi modificați suplimentar pentru a conține fragmente neproteice suplimentare care sunt cunoscute în domeniu și ușor disponibile, sau pentru a conține diferite tipuri de conjugați de medicamente care sunt cunoscute în domeniu și ușor disponibile. De preferință, fragmentele adecvate pentru derivatizarea anticorpului sunt polimerii solubili în apă. Exemple nelimitative de polimeri solubili în apă includ, dar nu se limitează la, polietilen glicol (PEG), copolimeri de etilen glicol/propilen glicol, carboximetilceluloză, dextran, alcool polivinilic, polivinil pirolidonă, poli-1,3-dioxolan, poli-1,3,6-trioxan, copolimer etilenă/anhidridă maleică, poliaminoacizi (fie homopolimeri fie copolimeri aleatorii) și dextran sau poli(n-vinil-pirolidonă)polietilenglicol, homopolimeri de polipropilenglicol, copolimeri de oxid de polipropilenă/ oxid de etilenă, polioli polioxietilați (*de exemplu*, glicerol), alcool polivinilic, și amestecuri ale acestora. Polietilenglicol propionaldehida poate avea avantaje de fabricare datorită stabilității sale în apă. Polimerul poate fi cu orice greutate moleculară și poate fi ramificat sau neramificat. Numărul de polimeri atașați la anticorp poate varia și, dacă este atașat mai mult de un polimer, aceștia pot fi molecule identice sau diferite. În general, numărul și/sau tipul de polimeri utilizați pentru derivatizare poate fi determinat pe baza unor considerente care includ, dar fără a se limita la, proprietățile sau funcțiile particulare ale anticorpului care trebuie îmbunătățit, dacă derivatul de anticorp va fi utilizat într-o terapie în condiții definite, *etc.* Astfel de tehnici și alte formulări adecvate sunt dezvăluite în Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Ediția a 20-a, Alfonso Gennaro, Ed, Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000).

Conjugarea medicamentului implică cuplarea unei încărcături citotoxice active biologice (anticancerigene) sau a unui medicament la un anticorp care țintește specific un anumit marker tumoral (*de exemplu*, o proteină care, ideal, se găsește numai în sau pe celulele tumorale). Anticorpii urmăresc aceste proteine în organism și se atașează la suprafața celulelor canceroase. Reacția biochimică dintre anticorp și proteina țintă (antigen) declanșează un semnal în celula tumorală, care apoi absoarbe sau internalizează anticorpul împreună cu citotoxina. După ce ADC-ul este internalizat, medicamentul citotoxic este eliberat și ucide cancerul. Datorită acestei direcționări, ideal, medicamentul are efecte secundare mai mici și oferă o fereastră terapeutică mai largă decât alți agenți chimioterapeutici. Tehnicile de conjugare a anticorpilor sunt

dezvăluite sunt cunoscute în domeniu (*vezi, de exemplu,* Jane de Lartigue, OncLive 5 iulie, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; și Ducry și colab., (2010). Bioconjugate Chemistry 21 (1): 5-13).

Teste de legare și alte teste

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi testați în ceea ce privește activitatea de legare a antigenului, *de exemplu,* prin metode cunoscute, cum ar fi ELISA, Western blot, *etc.*

În unele variante de realizare, pot fi utilizate teste de competiție pentru a se identifica un anticorp care concurează cu oricare dintre anticorpii listați în **Tabelele 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, și 7,** sau selectați dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90 pentru legarea la TREM2. În anumite variante de realizare, un astfel de anticorp concurent se leagă la același epitop *(de exemplu,* un epitop liniar sau conformațional) care este legat de oricare dintre anticorpii listați în **Tabelele 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, și 7**, sau selectați dintre AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-

h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, și AL2p-h90. Metode exemplificative detaliate pentru cartografierea unui epitop la care se leagă un anticorp sunt furnizate în Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," în Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

Într-un test de competiție exemplificativ, TREM2 imobilizat sau celulele care exprimă TREM2 pe suprafața celulei sunt incubate într-o soluție care cuprinde un prim anticorp etichetat care se leagă la TREM2 (*de exemplu*, primat uman sau non-uman) și un al doilea anticorp neetichetat care este testat în ceea ce privește capacitatea sa de a concura cu primul anticorp pentru legarea la TREM2. Al doilea anticorp poate fi prezent într-un supernatant de hibridom. Ca martor, TREM2 imobilizat sau celule care exprimă TREM2 sunt incubate într-o soluție care cuprinde primul anticorp etichetat, dar nu al doilea anticorp neetichetat. După incubarea în condiții permisive pentru legarea primului anticorp la TREM2, excesul de anticorp nelegat este îndepărtat și se măsoară cantitatea de etichetă asociată cu TREM2 imobilizat sau cu celulele care exprimă TREM2. Dacă, cantitatea de etichetă asociată cu TREM2 imobilizat sau cu celulele care exprimă TREM2 este redusă substanțial în proba de testare în raport cu proba martor, atunci aceasta indică faptul că al doilea anticorp concurează cu primul anticorp pentru legarea la TREM2. Vezi Harlow și Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Acizi nucleici, vectori și celule gazdă

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi produși folosind metode și compoziții recombinante, *de exemplu*, așa cum este descris în Brevetul U.S. nr. 4,816,567. În unele variante de realizare, sunt furnizați acizi nucleici izolați având o secvență de nucleotide care codifică oricare dintre anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. Astfel de acizi nucleici pot codifica o secvență de aminoacizi care conține VL-ul și/sau o secvență de aminoacizi care conține VH-ul anticorpului anti-TREM2 (*de exemplu*, lanțurile ușor și/sau greu ale anticorpului). În unele variante de realizare, sunt furnizați unul sau mai mulți vectori (*de exemplu*, vectori de exprimare) care conțin astfel de acizi nucleici. În unele variante de realizare, este de asemenea furnizată o celulă gazdă care conține un astfel de acid nucleic. În unele variante de realizare, celula gazdă conține (*de exemplu*, a fost transdusă cu: (1) un vector care conține un acid

nucleic care codifică o secvență de aminoacizi care conține VL-ul anticorpului și o secvență de aminoacizi care conține VH-ul anticorpului sau (2) un prim vector care conține un acid nucleic care codifică o secvență de aminoacizi care conține VL-ul anticorpului și un al doilea vector care conține un acid nucleic care codifică o secvență de aminoacizi care conține VH-ul anticorpului. În unele variante de realizare, celula gazdă este eucariotă, *de exemplu*, o celulă de ovar de hamster chinezesc (CHO) sau o celulă limfoidă (*de exemplu*, celulă Y0, NS0, Sp20). Celulele gazdă din prezenta dezvăluire includ, de asemenea, fără limitare, celule izolate, celule cultivate *in vitro*, și celule cultivate *ex vivo*.

Sunt furnizate metode de obținere a unui anticorp anti-TREM2 conform prezentei dezvăluiri. În unele variante de realizare, metoda include cultivarea unei celule gazdă din prezenta dezvăluire care conține un acid nucleic care codifică anticorpul anti-TREM2, în condiții adecvate pentru exprimarea anticorpului. În unele variante de realizare, anticorpul este recuperat ulterior din celula gazdă (sau mediul de cultură al celulei gazdă).

Pentru producerea recombinantă a unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, un acid nucleic care codifică anticorpul anti-TREM2 este izolat și inserat în unul sau mai mulți vectori pentru clonarea și/sau exprimarea ulterioară într-o celulă gazdă. Un astfel de acid nucleic poate fi izolat și secvențiat cu ușurință folosind proceduri convenționale (*de exemplu*, prin utilizarea sondelor de oligonucleotide care sunt capabile să se lege specific la genele care codifică lanțurile greu și ușor ale anticorpului).

Vectorii adecvați care conțin o secvență de acid nucleic care codifică oricare dintre anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire sau fragmente ale acestora, polipeptidele (inclusiv anticorpii) descrise aici includ, fără limitare, vectori de clonare și vectori de exprimare. Vectorii de clonare adecvați pot fi construiți conform tehnicilor standard sau pot fi selectați dintr-un număr mare de vectori de clonare disponibili în domeniu. În timp ce vectorul de clonare selectat poate varia în funcție de celula gazdă care se intenționează a fi utilizată, vectorii de clonare utili au, în general, capacitatea de a se autoreplica, pot avea o singură țintă pentru o anumită endonuclează de restricționare și/sau pot purta gene pentru un marker care poate fi utilizat în selectarea

clonelor care conțin vectorul. Exemplele adecvate includ plasmide și viruși bacterieni, *de exemplu,* pUC18, pUC19, Bluescript *(de exemplu,* pBS SK+) și derivatele sale, mpl8, mpl9, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, ADN-uri de fagi și vectori navetă cum ar fi pSA3 și pAT28. Aceștia și mulți alți vectori de clonare sunt disponibili de la furnizori comerciali, cum ar fi BioRad, Strategene, și Invitrogen.

Vectorii de exprimare sunt în general construcți de polinucleotide replicabile care conțin un acid nucleic din prezenta dezvăluire. Vectorul de exprimare poate fi replicat în celulele gazdă fie ca epizomi, fie ca parte integrantă a ADN-ului cromozomial. Vectorii de exprimare adecvați includ, dar nu sunt limitați la, plasmide, vectori virali, inclusiv adenovirusuri, virusuri adeno-asociate, retrovirusuri, cosmide și vector(i) de exprimare dezvăluiți în Publicația PCT nr. WO 87/04462. Componentele vectorului pot include în general, dar nu sunt limitate la, una sau mai multe dintre următoarele: o secvență de semnal; o origine a replicării; una sau mai multe gene marker; elemente adecvate de control al transcripției (cum ar fi promotori, amplificatori și terminator). Pentru exprimare (***adică,*** translație), sunt de asemenea necesare unul sau mai multe elemente de control al translației, de obicei, cum ar fi situsurile de legare la ribozom, situsurile de inițiere a translației și codonii de oprire.

Vectorii care conțin acizii nucleici de interes pot fi introduși în celula gazdă prin oricare dintre un număr de mijloace adecvate, incluzând electroporația, transfecția utilizând clorură de calciu, clorură de rubidiu, fosfat de calciu, DEAE-dextran sau alte substanțe; bombardament cu microproiectile; lipofecție; și infecție (*de exemplu*, unde vectorul este un agent infecțios precum virusul vaccinia). Alegerea introducerii vectorilor sau polinucleotidelor va depinde adesea de caracteristicile celulei gazdă. În unele variante de realizare, vectorul conține un acid nucleic care conține una sau mai multe secvențe de aminoacizi care codifică un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

Celulele gazdă adecvate pentru clonarea sau exprimarea vectorilor care codifică anticorpi includ celule procariote sau eucariote. De exemplu, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi produși în bacterii, în special atunci când nu sunt necesare glicozilarea și funcția efectoare Fc. Pentru exprimarea fragmentelor de anticorpi și a polipeptidelor în bacterii (*de exemplu*, Brevetul U.S. nr.

5,648,237, 5,789,199, și 5,840,523; și Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pag. 245-254, descriu exprimarea fragmentelor de anticorp în *E. coli.*). După exprimare, anticorpul poate fi izolat din pasta de celule bacteriene într-o fracție solubilă și poate fi purificat în continuare.

Pe lângă procariote, microorganismele eucariote, cum ar fi ciupercile filamentoase sau drojdia, sunt, de asemenea, gazde de clonare sau exprimare adecvate pentru vectorii care codifică anticorpi, inclusiv ciuperci și tulpini de drojdie ale căror căi de glicozilare au fost "umanizate", având ca rezultat producerea unui anticorp cu un model de glicozilare parțial sau complet uman *(de exemplu,* Gerngross, Nat. Biotech. 22: 1409-1414 (2004); și Li și colab., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)).

Celule gazdă adecvate pentru exprimarea anticorpului glicozilat pot fi, de asemenea, derivate de la organisme multicelulare (nevertebrate și vertebrate). Exemple de celule de nevertebrate includ celule de plante și de insecte. Au fost identificate numeroase tulpini baculovirale care pot fi utilizate împreună cu celule de insecte, în special pentru transfecția celulelor de *Spodoptera frugiperda*. Culturile de celule vegetale pot fi, de asemenea, utilizate ca gazde (*de exemplu,* Brevetele U.S. nr. 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, și 6,417,429, care descriu tehnologia PEANTIBODIES™ de producere a anticorpilor în plante transgenice).

Celulele de vertebrate pot fi, de asemenea, folosite ca gazde. De exemplu, pot fi utile liniile celulare de mamifere care sunt adaptate să crească în suspensie. Alte exemple de linii de celule gazdă de mamifere utile sunt linia CV1 de rinichi de maimuță transformată de SV40 (COS-7); linia renală embrionară umană (celule 293 sau 293 așa cum este descris, *de exemplu,* în Graham și colab., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); celule renale de pui de hamster (BHK); celule Sertoli de șoarece (celule TM4 așa cum este descris, *de exemplu,* în Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); celule de rinichi de maimuță (CV1); celule de rinichi de maimuță verde africană (VERO-76); celule de carcinom de col uterin uman (HELA); celule renale canine (MDCK; celule hepatice de șobolan bivol (BRL 3A); celule pulmonare umane (W138); celule hepatice umane (Hep G2); tumoare mamară de șoarece (MMT 060562); celule TRI, așa cum este descris, *de exemplu,* în Mather și colab., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982); celule MRC

5; și celule FS4. Alte linii de celule gazdă de mamifere utile includ celulele de ovar de hamster chinezesc (CHO), inclusiv celulele DHFR-CHO (Urlaub și colab., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); și linii celulare de mielom cum ar fi Y0, NS0 și Sp2/0. Pentru o trecere în revistă a anumitor linii de celule gazdă de mamifere adecvate pentru producerea de anticorpi, vezi, *de exemplu,* Yazaki și Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pag. 255-268 (2003).

Compoziții farmaceutice

Anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi încorporați într-o varietate de formulări pentru administrare terapeutică prin combinarea anticorpilor cu purtători sau diluanți acceptabili farmaceutic adecvați și pot fi formulați în preparate în forme solide, semisolide, lichide sau gazoase. Exemple de astfel de formulări includ, fără limitare, tablete, capsule, pulberi, granule, unguente, soluții, supozitoare, injecții, inhalanți, geluri, microsfere și aerosoli. Compozițiile farmaceutice pot include, în funcție de formularea dorită, purtători de diluanți netoxici acceptabili farmaceutic, care sunt vehicule utilizate de regulă pentru a formula compoziții farmaceutice pentru administrare la animale sau la om. Diluantul este selectat astfel încât să nu afecteze activitatea biologică a combinației. Exemple de astfel de diluanți includ, fără limitare, apă distilată, apă tamponată, soluție salină fiziologică, PBS, soluție Ringer, soluție de dextroză și soluție Hank. O compoziție sau o formulare farmaceutică conform prezentei dezvăluiri poate include în plus alți purtători, adjuvanți sau stabilizatori netoxici, neterapeutici, neimunogeni, excipienți și alții asemenea. Compozițiile pot include, de asemenea, substanțe suplimentare pentru a aproxima condițiile fiziologice, cum ar fi agenți de ajustare a pH-ului și de tamponare, agenți de ajustare a toxicității, agenți de umectare și detergenți.

O compoziție farmaceutică conform prezentei dezvăluiri poate include, de asemenea, oricare dintr-o varietate de agenți de stabilizare, cum ar fi de exemplu un antioxidant. Atunci când compoziția farmaceutică include o polipeptidă, polipeptida poate fi complexată cu diverși compuși bine cunoscuți care sporesc stabilitatea *in vivo* a polipeptidei sau îi sporesc, în alt fel, proprietățile farmacologice (de exemplu, creșterea timpului de înjumătățire al polipeptidei, reducerea toxicității acesteia și creșterea solubilității sau a absorbției). Exemple de astfel de modificări sau agenți de complexare includ, fără limitare, sulfat, gluconat, citrat și fosfat. Polipeptidele unei

compoziții pot fi, de asemenea, complexate cu molecule care le sporesc atributele *in vivo*. Astfel de molecule includ, fără limitare, carbohidrați, poliamine, aminoacizi, alte peptide, ioni (*de exemplu,* sodiu, potasiu, calciu, magneziu, mangan) și lipide.

Alte exemple de formulări care sunt adecvate pentru diferite tipuri de administrare pot fi găsite în Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, ed. a 17-a (1985). Pentru o scurtă trecere în revistă a metodelor de livrare a medicamentelor, vezi, Langer, Science 249: 1527-1533 (1990).

Pentru administrare orală, ingredientul activ poate fi administrat în forme de dozare solide, cum ar fi capsule, tablete și pulberi, sau în forme de dozare lichide, cum ar fi elixire, siropuri și suspensii. Componentul(ele) activ(e) poate(pot) fi încapsulat(e) în capsule de gelatină împreună cu ingrediente inactive și purtători sub formă de pulbere, cum ar fi glucoză, lactoză, zaharoză, manitol, amidon, celuloză sau derivați de celuloză, stearat de magneziu, acid stearic, zaharină de sodiu, talc, carbonat de magneziu. Exemple de ingrediente inactive suplimentare care pot fi adăugate pentru a oferi culoare, gust, stabilitate, capacitate de tamponare, dispersare sau alte caracteristici dorite cunoscute sunt oxidul roșu de fier, gelul de silice, lauril sulfatul de sodiu, dioxidul de titan și cerneala albă comestibilă. Diluanți similari pot fi utilizați pentru a se obține tablete comprimate. Atât tabletele, cât și capsulele pot fi fabricate ca produse cu eliberare susținută pentru a se asigura eliberarea continuă a medicamentelor pe o perioadă de câteva ore. Tabletele comprimate pot fi acoperite cu zahăr sau filmate pentru a masca orice gust neplăcut și pentru a proteja tableta de atmosferă, sau acoperite enteric pentru dezintegrarea selectivă în tractul gastrointestinal. Formele de dozare lichide pentru administrarea orală pot conține coloranți și arome pentru a crește nivelul de acceptare de către pacient.

Formulările adecvate pentru administrarea parenterală includ soluții de injecție sterile izotonice, apoase și neapoase, care pot conține antioxidanți, tampoane, bacteriostatice și substanțe dizolvate care fac ca formularea să fie izotonică cu sângele beneficiarului vizat și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de suspendare, solubilizatori, agenți de îngroșare, stabilizatori și conservanți.

Componentele utilizate pentru a formula compozițiile farmaceutice sunt de

preferință de înaltă puritate și sunt substanțial lipsite de contaminanți potențial dăunători (*de exemplu*, cel puțin de grad National Food (NF), în general cel puțin de grad analitic și, mai tipic, cel puțin de grad farmaceutic). Mai mult, compoziții destinate utilizării *in vivo* sunt uzual, sterile. În măsura în care un anumit compus trebuie sintetizat înainte de utilizare, produsul rezultat este tipic substanțial liber de orice agenți potențial toxici, în special orice endotoxine, care pot fi prezente în timpul procedeului de sinteză sau purificare. Compozițiile pentru administrarea parentală sunt, de asemenea, sterile, substanțial izotonice și obținute în condiții GMP.

Formulările pot fi optimizate pentru retenția și stabilizarea în creier sau în sistemul nervos central. Atunci când agentul este administrat în compartimentul cranian, este de dorit ca agentul să fie reținut în compartiment și să nu difuzeze sau să traverseze într-un alt fel bariera hematoencefalică. Tehnicile de stabilizare includ reticularea, multimerizarea sau legarea la grupări cum ar fi polietilenglicol, poliacrilamidă, purtători de proteine neutre, *etc.* pentru a se realiza o creștere a greutății moleculare.

Alte strategii de creștere a retenției includ captarea anticorpului, cum ar fi un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, într-un implant biodegradabil sau bioerodabil. Viteza de eliberare a agentului activ terapeutic este controlată de viteza de transport prin matricea polimerică și de biodegradarea implantului. Transportul medicamentului prin bariera polimerică va fi, de asemenea, afectat de solubilitatea compusului, hidrofilia polimerului, gradul de reticulare al polimerului, expansiunea polimerului la absorbția apei, astfel încât să facă bariera polimerică mai permeabilă la medicament, geometria implantului, și altele asemenea. Implanturile sunt de dimensiuni proporționale cu dimensiunea și forma regiunii selectate ca situs de implantare. Implanturile pot fi particule, foi, plasturi, plăci, fibre, microcapsule și altele asemenea și pot fi de orice dimensiune sau formă compatibilă cu situsul de inserare selectat.

Implanturile pot fi monolitice, *adică* având agentul activ distribuit omogen în matricea polimerică sau încapsulat, unde un rezervor de agent activ este încapsulat de matricea polimerică. Selecția compoziției polimerice care va fi folosită va varia în funcție de situsul de administrare, perioada de tratament dorită, toleranța pacientului,

natura bolii de tratat și altele asemenea. Caracteristicile polimerilor vor include biodegradabilitatea la situsul de implantare, compatibilitatea cu agentul de interes, ușurința de încapsulare, un timp de înjumătățire în mediul fiziologic.

Compozițiile polimerice biodegradabile care pot fi folosite pot fi esteri sau eteri organici, care, atunci când sunt degradate, au ca rezultat produse de degradare acceptabile din punct de vedere fiziologic, inclusiv monomerii. Anhidridele, amidele, ortoesterii sau alții asemenea, individuali sau în combinație cu alți monomeri, își pot găsi o utilizare. Polimerii vor fi polimeri de condensare. Polimerii pot fi reticulați sau ne-reticulați. De interes deosebit sunt polimerii acizilor carboxilici hidroxialifatici, fie homo- fie copolimerii, și polizaharidele. Printre poliesterii de interes sunt incluși polimerii acidului D-lactic, acidului L-lactic, acidului lactic racemic, acidului glicolic, policaprolactonei și combinații ale acestora. Prin folosirea L-lactatului sau D-lactatului, se obține un polimer cu biodegradare lentă, în timp ce degradarea este îmbunătățită substanțial cu racematul. Copolimerii acidului glicolic și lactic prezintă un interes deosebit, în care viteza de biodegradare este controlată de raportul dintre acidul glicolic și lactic. Copolimerul cel mai rapid degradat are cantități aproximativ egale de acid glicolic și lactic, în care oricare homopolimer este mai rezistent la degradare. Raportul dintre acidul glicolic și acidul lactic va afecta, de asemenea, fragilitatea implantului, unde este de dorit un implant mai flexibil pentru geometrii mai mari. Printre polizaharidele de interes se numără alginatul de calciu și celulozele funcționalizate, în special esterii de carboximetilceluloză caracterizați prin faptul că sunt insolubili în apă, o greutate moleculară de aproximativ 5 kD la 500 kD, *etc.* Hidrogelurile biodegradabile pot fi de asemenea folosite în implanturile conform invenției în cauză. Hidrogelurile sunt tipic un material copolimeric, caracterizat prin capacitatea de a se îmbiba cu un lichid. Hidrogeluri biodegradabile exemplificative care pot fi folosite sunt descrise în Heller in: Hydrogels in Medicine și Pharmacy, N. A. Peppes ed, Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987, pag 137-149.

Dozaje farmaceutice

Compozițiile farmaceutice conform prezentei dezvăluiri care conține un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi administrate unui individ care necesită tratament cu anticorpul anti-TREM2, de preferință un om, în conformitate cu metodele cunoscute, cum ar fi administrarea intravenoasă sub formă de bolus sau prin perfuzie

continuă pe o perioadă de timp, pe căile intramusculară, intraperitoneală, intracerobrospinală, intracraniană, intraspinală, subcutanată, intra-articulară, intrasinovială, intratecală, orală, topică sau inhalatorie.

Dozajele și concentrația dorită de medicament a compozițiilor farmaceutice din prezenta dezvăluire pot varia în funcție de utilizarea particulară prevăzută. Determinarea dozei adecvate sau a căii de administrare se încadrează bine în competența unui artizan obișnuit. Experimentele pe animale oferă îndrumări demne de încredere pentru determinarea dozelor eficiente pentru terapia umană. Scalarea interspecie a dozelor eficiente poate fi efectuată urmând principiile descrise în Mordenti, J. și Chappell, W. "The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics," In Toxicokinetics and New Drug Development, Ed. Yacobi și colab., Pergamon Press, New York 1989, pag.42-46.

Pentru administrarea *in vivo* a oricăruia dintre anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire, cantitățile normale de dozare pot varia de la aproximativ 10 ng/kg până la aproximativ 100 mg/kg din greutatea corporală a unui individ sau mai mult pe zi, preferabil aproximativ 1 mg/kg/zi la 10 mg/kg/zi, în funcție de calea de administrare. Pentru administrări repetate timp de câteva zile sau mai mult, în funcție de severitatea bolii, tulburării sau afecțiunii de tratat, tratamentul este susținut până când se obține o suprimare dorită a simptomelor.

Un regim de dozare exemplificativ poate include administrarea unei doze inițiale de anticorp anti-TREM2, de aproximativ 2 mg/kg, urmată de o doză de menținere săptămânală de aproximativ 1 mg/kg la două săptămâni. Alte regimuri de dozare pot fi utile, în funcție de modelul de dezintegrare farmacocinetică pe care medicul dorește să-l obțină. De exemplu, este luată în considerare aici dozarea unui individ de la una la douăzeci și una de ori pe săptămână. În anumite variante de realizare, poate fi utilizată o dozare care variază de la aproximativ 3 µg/kg la aproximativ 2 mg/kg (cum ar fi de aproximativ 3 µg/kg, aproximativ 10 µg/kg, aproximativ 30 µg/kg, aproximativ 100 µg/kg, aproximativ 300 µg/kg, aproximativ 1 mg/kg, și aproximativ 2/mg/kg). În anumite variante de realizare, frecvența de dozare este de trei ori pe zi, de două ori pe zi, o dată pe zi, o dată la fiecare două zile, o dată pe săptămână, o dată la fiecare două săptămâni, o dată la fiecare patru săptămâni, o dată la fiecare cinci săptămâni, o dată

la fiecare șase săptămâni, o dată la fiecare șapte săptămâni, o dată la fiecare opt săptămâni, o dată la fiecare nouă săptămâni, o dată la fiecare zece săptămâni sau o dată pe lună, o dată la fiecare două luni, o dată la fiecare trei luni sau mai mult. Progresul terapiei este ușor de monitorizat prin tehnici și teste convenționale. Regimul de dozare, incluzând anticorpul anti-TREM2 administrat, poate varia în timp, independent de doza utilizată.

Dozările pentru un anumit anticorp anti-TREM2 pot fi determinate empiric la indivizii cărora li s-a administrat una sau mai multe administrări de anticorp anti-TREM2. Indivizilor li se administrează doze incrementale de anticorp anti-TREM2. Pentru a se evalua eficacitatea unui anticorp anti-TREM2, poate fi monitorizat un simptom clinic al oricăreia dintre bolile, afecțiunile sau stările din prezenta dezvăluire (*de exemplu*, demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, boală Nasu-Hakola, și scleroză multiplă).

Administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate fi continuă sau intermitentă, în funcție, de exemplu, de starea fiziologică a beneficiarului, dacă scopul administrării este terapeutic sau profilactic, și de alți factori cunoscuți practicienilor calificați. Administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate fi în esență continuă pe o perioadă de timp preselectată sau poate fi într-o serie de doze distanțate.

Ghiduri cu privire la anumite doze și metode de administrare sunt furnizate în literatură; vezi, de exemplu, Brevetele U.S. nr. 4,657,760; 5,206,344; sau 5,225,212. Este în scopul prezentei dezvăluiri faptul că diferite formulări vor fi eficiente pentru diferite tratamente și diferite afecțiuni și că administrarea destinată să trateze un anumit organ sau țesut poate necesita livrarea într-o manieră diferită de aceea către un alt organ sau țesut. Mai mult, dozele pot fi administrate prin una sau mai multe administrări separate, sau prin perfuzie continuă. Pentru administrări repetate timp de câteva zile sau mai mult, în funcție de afecțiune, tratamentul este susținut până când apare o suprimare dorită a simptomelor bolii. Cu toate acestea, alte regimuri de dozare pot fi utile. Progresul acestei terapii este ușor de monitorizat prin tehnici și teste convenționale.

Utilizări terapeutice

Așa cum este dezvăluit aici, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi utilizați pentru prevenirea, reducerea riscului sau tratarea demenței, demenței frontotemporale, bolii Alzheimer, demenței vasculare, demenței mixte, bolii Creutzfeldt-Jakob, hidrocefaliei cu presiune normală, sclerozei laterale amiotrofice, bolii Huntington, bolii tauopatice, bolii Nasu-Hakola, accidentului vascular, traumatismului acut, traumatismului cronic, deficitului cognitiv, pierderii de memorie, lupusului, colitei acute și cronice, artritei reumatoide, vindecări rănilor, bolii Crohn, bolii inflamatorie intestinale, colitei ulcerative, obezității, malariei, tremorului esențial, lupusului sistemului nervos central, bolii Behcet, bolii Parkinson, demenței cu corpi Lewy, atrofiei sistemice multiple, sindromului Shy-Drager, plaziei supranucleare progresive, degenerării ganglionilor bazali corticali, encefalomielitei diseminate acute, afecțiunii granulomartoase, sarcoidozei, bolilor îmbătrânirii, convulsiilor, leziunii măduvei spinării, leziunii cerebrale traumatice, degenerescenței maculare legate de vârstă, glaucomului, retinitei pigmentare, degenerării retinei, infecției tractului respirator, sepsisului, infecției oculare, infecției sistemice, lupusului, artritei, sclerozei multiple, densității osoase scăzute, osteoporozei, osteogenezei, bolii osteopetrotice, bolii Paget a osului, cancerului, cancerului de vezică urinară, cancerului de creier, cancerului de sân, cancerului de colon, cancerului rectal, cancerului endometrial, cancerului de rinichi, cancerului celulei renale, cancerului pelvisului renal, leucemiei, cancerului pulmonar, melanomului, limfomului non-Hodgkin, cancerului pancreatic, cancerului de prostată, cancerului ovarian, fibrosarcomului, leucemiei limfoblastice acute (ALL), leucemiei mieloide acută (AML), leucemiei limfocitare cronice (CLL), leucemiei mieloide cronice, (CML), mielomului multiplu, policitemiei vera, trombocitozei esențiale, mielofibrozei primare sau idiopatice, mielosclerozei primare sau idiopatice, tumorilor derivate mieloide, tumorilor care exprimă TREM2, cancerului tiroidian, infecțiilor, herpesului CNS, infecțiilor parazitare, infecției cu tripanozomi, infecției cu Cruzi, infecției cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecției cu *Leishmania donovani*, infecției cu *Streptococcus* grupa B, infecției cu *Campylobacter jejuni*, infecției cu *Neisseria meningiditis*, HIV-ului tip I, și/sau gripei Haemophilus. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 sunt anticorpi agoniști.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de prevenire, reducere a riscului sau tratare a unui individ având demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, demență vasculară, demență mixtă, boală

Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalie cu presiune normală, scleroză laterală amiotrofică, boală Huntington, boală tauopatică, boală Nasu-Hakola, accident vascular, traumatism acut, traumatism cronic, deficit cognitiv, pierdere de memorie, lupus, colită acută și cronică, artrită reumatoidă, vindecare a rănilor, boală Crohn, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă, obezitate, malarie, tremor esențial, lupus al sistemului nervos central, boală Behcet, boală Parkinson, demență cu corpi Lewy, atrofie sistemică multiplă, sindrom Shy-Drager, plazie supranucleară progresivă, degenerare a ganglionilor bazali corticali, encefalomielită diseminată acută, afecțiuni granulomartoase, sarcoidoză, boli ale îmbătrânirii, convulsii, leziune a măduvei spinării, leziune cerebrală traumatică, degenerescență maculară legată de vârstă, glaucom, retinită pigmentară, degenerare a retinei, infecție a tractului respirator, sepsis, infecție oculară, infecție sistemică, lupus, artrită, scleroză multiplă, densitate osoasă scăzută, osteoporoză, osteogeneză, boală osteopetrotică, boală Paget a osului, cancer, cancer de vezică urinară, cancer de creier, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă acută (AML), leucemie limfocitară cronică (CLL), leucemie mieloidă cronică, (CML), mielom multiplu, policitemie vera, trombocitoză esențială, mielofibroză primară sau idiopatică, mielosclerozăprimară sau idiopatică, tumori derivate mieloide, tumori care exprimă TREM2, cancer tiroidian, infecții, herpes CNS, infecții parazitare, infecție cu tripanozomi, infecție cu Cruzi, infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*, infecție cu *Leishmania donovani* infecție, infecție cu *Streptococcus* grupa B, infecție cu *Campylobacter jejuni*, infecție cu *Neisseria meningiditis*, HIV tip I, și gripă Haemophilus, prin administrarea individului a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la individ a cel puțin unui anticorp care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor și/sau o altă terapie anti-cancer standard sau experimentală. În unele variante de realizare, anticorpul care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor este administrat în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor este selectat dintre un anticorp anti-PD-L1, un anticorp anti-CTLA-4, un anticorp anti-PD-L2, un anticorp anti-PD-1, un anticorp anti-B7-H3, un anticorp anti-

B7-H4, și un anticorp anti-HVEM, un anticorp atenuant anti- limfocite B- și T- (BTLA), un anticorp de receptor inhibitor anti-Killer (KIR), un anticorp anti-GAL9, un anticorp anti-TIM3, un anticorp anti-A2AR, un anticorp anti-LAG-3, un anticorp anti-fosfatidilserină, un anticorp anti-CD27, și oricare combinație a acestora. În unele variante de realizare, terapia anti-canceroasă standard sau experimentală este una sau mai multe terapii selectate dintre radioterapie, chimioterapie citotoxică, terapie țintită, terapie hormonală, imatinib (Gleevec®), trastuzumab (Herceptin®), bevacizumab (Avastin®), Ofatumumab (Arzerra®), Rituximab (Rituxan®, MabThera®, Zytux®), crioterapie, ablație, ablație cu radiofrecvență, transfer de celule adoptive (ACT), transferul de celule T cu receptorul antigen himeric (CAR-T), terapia cu vaccin și terapia cu citokine. În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la un individ a cel puțin unui anticorp care se leagă specific la o citokină inhibitoare. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o citokină inhibitoare este administrat în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o citokină inhibitoare este selectat dintre un anticorp anti-CCL2, un anticorp anti-CSF-1, un anticorp anti-IL-2 și orice combinație a acestora. În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la un individ a cel puțin unui anticorp agonist care se leagă specific la o proteină de punct de control stimulator. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp agonist care se leagă specific la o proteină de punct de control stimulator este administrat în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp agonist care se leagă specific la o proteină de punct de control stimulator este selectat dintre un anticorp agonist anti-CD40, un anticorp agonist anti-OX40, un anticorp agonist anti-ICOS, un anticorp agonist anti-CD28, un anticorp agonist anti-CD137/4-1BB, un anticorp agonist anti-CD27, un anticorp GITR de proteină înrudită cu TNFR indus de un agonist anti-glucocorticoid, și oricare combinație a acestora. În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la un individ a cel puțin unei citokine stimulatoare. În unele variante de realizare, respectiva cel puțin o citokină stimulatoare este administrată în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de realizare, respectiva cel puțin o citokină stimulatoare este selectată dintre TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, membrii TGF-beta ai familiilor de proteine de chemokine, un membru al familiei de IL20, IL-33, LIF, OSM, CNTF, TGF-beta, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, IL-23, IFN-α, IFN-β, IL-2, IL-18, GM-CSF, G-CSF, și oricare combinație a acestora.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de prevenire, reducere a riscului sau tratare a unui individ care suferă de boala Alzheimer prin administrare la individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. În unele variante de realizare, anti-TREM2 crește exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, și oricare combinație a acestora. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 descrește exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, și oricare combinație a acestora. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 descrește nivelurile de peptidă Abeta la un individ (de exemplu, în creierul individului). În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 crește numărul celule microgliale $CD11b^+$ din creierul individului. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 mărește memoria individului. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 reduce deficitul cognitiv al individului. În unele variante de realizare, anticorpul anti-TREM2 mărește coordonarea motorie a individului.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de creștere a memoriei, reducere a deficitului cognitiv, sau ambele la un individ care are nevoie de acestea, prin administrarea la individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de creștere a coordonării motorii la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea la individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de reducere a nivelurilor de peptidă Abeta la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de creștere a numărului de celule microgliale $CD11b^+$ la un individ care are nevoie de

aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de creștere a nivelului uneia sau mai multora dintre FLT1, OPNCSF1, CD11c, și AXL la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate crește exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 100%, cel puțin 110%, cel puțin 115%, cel puțin 120%, cel puțin 125%, cel puțin 130%, cel puțin 135%, cel puțin 140%, cel puțin 145%, cel puțin 150%, cel puțin 160%, cel puțin 170%, cel puțin 180%, cel puțin 190%, sau cel puțin 200% de exemplu, în comparație cu exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire crește exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5,

CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate descrește exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 100%, cel puțin 110%, cel puțin 115%, cel puțin 120%, cel puțin 125%, cel puțin 130%, cel puțin 135%, cel puțin 140%, cel puțin 145%, cel puțin 150%, cel puțin 160%, cel puțin 170%, cel puțin 180%, cel puțin 190%, sau cel puțin 200% de exemplu, în comparație cu exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire descrește exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu exprimarea unuia sau mai multor mediatori inflamatori, cum ar fi FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate modula exprimarea unuia sau mai multor tipuri de microglie în stadiul 2 asociate cu markeri ai unor boli neurodegenerative (DAM), cum ar fi Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, C1ec7a, Lilrb4, Timp2, și oricare combinație a acestora în una

sau mai multe celule ale unui individ cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 100%, cel puțin 110%, cel puțin 115%, cel puțin 120%, cel puțin 125%, cel puțin 130%, cel puțin 135%, cel puțin 140%, cel puțin 145%, cel puțin 150%, cel puțin 160%, cel puțin 170%, cel puțin 180%, cel puțin 190%, sau cel puțin 200% de exemplu, în comparație cu exprimarea unuia sau mai multor markeri de DAM, cum ar fi Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csfl, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. *Vezi* Keren-Shaul și colab. Cell 169:1276-1290 (2017). În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire modulează exprimarea unuia sau mai multor markeri de DAM, cum ar fi Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csfl, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ, cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu exprimarea unuia sau mai multor markeri de DAM, cum ar fi Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csfl, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, și oricare combinație a acestora în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În unele variante de realizare, markerul de DAM este Cst7. În unele variante de realizare, markerul de DAM este Ccl6. În unele variante de realizare, markerul de DAM este Itgax. În unele variante de realizare, modularea este exprimarea crescută.

În continuare sunt furnizate aici metode pentru a se determina dacă un individ răspunde sau nu răspunde la un tratament cu un anticorp anti-TREM2 care cuprinde etapele de: (a) măsurarea nivelurilor unuia sau mai multor tipuri de microglia din stadiul 2 asociate cu markeri de boli neurodegenerative (DAM), cum ar fi Trem2, Cst7, Ctsl,

Lpl, Cd9, Axl, Csfl, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, și oricare combinație a acestora într-o probă de la un individ obținută de la respectivul individ înainte de tratament, (b) măsurarea nivelului unuia sau mai multor markeri de microglia din stadiul 2 asociați cu boli neurodegenerative (DAM), cum ar fi Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csfl, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, și oricare combinație a acestora într-o probă de la un individ obținută de la respectivul individ la momentul de timp după primul tratament, și (c) compararea nivelurilor măsurate în etapa ii) cu nivelurile măsurate în etapa i) în care o diferență între nivelurile menționate indică faptul că respectivul individ răspunde sau nu răspunde. În unele variante de realizare, diferența dintre nivelurile menționate este o creștere și indică faptul că respectivul individ menționat răspunde. În unele variante de realizare, diferența dintre nivelurile menționate este o descreștere sau nicio schimbare și indică faptul că respectivul individ menționat nu răspunde. În unele variante de realizare, markerul de DAM este Cst7. În unele variante de realizare, markerul de DAM este Ccl6. În unele variante de realizare, markerul de DAM este Itgax.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate descrește nivelurile de peptidă Abeta în una sau mai multe celule ale unui individ cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 100%, cel puțin 110%, cel puțin 115%, cel puțin 120%, cel puțin 125%, cel puțin 130%, cel puțin 135%, cel puțin 140%, cel puțin 145%, cel puțin 150%, cel puțin 160%, cel puțin 170%, cel puțin 180%, cel puțin 190%, sau cel puțin 200% de exemplu, în comparație cu nivelurile de peptidă Abeta în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire descrește nivelurile de peptidă Abeta în una sau mai multe celule ale unui individ cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin

de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu nivelurile de peptidă Abeta în una sau mai multe celule ale unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate crește memoria unui individ cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 100%, cel puțin 110%, cel puțin 115%, cel puțin 120%, cel puțin 125%, cel puțin 130%, cel puțin 135%, cel puțin 140%, cel puțin 145%, cel puțin 150%, cel puțin 160%, cel puțin 170%, cel puțin 180%, cel puțin 190%, sau cel puțin 200% de exemplu, în comparație cu memoria unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire crește memoria unui individ cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu memoria unui individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate reduce deficitul cognitiv la un individ cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 100%, cel puțin 110%, cel puțin 115%, cel puțin 120%, cel puțin 125%, cel puțin 130%, cel puțin 135%, cel puțin 140%, cel puțin 145%, cel puțin 150%, cel puțin 160%, cel puțin 170%, cel puțin 180%, cel puțin 190%, sau cel puțin 200% de exemplu, în comparație cu deficitul cognitiv la un individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire reduce

deficitul cognitiv la un individ cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu deficitul cognitiv la un individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate crește coordonarea motorie la un individ cu cel puțin 10%, cel puțin 15%, cel puțin 20%, cel puțin 25%, cel puțin 30%, cel puțin 35%, cel puțin 40%, cel puțin 45%, cel puțin 50%, cel puțin 55%, cel puțin 60%, cel puțin 65%, cel puțin 70%, cel puțin 75%, cel puțin 80%, cel puțin 85%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, cel puțin 100%, cel puțin 110%, cel puțin 115%, cel puțin 120%, cel puțin 125%, cel puțin 130%, cel puțin 135%, cel puțin 140%, cel puțin 145%, cel puțin 150%, cel puțin 160%, cel puțin 170%, cel puțin 180%, cel puțin 190%, sau cel puțin 200% de exemplu, în comparație cu coordonarea motorie la un individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2. În alte variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire crește coordonarea motorie la un individ cel puțin de 1,5 ori, cel puțin de 1,6 ori, cel puțin de 1,7 ori, cel puțin de 1,8 ori, cel puțin de 1,9 ori, cel puțin de 2,0 ori, cel puțin de 2,1 ori, cel puțin de 2,15 ori, cel puțin de 2,2 ori, cel puțin de 2,25 ori, cel puțin de 2,3 ori, cel puțin de 2,35 ori, cel puțin de 2,4 ori, cel puțin de 2,45 ori, cel puțin de 2,5 ori, cel puțin de 2,55 ori, cel puțin de 3,0 ori, cel puțin de 3,5 ori, cel puțin de 4,0 ori, cel puțin de 4,5 ori, cel puțin de 5,0 ori, cel puțin de 5,5 ori, cel puțin de 6,0 ori, cel puțin de 6,5 ori, cel puțin de 7,0 ori, cel puțin de 7,5 ori, cel puțin de 8,0 ori, cel puțin de 8,5 ori, cel puțin de 9,0 ori, cel puțin de 9,5 ori, sau cel puțin de 10 ori, de exemplu, în comparație cu coordonarea motorie la un individ corespunzător care nu este tratat cu anticorpul anti-TREM2.

Alte aspecte ale prezentei dezvăluiri se referă la metode de îmbunătățire a uneia sau mai multor activități TREM2 induse prin legarea unuia sau mai multor liganzi

ai TREM2 la o proteină a TREM2 la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. Alte aspecte ale prezentei dezvăluiri se referă la metode de inducere a uneia sau mai multor activități ale TREM2 la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. Se poate utiliza orice metodă adecvată pentru măsurarea activității TREM2, cum ar fi testele *in vitro* pe bază de celule sau modele *in vivo* din prezenta dezvăluire. Activități exemplificative ale TREM2 includ, fără limitare, legarea TREM2 la DAP12; fosforilarea TREM2; fosforilarea DAP12; activarea uneia sau mai multor tirozin kinaze, opțional în care respectiva una sau mai multe tirozin kinaze cuprind o kinază Syk, kinază ZAP70, sau ambelor; activarea fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3K); activarea protein kinazei B (Akt); recrutarea fosfolipazei C-gamma (PLC-gamma) la o membrană plasmatică celulară, activarea PLC-gamma, sau ambelor; recrutarea kinazei din familia TEC dVav la o membrană plasmatică celulară; activarea factorului nuclear rB (NF-rB); inhibarea semnalizării MAPK; fosforilarea linkerului pentru activarea celulelor T (LAT), linkerului pentru activarea celulelor B (LAB), sau ambelor; activarea tirozin kinazei induse de IL-2 (Itk); activare tranzitorie urmată de inhibarea unuia sau mai multor mediatori proinflamatori selectați dintre membrii IFN-a4, IFN-b, IL-1β, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, TGF-beta ai familiilor de proteine chemokine, membrilor familiei de IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, TGF-beta, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4, și MCP-1, opțional în care activarea tranzitorie urmată de inhibare are loc în una sau mai multe celule selectate dintre macrofage, macrofage M1, macrofage M1 activate, macrofage M2, celule dendritice, monocite, osteoclaste, celulele Langerhans ale pielii, celulele Kupffer, și celule microgliale; fosforilarea kinazei reglate de semnal extracelular (ERK); exprimarea crescută a receptorului de chemokine C-C 7 (CCR7) în una sau mai multe celule selectate dintre macrofage, macrofage M1, macrofage M1 activate, macrofage M2, celule dendritice, monocite, osteoclaste, celule Langerhans ale pielii, celule Kupffer, microglia, microglia M1, microglia M1 activată, și microglia M2, și oricare combinație a acestora; inducerea chemotaxiei celulelor microgliale către celulele care exprimă CCL19 și CCL21; normalizarea exprimării genetice dependente de TREM2/DAP12 perturbate; recrutarea Syk, ZAP70 sau ambelor într-un complex DAP12/TREM2; creșterea activității uneia sau mai multor gene dependente de TREM2, opțional în care respectiva una sau mai multe gene dependente de TREM2

cuprind factori de transcripție factor nuclear al celulelor T activate (NFAT); maturarea crescută a celulelor dendritice, monocitelor, microgliei, microgliei M1, microgliei M1 activate, și microgliei M2, macrofagelor, macrofagelor M1, macrofagelor M1 activate, macrofagelor M2, sau oricărei combinații a acestora; capacitatea crescută a celulelor dendritice, monocitelor, microgliei, microgliei M1, microgliei M1 activate, și microgliei M2, macrofagelor, macrofagelor M1, macrofagelor M1 activate, macrofagelor M2, sau oricărei combinații a acestora de a induce proliferarea celulelor T; capacitatea îmbunătățită, capacitatea normalizată, sau ambele a celulelor dendritice derivate din măduva osoasă de a induce proliferarea celulelor T specifice antigenului; inducerea producției de osteoclaste, rata crescută de osteoclastogeneză, sau ambele; supraviețuirea crescută a celulelor dendritice, macrofagelor, macrofagelor M1, macrofagelor M1 activate, macrofagelor M2, monocitelor, osteoclastelor, celulelor Langerhans ale pielii, celulelor Kupffer, microgliei, microgliei M1, microgliei M1 activate, și microgliei M2, sau oricărei combinații a acestora; creșterea funcției celulelor dendritice, macrofagelor, macrofagelor M1, macrofagelor M1 activate, macrofagelor M2, microgliei, microgliei M1, microgliei M1 activate și microgliei M2 sau oricărei combinații a acestora; modularea fagocitozei de către celulele dendritice, macrofage, M1 macrofage, macrofage M1 activate, macrofage M2, monocite, microglia, microglia M1, microglia M1 activată, și microglia M2, sau oricare combinație a acestora; inducerea unuia sau mai multor tipuri de clearance selectate dintre clearance-ul neuronului apoptotic, clearance-ul de resturi de țesut nervos, clearance-ul de resturi de țesut non-nervos, clearance-ul de bacterii sau alt corp străin, clearance-ul de agent provocator de boli, clearance-ul celulelor tumorale sau orice combinație a acestora, unde opțional agentul care provoacă boala este selectat dintre beta amiloid sau fragmente ale acestuia, Tau, IAPP, alfa-sinucleină, TDP-43, proteină FUS, proteină prion, PrPSc, huntingtină, calcitonină, superoxid-dismutază, ataxină, corp Lewy, factor natriuretic atrial, polipeptidă amiloidă insulă, insulină, apolipoproteină AI, ser amiloid A, medină, prolactină, transtiretină, lizozimă, beta 2 microglobulină, gelsolină, keratoepitelină, cistatină, lanț ușor AL de imunoglobulină, proteină S-IBM, și produse de translație non-ATG asociate repetat (RAN) incluzând repetări de DiPeptidă,(peptide DPR-uri) compuse din glicină-alanină (GA), glicină-prolină (GP), glicină-arginină (GR), prolină-alanină (PA), sau prolină-arginină (PR), ARN antisens cu expansiune repetată GGCCCC (G2C4); inducerea fagocitozei unuia sau mai multor neuroni apoptotici, resturilor de țesut nervos, resturilor de țesut non-nervos, bacteriilor, altor corpuri

străine, agenților care provoacă boli, celulelor tumorale sau oricărei combinații a acestora, unde opțional agentul care provoacă boala este selectat dintre beta amiloid sau fragmente ale acestuia, Tau, IAPP, alfa-sinucleină, TDP-43, proteină FUS, proteină prion, PrPSc, huntingtină, calcitonină, superoxid-dismutază, ataxină, corp Lewy, factor natriuretic atrial, polipeptidă amiloidă insulă, insulină, apolipoproteină AI, ser amiloid A, medină, prolactină, transtiretină, lizozimă, beta 2 microglobulină, gelsolină, keratoepitelină, cistatină, lanț ușor AL de imunoglobulină, proteină S-IBM, și produse de translație non-ATG asociate repetat (RAN) incluzând repetări de DiPeptide, (peptide DPR-uri) compuse din glicină-alanină (GA), glicină-prolină (GP), glicină-arginină (GR), prolină-alanină (PA), sau prolină-arginină (PR), ARN antisens cu repetiție-expansiune GGCCCC (G2C4); exprimare crescută a uneia sau mai multor molecule stimulatoare selectate dintre CD83, CD86 MHC clasa II, CD40 și orice combinație a acestora, unde opțional CD40 este exprimat pe celule dendritice, monocite, macrofage sau orice combinație a acestora și, unde opțional, celulele dendritice cuprind celule dendritice derivate din măduva osoasă; secreție redusă a unuia sau mai multor mediatori inflamatori, unde opțional unul sau mai mulți mediatori inflamatori sunt selectați dintre CD86, IFN-a4, IFN-b, IL-1β, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, membrii TGF-beta ai familiilor de proteine chemokine, membrii familiei de IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, TGF-beta, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4, și MCP-1, și oricare combinație a acestora; memorie crescută; și deficit cognitiv redus.

Așa cum este dezvăluit aici, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se pot utiliza pentru scăderea nivelurilor celulare de TREM2 pe una sau mai multe celule, incluzând fără limitare, celule dendritice, celule dendritice derivate din măduva osoasă, monocite, microglia, macrofage, neutrofile, celule NK, osteoclaste, celulele Langerhans ale pielii, și celule Kupffer și/sau linii celulare. În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de scădere a nivelurilor celulare de TREM2 pe una sau mai multe celule la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire. În unele variante de realizare, respectiva una sau mai multe celule sunt selectate dintre celule dendritice, celule dendritice derivate din măduva osoasă, monocite, microglia, macrofage, neutrofile, celule NK, osteoclaste, celulele Langerhans ale pielii, și celule Kupffer, și oricare combinație a acestora. Nivelurile

celulare ale TREM2 se pot referi, fără limitare, la nivelurile de suprafață celulară ale TREM2, nivelurile intracelulare ale TREM2 și nivelurile totale ale TREM2. În unele variante de realizare, o scădere a nivelurilor celulare ale TREM2 cuprinde scăderea nivelurilor de suprafață celulară ale TREM2. Așa cum este utilizat aici, nivelurile de suprafață celulară ale TREM2 pot fi măsurate de oricare teste pe bază de celule *in vitro* sau model adecvat *in vivo* descris aici sau cunoscut în domeniu. În unele variante de realizare, o scădere a nivelurilor celulare ale TREM2 cuprinde o scădere a nivelurilor intracelulare ale TREM2. Așa cum se utilizează aici, nivelurile intracelulare de TREM2 pot fi măsurate prin oricare teste pe bază de celule *in vitro* sau model adecvat *in vivo* descris aici sau cunoscut în domeniu. În unele variante de realizare, o scădere a nivelurilor celulare de TREM2 cuprinde o scădere a nivelurilor totale de TREM2. Așa cum se utilizează aici, nivelurile totale de TREM2 pot fi măsurate prin oricare teste pe bază de celule *in vitro* sau model adecvat *in vivo* descris aici sau cunoscut în domeniu. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 induc degradarea TREM2, scindarea TREM2, internalizarea TREM2, vărsarea TREM2 și/sau reglarea în jos a exprimării TREM2. În unele variante de realizare, nivelurile celulare ale TREM2 sunt măsurate pe celule primare (de exemplu, celule dendritice, celule dendritice derivate din măduva osoasă, monocite, microglia, și macrofage) sau pe linii celulare utilizând un test celular *in vitro*.

Așa cum este dezvăluit aici, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi de asemenea utili pentru creșterea memoriei și/sau reducerea deficitului cognitiv . În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de creștere a memoriei și/sau reducere a deficitului cognitiv la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având un acid glutamic pentru a substituirea codonului de oprire în secvența de acid nucleic care codifică reziduul de aminoacid 14 al proteinei umane TREM2 (SECV ID NR: 1). În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având o glutamină pentru substituirea codonului de oprire în secvența de acid nucleic care codifică reziduul de aminoacid 33 al proteinei umane de TREM2 (SECV ID NR: 1). În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă

heterozigotă TREM2 având un triptofan pentru substituirea codonului de oprire în secvența de acid nucleic care codifică reziduul de aminoacid 44 al proteinei umane de TREM2 (SECV ID NR: 1). În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având o substituție de aminoacid de arginină cu histidină la reziduul de aminoacid 47 al proteinei umane de TREM2 (SECV ID NR: 1). În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având un triptofan pentru substituirea codonului de oprire în secvența de acid nucleic care codifică reziduul de aminoacid 78 al proteinei umane de TREM2 (SECV ID NR: 1). În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având o substituție de aminoacid de valină cu glicină corespunzătoare reziduului de aminoacid 126 al proteinei umane de TREM2 (SECV ID NR: 1). În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având o substituție de aminoacid de acid aspartic cu glicină la un amino acid care corespunde reziduului de aminoacid 134 al proteinei umane de TREM2 (SECV ID NR: 1). În anumite variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având substituție de aminoacid lizină cu asparagină la un aminoacid care corespunde reziduului de aminoacid 186 al proteinei umane de TREM2 (SECV ID NR: 1).

În unele variante de realizare, individul are o alelă variantă heterozigotă TREM2 având o deleție a nucleotidei guanina la o nucleotidă care corespunde reziduului de nucleotidă G313 a secvenței de acid nucleic care codifică SECV ID NR: 1; o deleție a nucleotidei guanina la o nucleotidă care corespunde reziduului de nucleotidă G267 a secvenței de acid nucleic care codifică SECV ID NR: 1; o substituție de aminoacid treonină cu metionină la un aminoacid care corespunde reziduului de aminoacid Thr66 al SECV ID NR: 1; și/sau o substituție de aminoacid serină cu cisteină la un aminoacid care corespunde reziduului de aminoacid Ser116 al SECV ID NR: 1.

Așa cum este dezvăluit aici, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi de asemenea utili pentru inducerea și/sau promovarea supraviețuirii celulei imune înnăscute. În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de inducere sau promovare a supraviețuirii celulei imune înnăscute la un individ care are nevoie de aceasta, prin administrarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

Așa cum este dezvăluit aici, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire pot fi de asemenea utili pentru inducerea și/sau promovarea vindecării rănilor, cum ar fi după leziune. În unele variante de realizare, vindecarea rănilor poate fi repararea rănii colonice în urma unei leziuni. În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de inducere sau promovare a vindecării rănilor la un individual care are nevoie de aceasta, prin administrarea la individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, metoda din prezenta dezvăluire poate implica co-administrarea de anticorpi anti-TREM2 sau anticorpi bispecifici cu antagoniști de TLR sau cu agenți de neutralizare a agoniștilor TLR (de exemplu, anticorpi de neutralizare a citokinei sau interleukinei).

În unele variante de realizare, metoda din prezenta dezvăluire poate implica administrarea de construcți himerici, incluzând un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire împreună cu un ligand al TREM2 ligand, cum ar fi HSP60.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire nu inhibă creșterea uneia sau mai multor celule imune înnăscute. În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se leagă la una sau mai multe celule imune primare cu o K_D de sau mai mică de 50 nM, mai mică de 45 nM, mai mică de 40 nM, mai mică de 35 nM, mai mică de 30 nM, mai mică de 25 nM, mai mică de 20 nM, mai mică de 15 nM, mai mică de 10 nM, mai mică de 9 nM, mai mică de 8 nM, mai mică de 7 nM, mai mică de 6 nM, mai mică de 5 nM, mai mică de 4 nM, mai mică de 3 nM, mai mică de 2 nM, sau mai mică de 1 nM. În unele variante de realizare, un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se acumulează în creier sau în lichidul cefalorahidian (CSF), sau în ambele într-o măsură care este de 1% sau mai mult, 2% sau mai mult, 3% sau mai mult, 4% sau mai mult, 5% sau mai mult, 6% sau mai mult, 7% sau mai mult, 8% sau mai mult, 9% sau mai mult, 10% sau mai mult decât concentrația anticorpului în sânge.

În unele variante de realizare, un subiect sau individ este un mamifer. Mamiferele includ, fără limitare, animalele domestice *(de exemplu,* vaci, oi, pisici, câini

și cai), primate *(de exemplu,* oameni și primate non-umane, cum ar fi maimuțe), iepuri și rozătoare (de exemplu, șoareci și șobolani). În unele variante de realizare, subiectul sau individul este un om.

Demența

Demența este un sindrom nespecific (***adică,*** un set de semne și simptome) care se prezintă ca o pierdere gravă a capacității cognitive globale la o persoană neafectată anterior, dincolo de ceea ce s-ar putea aștepta de la îmbătrânirea normală. Demența poate fi statică ca rezultat al unei leziuni cerebrale globale unice. Alternativ, demența poate fi progresivă, având ca rezultat declinul pe termen lung din cauza deteriorării sau bolii din organism. Cu toate că demența este mult mai frecventă în populația geriatrică, poate apărea și înainte de vârsta de 65 de ani. Zonele cognitive afectate de demență includ, fără limitare, memoria, durata de atenție, limbajul și rezolvarea problemelor. În general, simptomele trebuie să fie prezente timp de cel puțin șase luni înainte ca o persoană să fie diagnosticată cu demență.

Forme de demență exemplificative includ, fără limitare, demența frontotemporală, boala Alzheimer, demența vasculară, demența semantică, și demența cu corpi Lewy.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata demența. În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având demență (de exemplu, DAP12 fosforilarea, PI3K activarea, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatorii).

Demența frontotemporală

Demență frontotemporală (FTD) este o afecțiune care rezultă din deteriorarea progresivă a lobului frontal al creierului. În timp, degenerarea poate avansa la lobul temporal. A doua după boala Alzheimer (AD) ca prevalență, FTD reprezintă 20% din cazurile de demență pre-senilă. Caracteristicile clinice ale FTD includ deficite de memorie, anomalii de comportament, modificări de personalitate și tulburări de limbaj (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C, Trends Genet. 24:186-194 (2008); Neary, D, și

colab., Neurology 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E, Brayne, C, Dawson, K. & Hodges, J. R, Neurology 58:1615-1621 (2002)).

O parte substanțială a cazurilor de FTD sunt moștenite într-un mod dominant autozomal, dar chiar și într-o singură familie, simptomele pot cuprinde un spectru de la FTD cu tulburări de comportament, la afazie progresivă primară, la degenerescența ganglionară cortico-bazală. FTD, ca majoritatea bolilor neurodegenerative, poate fi caracterizată prin prezența patologică a agregatelor proteice specifice în creierul bolnav. Din punct de vedere istoric, primele descrieri ale FTD au recunoscut prezența acumulărilor intraneuronale de proteină Tau hiperfosforilată în încurcăturile neurofibrilare sau corpurile Pick. Un rol cauzal pentru proteina Tau asociată cu microtubuli a fost susținut de identificarea mutațiilor în gena care codifică proteina Tau în mai multe familii (Hutton, M, și colab., Nature 393:702-705 (1998). Cu toate acestea, majoritatea creierelor cu FTD nu prezintă acumulare de Tau hiperfosforilat, dar prezintă imunoreactivitate la ubiquitină (Ub) și proteina de legare a ADN-ului TAR (TDP43) (Neumann, M, și colab., Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007)). S-a demonstrat că majoritatea cazurilor de FTD cu incluziuni de Ub (FTD-U) poartă mutații în gena progranulină.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata FTD. În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având FTD *(de exemplu,* fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Boala Alzheimer

Boala Alzheimer (AD) este cea mai comună formă de demență. Nu există nicio vindecare a bolii, care se agravează pe măsură ce progresează și, în cele din urmă, duce la moarte. Cel mai adesea, AD este diagnosticată la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Cu toate acestea, boala Alzheimer cu debut precoce, mai puțin răspândită, poate apărea mult mai devreme.

Simptomele comune ale bolii Alzheimer includ simptome comportamentale,

cum ar fi dificultatea de a-ți aminti evenimentele recente; simptome cognitive, confuzie, iritabilitate și agresivitate, schimbări de dispoziție, probleme cu limbajul și pierderea memoriei pe termen lung. Pe măsură ce boala progresează, funcțiile corpului se pierd, ducând în cele din urmă la deces. Boala Alzheimer se dezvoltă pentru o perioadă de timp necunoscută și variabilă înainte de a deveni pe deplin evidentă și poate progresa nediagnosticată timp de ani.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata boală Alzheimer. În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având boala Alzheimer *(de exemplu,* fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Boală Nasu-Hakola

Boala Nasu-Hakola (NHD), care poate fi denumită alternativ ca osteodisplazie lipomembranoasă polichistică cu leucoencefalopatie sclerozantă (PLOSL), este o leucodistrofie moștenită rară, caracterizată prin demență presenilă progresivă asociată cu fracturi osoase recurente din cauza leziunilor osoase polichistice ale extremităților inferioare și superioare. Cursul bolii NHD este, în general, împărțit în patru etape: latentă, osoasă, neurologică timpurie și neurologică târzie. După o dezvoltare normală în timpul copilăriei (etapa latentă), NHD începe să se manifeste în perioada adolescenței sau la vârsta adultă tânără (vârsta tipică de debut 20-30 de ani) cu dureri la mâini, încheieturi, glezne și picioare. Pacienții încep apoi să sufere de fracturi osoase recurente din cauza leziunilor osoase polichistice și osteroporotice la nivelul oaselor membrelor (stadiul osos). În timpul celei de-a treia sau a patra decade a vieții (stadiul neurologic timpuriu), pacienții prezintă modificări pronunțate de personalitate (de exemplu, euforie, lipsă de concentrare, pierderea judecății și inhibiții sociale) caracteristice unui sindrom de lob frontal. Pacienții suferă tipic de tulburări progresive de memorie. Crizele de epilepsie sunt, de asemenea, observate frecvent. În final (stadiul neurologic târziu), pacienții progresează către o demență profundă, sunt incapabili să vorbească și să se miște și de obicei decedează până la vârsta de 50 de ani.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata boala Nasu-Hakola (NHD). În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având NHD (de exemplu, fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Boala Parkinson

Boala Parkinson, care poate fi denumită parkinsonism idiopatic sau primar, sindrom hipokinetic rigid (HRS) sau paralizie agitantă, este o tulburare neurodegenerativă a creierului care afectează controlul sistemului motor. Moartea progresivă a celulelor producătoare de dopamină din creier conduce la simptomele majore ale bolii Parkinson. Cel mai adesea, boala Parkinson este diagnosticată la persoanele cu vârsta peste 50 de ani. Boala Parkinson este idiopatică (fără o cauză cunoscută) la majoritatea oamenilor. Cu toate acestea, factorii genetici joacă, de asemenea, un rol în boală.

Simptomele bolii Parkinson includ, fără limitare, tremurături ale mâinilor, brațelor, picioarelor, maxilarului și feței, rigiditate musculară la nivelul membrelor și trunchiului, încetinirea mișcării (bradikinezie), instabilitate posturală, dificultăți de mers, probleme neuropsihiatrice, modificări ale vorbirii sau ale comportamentului, depresie, anxietate, durere, psihoză, demență, halucinații și probleme de somn.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata boală Parkinson. În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având boală Parkinson (*de exemplu,* fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Scleroză laterală amiotrofică

Așa cum se utilizează aici, scleroză laterală amiotrofică (ALS) sau, boala neuronului motor sau boala Lou Gehrig sunt folosite interschimbabil și se referă la o boală debilitantă cu etiologie variată, caracterizată prin slăbiciune rapid progresivă, atrofie și fasciculații musculare, spasticitate musculară, dificultate de vorbire (disartrie) dificultăți la înghițire (disfagie) și dificultăți de respirație (dispnee).

S-a demonstrat că progranulina joacă un rol în ALS (Schymick, JC și colab., (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry.;78:754-6) și protejează din nou distrugerile cauzate de proteinele care provoacă ALS cum ar fi TDP-43 (Laird, AS și colab., (2010). PLoS ONE 5: e13368). S-a demonstrat, de asemenea, că pro-NGF induce moartea mediată de p75 a oligodendrocitelor și neuronilor corticospinali în urma leziunii măduvei spinării (Beatty și colab., Neuron (2002),36, pag. 375-386; Giehl și colab., Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pag. 6226-30).

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata ALS. În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având ALS (*de exemplu,* fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Boala Huntington

Boala Huntington (HD) este o boală neurodegenerativă moștenită cauzată de o mutație autozomală dominantă a genei Huntingtina (HTT). Expansiunea unui triplet repetat de citokină-adenină-guanină (CAG) în cadrul genei Huntingtina are ca rezultat producerea unei forme mutante a proteinei Huntingtina (Htt) codificată de genă. Această proteină Huntingtină mutantă (mHtt) este toxică și contribuie la moartea neuronală. Simptomele bolii Huntington apar cel mai frecvent între 35 și 44 de ani, deși pot apărea la orice vârstă.

Simptomele bolii Huntington includ, fără limitare, probleme de control motor, mișcări sacadate, aleatorii (coree), mișcări anormale ale ochilor, echilibru afectat, convulsii, dificultate la mestecat, dificultăți la înghițire, probleme cognitive, vorbire

alterată, deficite de memorie, dificultăți de gândire, insomnie, oboseală, demență, modificări ale personalității, depresie, anxietate și comportament compulsiv.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata boală Huntington (HD). În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având HD (de exemplu, fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Boală tauopatică

Bolile tauopatice, sau Tauopatiile, sunt o clasă de boli neurodegenerative cauzate de agregarea proteinei tau asociate microtubulilor din creier. Boala Alzheimer (AD) este cea mai cunoscută boală tauopatică și implică o acumulare de proteină tau în neuroni sub formă de încurcături neurofibrilare insolubile (NFT-uri). Alte boli și tulburări ale tauopatice includ paralizia supranucleară progresivă, demența pugilistică (encefalopatie traumatică cromică), demența frontotemporală și parkinsonismul legat de cromozomul 17, boala Lytico-Bodig (complexul Parkinson-demență Guam), demența predominantă prin încurcătură, Gangliogliomul și gangliocitomul, Meningioangiomatoza, panencefalită sclerozantă subacută, encefalopatie cu plumb, scleroză tuberoasă, boala Hallervorden-Spatz, lipofuscinoza, boala Pick, degenerarea corticobazală, boala cu granule argirofile (AGD), boala Huntington, demența frontotemporală și degenerarea lobară frontotemporală.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata boală tauopatică. În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având boală tauopatică (*de exemplu,* fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, sau exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Scleroza multiplă

Scleroza multiplă (SM) poate fi denumită de asemenea și scleroză diseminată sau encefalomielită diseminată. MS este o boală inflamatorie în care învelișurile de mielină grasă din jurul axonilor creierului și măduvei spinării sunt deteriorate, conducând la demielinizare și cicatrizare, precum și la un spectru larg de semne și simptome. MS afectează capacitatea celulelor nervoase din creier și măduva spinării de a comunica eficient unele cu celelalte. Celulele nervoase comunică prin trimiterea de semnale electrice numite potențiale de acțiune pe niște fibre lungi denumite axoni, care sunt conținute într-o substanță izolatoare denumită mielină. În MS, propriul sistem imunitar al organismului atacă și distruge mielina. Când mielina este pierdută, axonii nu mai pot conduce eficient semnalele. Debutul MS apare de obicei la adulții tineri și este mai frecventă la femei.

Simptomele MS includ, fără limitare, modificări de senzație, cum ar fi pierderea sensibilității sau furnicături; înțepătură sau amorțeală, cum ar fi hipoestezia și parestezia; slăbiciune musculara; clonus; spasme musculare; dificultate în deplasare; dificultăți de coordonare și echilibru, cum ar fi ataxia; probleme de vorbire, cum ar fi disartria, sau la înghițire, cum ar fi disfagia; probleme vizuale, cum ar fi nistagmus, nevrită optică inclusiv fosfene și diplopie; oboseală; durere acută sau cronică; și dificultăți ale vezicii urinare și intestinului; tulburări cognitive de diferite grade; simptome emoționale de depresie sau stare de spirit instabilă; fenomen Uhthoff, care este o exacerbare a simptomelor existente din cauza expunerii la temperaturi ambientale mai mari decât cele obișnuite; și semnul lui Lhermitte, care este o senzație electrică care curge pe spate atunci când se îndoaie gâtul.

În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire poate preveni, reduce riscul și/sau trata scleroză multiplă. În unele variante de realizare, administrarea unui anticorp anti-TREM2 poate induce una sau mai multe activități ale TREM2 la un individ având scleroză multiplă (de exemplu, fosforilarea DAP12, activarea PI3K, exprimarea crescută a unuia sau mai multor mediatori antiinflamatori, și exprimarea redusă a unuia sau mai multor mediatori proinflamatori).

Cancer

Încă, alte aspecte ale prezentei dezvăluiri furnizează metode pentru prevenirea, reducerea riscului sau tratarea unui individ care suferă de cancer, care cuprinde administrarea la individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 izolat, din prezenta dezvăluire. Oricare dintre anticorpii izolați din prezenta dezvăluire pot fi utilizați în aceste metode.

Așa cum a fost descris mai sus, se știe că micromediul tumoral conține un infiltrat imun eterogen, care include limfocite T, macrofage și celule ale liniei mieloid/granulocitară. În special, prezența macrofagelor M2 în tumori este asociată cu un prognostic prost. Terapiile care reduc numărul acestor celule din tumoare, cum ar fi agenții de blocare a CSF-1R, prezintă efecte benefice în modelele preclinice și studiile clinice ale stadiului incipient. S-a demonstrat că TREM2 este sinergetic cu CSF-1 pentru a promova supraviețuirea macrofagelor *in vitro,* și că acest efect este deosebit de proeminent în macrofagele de tip M2, în comparație cu alte tipuri de celule fagocitare. Un studiu preclinic seminal a arătat, de asemenea, sinergii între medicamentele care țintesc macrofagele asociate tumorilor (*de exemplu*, anticorpi care blochează CSF-1/CSF-1R) și anticorpii care blochează punctele de control care țintesc celulele T, indicând faptul că manipularea ambelor tipuri de celule prezintă eficacitate în modelele tumorale în care terapiile individuale au o eficiență slabă (Zhu Y; Cancer Res. 15 sep 2014; 74(18):5057-69). Prin urmare, fără a dori să fim legați de teorie, se crede că blocarea semnalizării TREM2 în macrofagele asociate tumorii poate inhiba suprimarea răspunsului imun în micromediul tumoral, rezultând un răspuns imunitar antitumoral terapeutic.

Datorită sinergiilor dintre TREM2 și CSF-1 și dintre țintirea macrofagelor asociate tumorilor și țintirea celulelor T, în unele variante de realizare, metodele pentru prevenirea, reducerea riscului sau tratarea unui individ care suferă de cancer includ în plus administrarea la individ a cel puțin unui anticorp care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor. Exemple de anticorpi care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor includ, fără limitare, un anticorp anti-PD-L1, un anticorp anti-CTLA-4, un anticorp anti-PD-L2, un anticorp anti-PD-1, un anticorp anti-B7-H3, un anticorp anti-B7-H4, și un anticorp anti-HVEM, un anticorp anti-BTLA, un anticorp anti- GAL9, un anticorp anti-TIM3, un anticorp anti-A2AR, un anticorp anti-LAG-3, un anticorp anti-fosfatidilserină, și oricare combinație a acestora. În unele

variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor se administrează în combinație cu un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, un cancer care trebuie prevenit sau tratat prin metodele din prezenta dezvăluire include, dar nu se limitează la, cancerul cu celule scuamoase *(de exemplu,* cancer epitelial cu celule scuamoase), cancer pulmonar, inclusiv cancer pulmonar cu celule mici, cancer pulmonar cu celule non-mici, adenocarcinom pulmonar și carcinom scuamos de plămân, cancer de peritoneu, cancer hepatocelular, cancer gastric sau de stomac, inclusiv cancer gastrointestinal și cancer gastrointestinal stromal, cancer pancreatic, glioblastom, cancer de col uterin, cancer ovarian, cancer de ficat, cancer de vezică urinară, cancer de tract urinar, hepatom, cancer de sân, cancer de colon, cancer rectal, cancer colorectal, carcinom endometrial sau uterin, carcinom al glandei salivare, cancer de rinichi sau renal, cancer de prostată, cancer de vulvă, cancer tiroidian, carcinom hepatic, carcinom anal, carcinom penian, melanom, melanom cu răspândire superficială, melanom lentigo maligna, melanoame lentiginoase acrale, melanoame nodulare, mielom multiplu și limfom cu celule B; leucemie limfocitară cronică (CLL); leucemie limfoblastică acută (ALL); leucemie cu celule păroase; leucemie mieloblastică cronică; și tulburare limfoproliferativă post-transplant (PTLD), precum și proliferarea vasculară anormală asociată cu fakomatoze, edem (cum ar fi cel asociat cu tumorile cerebrale), sindromul Meigs, cancer de creier, precum și de cap și gât și metastazele asociate. În unele variante de realizare, cancerul este cancer colorectal. În unele variante de realizare, cancerul este selectat dintre cancer pulmonar cu celule non-mici, glioblastom, neuroblastom, carcinom cu celule renale, cancer de vezică urinară, cancer ovarian, melanom, carcinom de sân, cancer gastric și carcinom hepatocelular. În unele variante de realizare, cancerul este carcinom de sân triplu negativ. În unele variante de realizare, cancerul poate fi un cancer în stadiu incipient sau un cancer în stadiu avansat. În unele variante de realizare, cancerul poate fi o tumoare primară. În unele variante de realizare, cancerul poate fi o tumoare metastatică la un al doilea situs derivat de la oricare dintre tipurile de cancere de mai sus.

În unele variante de realizare, anticorpii anti-TREM2 din prezenta dezvăluire se pot utiliza pentru prevenirea, reducerea riscului, sau tratarea cancerului, incluzând,

fără limitare, cancer de vezică urinară cancer de sân, cancer de colon și rectal, cancer endometrial, cancer de rinichi, cancer al celulei renale, cancer al pelvisului renal, leucemie, cancer pulmonar, melanom, limfom non-Hodgkin, cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer ovarian, fibrosarcom, și cancer tiroidian.

În unele variante de realizare, prezenta dezvăluire furnizează metode de prevenire, reducere a riscului, sau tratare a unui individual având cancer, prin administrarea la individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un anticorp anti-TREM2 din prezenta dezvăluire.

În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la individ a cel puțin unui anticorp care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor și/sau o altă terapie anti-cancer standard sau experimentală. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor se administrează în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o moleculă de punct de control inhibitor este selectat dintre un anticorp anti-PD-L1, un anticorp anti-CTLA-4, un anticorp anti-PD-L2, un anticorp anti-PD-1, un anticorp anti-B7-H3, un anticorp anti-B7-H4, și anticorp anti-HVEM, un anticorp atenuant anti-limfocite B și T (BTLA), un anticorp inhibitor al receptorului anti- Killer (KIR), un anticorp anti-GAL9, un anticorp anti-TIM3, un anticorp anti-A2AR, un anticorp anti-LAG-3, un anticorp anti-fosfatidilserină, un anticorp anti-CD27, și oricare combinație a acestora. În unele variante de realizare, terapia anti-canceroasă standard sau experimentală reprezintă una sau mai multe terapii selectate dintre radioterapie, chimioterapie citotoxică, terapie țintită, imatinib (Gleevec®), trastuzumab (Herceptin®), transfer de celule adoptive (ACT), transfer de celule T ale receptorului de antigen himeric (CAR-T), terapie cu vaccin, terapie hormonală, bevacizumab (Avastin®), Ofatumumab (Arzerra®), Rituximab (Rituxan®, MabThera®, Zytux®), crioterapie, ablație, ablație cu radiofrecvență și terapie cu citokine.

În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la individ a cel puțin unui anticorp care se leagă specific la o citokină inhibitoare. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o citokină inhibitoare se administrează în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de

realizare, respectivul cel puțin un anticorp care se leagă specific la o citokină inhibitoare este selectat dintre un anticorp anti-CCL2, un anticorp anti-CSF-1, un anticorp anti-IL-2, și oricare combinație a acestora.

În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la individ a cel puțin unui anticorp agonistic care se leagă specific la o proteină stimulatoare de punct de control. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp agonistic care se leagă specific la o proteină stimulatoare de punct de control se administrează în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de realizare, respectivul cel puțin un anticorp agonistic care se leagă specific la o proteină stimulatoare de punct de control este selectat dintre un anticorp agonist anti-CD40, un anticorp agonist anti-OX40, un anticorp agonist anti-ICOS, un anticorp agonist anti-CD28, un anticorp agonist anti-CD137/4-1BB, un anticorp agonist anti-CD27, un anticorp GITR de proteină înrudită cu TNFR indus de agonist anti-glucocorticoid, și oricare combinație a acestora.

În unele variante de realizare, metoda include în plus administrarea la individ cel puțin unei citokine stimulatoare. În unele variante de realizare, respectiva cel puțin o citokină stimulatoare se administrează în combinație cu anticorpul izolat. În unele variante de realizare, respectiva cel puțin o citokină stimulatoare este selectată dintre TNF-α, IL-1□, IL-1β, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, membrii TGF-beta ai familiilor de proteine chemokine, membri ai familiei de IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, TGF-beta, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, CRP, IFN-α, IFN-β, IL-2, IL-18, IL-23, CXCL10, CCL4, MCP-1, VEGF, GM-CSF, G-CSF, și oricare combinație a acestora.

Kituri/Articole de fabricație

Prezenta dezvăluire furnizează, de asemenea, kituri care conțin un anticorp izolat conform prezentei dezvăluiri (*de exemplu*, un anticorp anti-TREM2 descris aici), sau un fragment funcțional al acestora. Kiturile din prezenta dezvăluire pot include unul sau mai multe recipiente care cuprind un anticorp purificat conform prezentei dezvăluiri. În unele variante de realizare, kiturile includ în plus instrucțiuni de utilizare în conformitate cu metodele acestei dezvăluiri. În unele variante de realizare, aceste instrucțiuni cuprind o descriere a administrării anticorpului izolat din prezenta dezvăluire (de exemplu, un anticorp anti-TREM2 descris aici) pentru a preveni, reduce

riscul sau trata un individ care are o boală, tulburare sau leziune selectată dintre demență, demență frontotemporală, boală Alzheimer, boală Nasu-Hakola, scleroză multiplă, și cancer, conform cu oricare metodă din această dezvăluire.

În unele variante de realizare, instrucțiunile cuprind o descriere a modului de detectare a TREM2, de exemplu la un individ, într-o probă de țesut sau într-o celulă. Kitul poate cuprinde în plus o descriere a selectării unui individ adecvat pentru tratament pe baza identificării dacă acel individ are boala și stadiul bolii.

În unele variante de realizare, Kiturile pot include în plus un alt anticorp conform prezentei dezvăluiri (*de exemplu*, cel puțin un anticorp care se leagă specific la o moleculă inhibitoare a punctului de control, cel puțin un anticorp care se leagă specific la o citokină inhibitoare, și/sau cel puțin un anticorp agonistic care se leagă specific la o proteină stimulatoare de punct de control) și/sau cel puțin o citokină stimulatoare. În unele variante de realizare, kiturile pot include în plus instrucțiuni pentru utilizarea anticorpului și/sau a citokinei stimulatoare în combinație cu un anticorp izolat conform prezentei dezvăluiri (*de exemplu*, un anticorp anti-TREM2 descris aici), instrucțiuni pentru utilizarea anticorpului izolat din prezenta dezvăluire în combinație cu un anticorp și/sau citokină stimulatoare sau instrucțiuni pentru utilizarea unui anticorp izolat din prezenta dezvăluire și un anticorp și/sau citokină stimulatoare, conform oricăror metode conform acestei dezvăluiri.

Instrucțiunile includ în general informații cu privire la dozare, program de dozare și cale de administrare pentru tratamentul intenționat. Recipientele pot fi doze unitare, ambalaje vrac (de exemplu, pachete cu mai multe doze) sau sub-doze. Instrucțiunile furnizate în kiturile din prezenta dezvăluire sunt, de obicei, instrucțiuni scrise pe o etichetă sau prospect inserat în pachet*(de exemplu,* o foaie de hârtie inclusă în kit), dar instrucțiuni care pot fi citite de mașină (*de exemplu*, instrucțiunile purtate pe un disc de stocare magnetic sau optic) sunt de asemenea acceptabile.

Eticheta sau prospectul indică faptul că, compoziția este utilizată pentru tratarea, *de exemplu*, a unei boli din prezenta dezvăluire. Pot fi furnizate instrucțiuni pentru practicarea oricăreia dintre metodele descrise aici.

Kiturile din această dezvăluire sunt în ambalaje adecvate. Ambalajul adecvat include, dar nu se limitează la, flacoane, sticle, borcane, ambalaje flexibile (*de exemplu*, pungi sigilate Mylar sau de plastic) și altele asemenea. De asemenea, sunt avute în vedere ambalaje pentru utilizarea în combinație cu un dispozitiv specific, cum ar fi un inhalator, un dispozitiv de administrare nazală (*de exemplu*, un atomizor) sau un dispozitiv de perfuzie, cum ar fi o minipompă. Un kit poate avea un port de acces steril (de exemplu, recipientul poate fi o pungă sau un flacon de soluție intravenoasă având un dop care poate fi perforat cu un ac de injecție hipodermică). Recipientul poate avea, de asemenea, un port de acces steril *(de exemplu,* recipientul poate fi o pungă de soluție intravenoasă sau un flacon având un dop care poate fi perforat de un ac de injecție hipodermică). Cel puțin un agent activ din compoziție este un anticorp izolat conform prezentei dezvăluiri (*de exemplu*, un anticorp anti-TREM2 descris aici). Recipientul mai poate cuprinde un al doilea agent activ farmaceutic

Kiturile pot furniza opțional componente suplimentare, cum ar fi tampoane și informații interpretative. În mod normal, kitul cuprinde un container și o etichetă sau prospect(e) pe sau asociate cu recipientul.

Utilizări pentru diagnosticare

Anticorpii izolați din prezenta dezvăluire (*de exemplu*, un anticorp anti-TREM2 descris aici) au, de asemenea, utilitate de diagnostic Prin urmare, această dezvăluire furnizează metode de utilizare a anticorpilor din această dezvăluire, sau a unor fragmente funcționale ale acestora, în scopuri de diagnostic, cum ar fi detectarea TREM2 la un individ sau în probe de țesut derivate de la un individ.

În unele variante de realizare, individul este un om. În unele variante de realizare, individul este un pacient uman care suferă de sau prezintă risc de a dezvolta cancer. În unele variante de realizare, metodele de diagnosticare implică detectarea TREM2 într-o probă biologică, cum ar fi o probă de biopsie, un țesut sau o celulă. Un anticorp izolat din prezenta dezvăluire (*de exemplu*, un anticorp anti-TREM2 descris aici) este contactat cu proba biologică și este detectat anticorpul legat de antigen. De exemplu, o probă de tumoare (*de exemplu*, un specimen de biopsie) poate fi colorat cu un anticorp anti-TREM2 descris aici pentru a se detecta și/sau cuantifica

macrofagele asociate tumorii *(de exemplu,* macrofage tip M2). Metoda de detectare poate implica cuantificarea anticorpului legat de antigen. Detectarea anticorpilor în probele biologice poate avea loc cu orice metodă cunoscută în domeniu, incluzând microscopia cu imunofluorescență, imunocitochimia, imunohistochimia, ELISA, analiza FACS, imunoprecipitarea sau tomografia cu emisie de micropozitroni. În anumite variante de realizare, anticorpul este etichetat radioactiv, de exemplu cu ^{18}F și și detectat ulterior utilizând analiza prin tomografie cu emisie de micropozitroni. Legarea anticorpilor poate fi, de asemenea, cuantificată la un pacient prin tehnici neinvazive, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET), tomografia computerizată cu raze X, tomografia computerizată cu emisie a unui singur foton (SPECT), tomografia computerizată (CT) și tomografia axială computerizată (CAT).

În alte variante de realizare, un anticorp izolat din prezenta dezvăluire (de exemplu, un anticorp anti-TREM2 descris aici) se poate utiliza pentru a se detecta și/sau cuantifica, de exemplu, microglia într-un specimen de creier prelevat dintr-un model de boală preclinică *(de exemplu,* un model de boală non-uman). Ca atare, un anticorp izolat din prezenta dezvăluire (*de exemplu*, un anticorp anti-TREM2 descris aici) poate fi util în evaluarea răspunsului terapeutic după tratamentul într-un model pentru o boală sau o leziune a sistemului nervos, cum ar fi demența, demența frontotemporală, boala Alzheimer, boala Nasu-Hakola sau scleroza multiplă, în comparație cu un martor.

Anticorpi cu regiuni constante modificate

Alte aspecte ale prezentei dezvăluiri se referă la anticorpi care au regiuni constante modificate (adică regiuni Fc). În unele variante de realizare regiunile Fc modificate includ două sau mai multe substituții de aminoacizi care cresc gruparea anticorpilor fără a activa complementul în comparație cu un anticorp corespunzător având o regiune Fc care nu include cele două sau mai multe substituții de aminoacizi. În consecință, în unele variante de realizare, anticorpul este un anticorp care cuprinde o regiune Fc, unde anticorpul cuprinde o substituție a unui aminoacid în poziția E430G și una sau mai multe substituții de aminoacizi în regiunea Fc la poziția unui reziduu selectat dintre: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, și oricare combinație a acestora, unde numerotarea reziduurilor este conformă cu numerotarea EU sau Kabat. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o

substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, L234A, L235A, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G și K322A, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, A330S, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, A330S, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și A330S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU. În unele variante de realizare, regiunea Fc cuprinde o substituție a unui aminoacid în pozițiile E430G, K322A, și P331S, unde numerotarea poziției reziduului este conformă cu numerotarea EU.

În unele variante de realizare, regiunea Fc crește gruparea fără a activa complementul în comparație cu un anticorp corespunzător care cuprinde o regiune Fc care nu cuprinde substituțiile de aminoacizi. În unele variante de realizare, induce una sau mai multe activități ale unei ținte legate specific de anticorp. În unele variante de realizare, anticorpul se leagă la TREM2.

Prezenta dezvăluire va fi înțeleasă mai pe deplin cu referire la exemplele următoare. Ele nu ar trebui, totuși, interpretate ca limitând scopul prezentei dezvăluiri.

EXEMPLE

<u>Exemplul 1: Anticorpii AL2p umanizați rețin afinitatea și funcția</u>

Anticorpul de șoarece anti-TREM2 AL2p este cunoscut de asemenea ca 9F5 și 9F5a in WO 2017/062672 (PCT/US2016/055828).

Metode

Versiuni umanizate ale anticorpului AL2p anti-TREM2 de șoarece au fost generate prin combinarea a 21 de versiuni de IgG1 umane ale VH cu 6 versiuni de IgG1 umane ale VK, fiecare conținând de la 0 la 11 mutații de reziduuri cadru. Aceste variante au fost testate de ForteBio în ceea ce privește afinitatea față de antigenul TREM2 și 94 de variante au fost alese pentru continuarea analizei *in vitro*.

Afinitatea anticorpilor TREM2 a fost determinată prin măsurarea K_D al acestora, precum și a on- și off- rate-lor prin ForteBio OctetRed așa cum a fost descris anterior de Estep și colab., Mabs 2013: 5(2):270-278. Pe scurt, IgG-urile au fost încărcate on-line pe senzori AHQ. Senzorii au fost echilibrați off-line în tampon de testare timp de 30 de minute și apoi monitorizați on-line timp de 60 de secunde pentru stabilirea liniei de bază. Pentru măsurarea aviditătii de legare, senzorii cu IgG-urile încărcate au fost expuși la 100 nM de antigen (fuziune Fc TREM2 uman folosind întregul ECD TREM2; doar un braț al Fc a fost fuzionat la TREM2) timp de 3 minute, apoi au fost transferați în tamponul de testare timp de 3 minute pentru măsurare off-rate. Măsurătorile de legare monovalentă au fost obținute prin încărcarea antigenilor umani de fuziune TREM2 Fc la senzorul AHQ și urmată de expunerea la ~100 nM anticorp TREM2 Fab. Datele cinetice au fost potrivite folosind un model de legare 1:1 în software-ul de analiză a datelor furnizat de ForteBio. Testul a fost efectuat la temperatura camerei (25°C).

Pentru a examina legarea celulară a anticorpilor anti-TREM2, celule recombinate umane BW5147.G.1.4 care exprimă TREM2 (ATCC® TIB48™) au fost stabilite prin exprimarea stabilă fie a TREM2 de șoarece, fie a TREM2 uman împreună cu Dap12 folosind o infecție virală. Celulele au fost recoltate prin răzuire, spălate în PBS, numărate și placate pe plăci de fund U cu 96 de godeuri 1×10^5 celule/godeu. Plăcile au fost rotite la 1.400 rpm timp de 3 minute și anticorpi primari anti-TREM2 sau martor au fost adăugați în tampon FACS (PBS + 2% FBS) și incubați pe gheață timp de o oră. Celulele au fost apoi centrifugate ca înainte și spălate de trei ori cu tampon FACS. Celulele au fost apoi incubate cu anticorp secundar conjugat anti-uman PE (BD Biosciences) în tampon FACS timp de 30 de minute pe gheață. Celulele au fost din nou spălate de trei ori cu tampon FACS și analizate pe un BD FACS Canto. Legarea a fost măsurată prin intensitatea medie a fluorescenței în canalul APC.

Capacitatea anticorpilor anti-TREM2 cu lungime completă legați de plăci de a activa genele umane dependente de TREM2 a fost evaluată utilizând o genă reporter a luciferazei sub controlul unui promotor de NFAT (factor nuclear al celulelor T activate). Linia de celule BW5 147.G. 1.4, derivată din limfocite T de limfom de timus de șoarece, a fost infectat cu o proteină de fuziune TREM2 uman/DAP12 și cu virusul NFAT-Luciferaza Cignal Lenti (Qiagen). Pentru a testa anticorpii în soluție, aceștia au fost adăugați pe plăcile de cultură împreună cu celulele și incubați timp de 4 până la 6 ore la 37°C. Activitatea luciferazei a fost măsurată prin adăugarea reactivului OneGlo (Promega) la fiecare godeu și incubarea timp de 3 minute la temperatura camerei pe un dispozitiv de scuturare a plăcilor. Semnalul luciferazei a fost măsurat folosind un cititor de plăci BioTek.

Rezultate

Versiunile umanizate ale anticorpului AL2p anti-TREM2 au fost generate prin combinarea a 21 de versiuni de IgG1 umane ale VH cu 6 versiuni de IgG1 umane ale VK, conținând fiecare de la 0 la 11 mutații de reziduuri de cadru. Secvențele regiunii variabile ale lanțului greu și lanțului ușor ale 26 de anticorpi anti-TREM2 umanizați sunt descrise în **Tabelele 6 și 7.**

Clonele au fost testate în ceea ce privește afinitatea față de TREM2 uman prin ForteBio Octet Red **(Tablul 1).** Majoritatea variantelor AL2p umanizate au reținut o afinitate similară cu anticorpul parental himeric AL2p de șoarece uman (care are o regiune variabilă a anticorpului de șoarece și o regiune Fc umană). În plus, variantele umanizate și-au păstrat capacitatea de a se lega la TREM2 uman exprimat pe celulele BW, unele chiar prezentând o afinitate îmbunătățită față de anticorpul parental **(Tabelul 1).** Mai mult, variantele umanizate și-au păstrat capacitatea de a induce semnalizarea TREM2 într-un test de semnalizare NFAT:luciferază heterolog (Tabelul 1). Două variante (AL2p-h50 și AL2p-h77) au fost alese pentru a trece la maturarea afinității, deoarece ambele au reținut afinitatea și funcția anticorpului parental, conținând în același timp puține modificări față de linia germinativă umană, indicând o imunogenitate scăzută.

Tabelul 1: Caracterizarea versiunilor umanizate ale anticorpului anti-TREM2 AL2p

Anticorp	K_D Fab TREM2-Fc (M) uman Monovalent	Legare celulară TREM2/DAP12 uman BWZ (FOB)	Activarea luciferazei solubile la 10µg/ml Multiplicat față de martor
AL2p	1.02E-07	79	3.55
AL2p-h19	1.93E-07	87	4.97
AL2p-h21	1.37E-07	76	6.28
AL2p-h22	3.25E-07	61	5.00
AL2p-h23	3.34E-07	76	5.38
AL2p-h24	1.15E-06	69	4.36
AL2p-h25	1.53E-07	90	7.45
AL2p-h26	9.53E-08	78	7.25
AL2p-h27	1.20E-07	78	7.23
AL2p-h28	N.B.	79	5.59
AL2p-h29	N.B.	82	5.80
AL2p-h30	1.81E-07	88	6.01
AL2p-h31	1.16E-07	83	5.04
AL2p-h32	1.44E-07	81	5.60
AL2p-h33	2.25E-07	74	6.21
AL2p-h34	1.42E-07	84	6.92
AL2p-h35	1.27E-07	69	6.81
AL2p-h36	N.B.	85	4.13
AL2p-h42	1.41E-07	79	9.29
AL2p-h43	1.34E-07	91	8.65
AL2p-h44	1.80E-07	80	7.29
AL2p-h47	1.61E-07	93	9.28
AL2p-h50	1.80E-07	78	6.36
AL2p-h59	1.30E-07	69	7.06
AL2p-h76	8.30E-08	86	6.52
AL2p-h77	9.39E-08	83	7.14
AL2p-h90	6.12E-08	126	4.35

In **Tabelul 1**, "N.B." se referă la nicio legătură; iar "FOB" se referă la multiplicare față de fundal.

Exemplul 2: Anticorpii AL2p maturați ca afinitate prezintă o afinitate mult îmbunătățită.

Metode

S-a efectuat maturarea afinității variantelor umanizate AL2p de AL2p-h50 și AL2p-h77. Pe scurt, reziduurile cheie de aminoacizi din lanțul greu sau ușor au fost

mutagenizate selectiv și mutanții care au îmbunătățit legarea au fost selectați prin runde suplimentare de screening. Acest procedeu îmbunătățește simultan specificitatea, reactivitatea încrucișată a speciilor și profilurile de dezvoltare, permițând reglarea precisă a proprietăților critice pentru mecanismul de acțiune dorit, puterea în testele biologice și modelarea preclinică. Caracterizările de livrare au inclus măsurători de afinitate Forte Bio și MSD, legarea celulelor și mai multe teste de capacitate de dezvoltare. După prima rundă de maturare a afinității, anticorpii cu afinitate crescută au prezentat, de asemenea, reactivitate polispecifică (PSR) crescută, care este utilizată pentru a determina legarea nespecifică a anticorpului. Astfel, a fost efectuată o a doua rundă de maturare a afinității pentru a se îmbunătăți afinitatea fără a crește PSR.

Afinitatea anticorpilor anti-TREM2 maturați prin afinitate a fost determinată prin măsurarea K_D a acestora, precum și a on- și off- rate-lor prin ForteBio OctetRed așa cum a fost descris anterior de Estep și colab., Mabs 2013: 5(2):270-278. Pe scurt, IgG-urile au fost încărcate on-line pe senzorii AHQ. Senzorii au fost echilibrați off-line în tampon de testare timp de 30 de minute și apoi monitorizați on-line timp de 60 de secunde pentru stabilirea liniei de bază. Pentru măsurarea aviditățiide legare, senzorii cu IgG-uri încărcate au fost expuși la 100 nM de antigen (fuziune Fc TREM2 de maimuță cynomolgus sau uman folosind întregul ECD TREM2; doar un braț Fc a fost fuzionat la TREM2) timp de 3 minute, după care au fost transferați în tampon de testare pentru 3 minute pentru măsurarea off-rate. Măsurătorile de legare monovalentă au fost obținute prin încărcarea antigenilor umani de fuziune Fc TREM2 la senzorul AHQ și urmată de expunerea la ~ 100 nM de anticorp TREM2 Fab. Datele cinetice au fost potrivite folosind un model de legare 1:1 în software-ul de analiză a datelor furnizat de ForteBio. Testul a fost efectuat la temperatura camerei (25°C).

Pentru a examina legarea celulară a anticorpilor anti-TREM2 maturați ca afinitate, s-au utilizat atât celule dendritice umane primare derivate de la monocite, cât și celule recombinante umane care exprimă TREM2. Pentru acesta din urmă, au fost stabilite celule, BW5147.G.1.4 (ATCC® TIB48™) și HEK293T care exprimă stabil TREM2 uman împreună cu Dap12 folosind infecția virală. Pentru celulele dendritice primare derivate din monocite umane, monocitele umane au fost izolate din sânge integral utilizând un cocktail de îmbogățire cu monocite umane RosetteSep (tehnologii

Stemcell) și centrifugare Ficoll conform protocoalelor producătorului. După lizarea celulelor roșii din sânge cu tampon de lizare ACK, monocitele au fost resuspendate în mediu complet (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamină, HEPES, aminoacid neesențial, piruvat de sodiu) cu 100 ng/ml GM-CSF uman (hu-GMCSF) și IL-4 uman (hu-IL-4) pentru a diferenția celulele dendritice timp de 6 zile.

Celulele au fost recoltate prin tripsinizare (Hek293T) sau răzuire (BW și celule dendritice), spălate în PBS, numărate și placate pe plăci cu fund U cu 96 de godeuri la 1×10^5 celule/godeu. Plăcile au fost rotite la 1.400 rpm timp de 3 minute și anticorpii primari TREM2 sau martor au fost adăugați în tampon FACS (PBS + 2% FBS) și incubați pe gheață timp de o oră. Celulele au fost apoi centrifugate ca mai înainte și spălate de trei ori cu tampon FACS. Celulele au fost apoi incubate cu anticorp secundar conjugat anti-uman PE (BD Biosciences) în tampon FACS timp de 30 de minute pe gheață. Celulele au fost spălate din nou de trei ori cu tampon FACS și analizate pe un BD FACS Canto sau un citometru de flux Intellicyt. Legarea a fost măsurată ca intensitate medie a fluorescenței în canalul APC.

Rezultate

Au fost efectuate două runde de maturare a afinității pe variantele AL2p, AL2p-h50 și AL2p-h77. În total, 57 de clone maturate ca afinitate au fost selectate din linia AL2p-h50 și 4 clone din linia AL2p-h77. Secvențele HVR ale regiunii variabile ale lanțului greu ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelele 2A la 2C.** Secvențele HVR ale regiunii variabile a lanțului ușor ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelele 3A la 3C.** Regiunile cadru ale lanțului greu ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelele 4A la 4D.** Regiunile cadru ale lanțului ușor ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelele 5A** la **5D.** Secvențele regiunii variabile ale lanțului greu ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelul 6A.** Secvențele de lanț greu ale variantelor AL2p ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelul 6B.** Secvențele regiunii variabile ale lanțului ușor ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelul 7A.** Secvențele de lanț ușor ale variantelor AL2p ale anticorpilor sunt descrise în **Tabelul 7B.**

Tabelul 2A: Secvențe HVR H1 ale lanțului greu ale anticorpilor anti-TREM2

Ab	**HVR H1**	**SECV ID NR:**
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6,	YAFSSSWMN	124

Ab	HVR H1	SECV ID NR:
AL2p-33, AL2p-h77, și AL2p-36		
AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-37, AL2p-58, AL2p-60, AL2p-61, și AL2p-62	YAFSSQWMN	132
AL2p-10, AL2p-11, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, și AL2p-49	YAFSSDWMN	136
AL2p-7 și AL2p-8	YAFSLSWMN	157
AL2p-9	YAFSRSWMN	158
AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, și AL2p-59	YAFSSHWMN	159
AL2p-32	YAFSSEWMN	160
AL2p-35	YAFWSSWMN	161
Formula I	$YAFX_1X_2X_3WMN$ X_1 este S sau W X_2 este S, L, sau R X_3 este S, D, H, Q, sau E	121

Tabelul 2B: Secvențe HVR H2 ale lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	HVR H2	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-29, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, și AL2p-35	RIYPGDGDTNYAQKFQG	125
AL2p-31 și AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQG	133

Ab	**HVR H2**	**SECV ID NR:**
AL2p-37 și AL2p-58	RIYPGGGDTNYAGKFQG	135
AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49	RIYPGEGDTNYARKFHG	137
AL2p-45, AL2p-46, și AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQG	141
AL2p-62	RIYPGEGDTNYAGKFQG	143
AL2p-2 și AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	162
AL2p-3	RIYPGEGDTNYAQKFQG	163
AL2p-4 și AL2p-27	RIYPGQGDTNYAQKFQG	164
AL2p-7 și AL2p-16	RIYPGDGDTNYAQKFRG	165
AL2p-8, AL2p-11, AL2p-19, AL2p-20, și AL2p-36	RIYPGDGDTNYARKFQG	166
AL2p-12	RIYPGDGDTNYAHKFQG	167
AL2p-13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	168
AL2p-17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	169
AL2p-18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	170
AL2p-21 și AL2p-30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	171
AL2p-22	RIYPGDGDTNYAYKFQG	172
AL2p-23	RIYPGDGOTNYAQKROG	173
AL2p-25, AL2p-38, AL2p-39, și AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	174
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	175
AL2p-28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	176
AL2p-41 și AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	177
AL2p-43 și AL2p-44	RIYPGGGDTNYARKFRG	178
AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, și AL2p-57	RIYPGEGDTNYAQKFHG	179
AL2p-59	RIYPGEGQTNYAQKRQG	180

Ab	HVR H2	SECV ID NR:
Formula II	RIYPGX$_1$GX$_2$TNYAX$_3$KX$_4$X$_5$G X$_1$ este D, G, E, Q, sau V X$_2$ este D sau Q X$_3$ este Q, R, H, W, Y, sau G X$_4$ este F, R, sau W X$_5$ este Q, R, K, sau H	122

Tabelul 2C: Secvențe HVR H3 ale lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	HVR H3	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-37, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, și AL2p-62	ARLLRNQPGESYAMDY	126
AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, și AL2p-57	ARLLRNKPGESYAMDY	138
AL2p-8 și AL2p-18	ARLLRNQPGS SYAMDY	181
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-36, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, și AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY	182
AL2p-35	ARLLRNQPGESYAHDY	183
Formula III	ARLLRNX$_1$PGX$_2$SYAX$_3$DY X$_1$ este Q sau K X$_2$ este E, S, sau A X$_3$ este M sau H	123

Tabelul 3A: Secvențe HVR L1 ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	HVRL1	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, și AL2p-37	RSSQSLVHSNGYTYLH	130
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, și AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH	139
AL2p-61 și AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH	142
AL2p-5, AL2p-58, și AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH	144
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH	184
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, și AL2p-26	RSSQSLIHSNGYTYLH	185
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-28, și AL2p-33	RTSQSLVHSNGYTYLH	186
AL2p-11, AL2p-14, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-22, AL2p-24, AL2p-27, și AL2p-29	RSSRSLVHSNGYTYLH	187
AL2p-15, AL2p-21, și AL2p-30	RSSSSLVHSNGYTYLH	188
AL2p-38 și AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH	189
AL2p-39 și AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH	190
AL2p-40, AL2p-42, și AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH	191
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-57, și AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH	192
Formula IV	$RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ X_1 este S sau T X_2 este Q, R, sau S X_3 este V sau I X_4 este G, R, W, Q, sau A	127

Tabelul 3B: Secvențe HVR L2 ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	HVRL2	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-14, AL2p-24, AL2p-29, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, și AL2p-62	KVSNRFS	131
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-22, AL2p-26, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-60, și AL2p-61	KVSNRRS	134
AL2p-9, AL2p-11, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-33, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, și AL2p-59	KVSNRVS	140
AL2p-15, AL2p-21, și AL2p-30	KVSNRKS	193
Formula V	$KVSNRX_1S$ X_1 este F, R, V, sau K	128

Tabelul 3C: Secvențe HVR L3 ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	HVRL3	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, și AL2p-62	SQSTRVPYT	129

Tabelul 4A: Secvențe de cadru 1 ale lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VH FR1	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-54, AL2p-59, AL2p-60, și AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	9
AL2p-33, AL2p-49, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-55, AL2p-56, și AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	10
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, și AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG	11

Tabelul 4B: Secvențe de cadru 2 ale lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VH FR2	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45,	WVRQAPGQGLEWMG	12

Ab	VH FR2	SECV ID NR:
AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, și AL2p-61		
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, și AL2p-62	WVRQAPGQRLEWIG	13

Tabelul 4C: Secvențe de cadru 3 ale lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VH FR3	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, și AL2p-61	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	14
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, și AL2p-62	RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	15

Tabelul 4D: Secvențe de cadru 4 ale lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VH FR4	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12,	WGQGTLVTVSS	16

Ab	VH FR4	SECV ID NR:
AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, și AL2p-62		

Tabelul 5A: Secvențe de cadru 1 ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VL FR1	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-11, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, și AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	17
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-59, AL2p-60, și AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	18
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISC	19
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37,	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	20

Ab	VL FR1	SECV ID NR:
AL2p-58, și AL2p-62		

Tabelul 5B: Secvențe de cadru 2 ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VL FR2	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, și AL2p-61	WYLQKPGQSPQLLIY	21
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, și AL2p-62	WYQQKPGQSPKLLIY	22

Tabelul 5C: Secvențe de cadru 3 ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VL FR3	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46,	GVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVG VYYC	23

Ab	VL FR3	SECV ID NR:
AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, și AL2p-61		
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, și AL2p-62	GVPDRFSGSGSGT DFTLTISSLQAEDVA VYYC	24

Tabelul 5D: Secvențe de cadru 4 ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	VL FR4	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, și AL2p-61	FGQGTKLEIK	25
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, și AL2p-62	FGGGTKVEIK	26

Tabelul 6A: Secvențe ale regiunii variabile a lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	HCVR	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-5, și AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	27
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	28

Ab	HCVR	SECV ID NR:
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	29
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	30
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	31
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	32
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSRSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	33
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	34
AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	35
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAHKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	36
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFK GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	37
AL2p-14 și AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	38
AL2p-16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	39

Ab	HCVR	SECV ID NR:
AL2p-17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	40
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKWQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	41
AL2p-19 și AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	42
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	43
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAYKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	44
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGQTNYAQKRQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	45
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	46
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	47
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKRQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	48
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	49
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGVGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	50

Ab	HCVR	SECV ID NR:
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	51
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	52
AL2p-31, AL2p-60, și AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	53
AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSEWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	54
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	55
AL2p-h77, AL2p-h26, și AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	56
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFWSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAHDYWGQGTLVTVSS	57
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYARKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	58
AL2p-37 și AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	59
AL2p-38, AL2p-39, și AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	60
AL2p-41 și AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	61

Ab	HCVR	SECV ID NR:
AL2p-43 și AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	62
AL2p-45 și AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	63
AL2p-47 și AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	64
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN KPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	65
AL2p-50 și AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFH GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	66
AL2p-52 și AL2p-53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	67
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFH GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	68
AL2p-55, AL2p-56, și AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN KPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	69
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	70
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGEGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	71
AL2p-h19 și AL2p-h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGR ATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	72

Ab	HCVR	SECV ID NR:
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	73
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	74
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGR ATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRN QPGESYAMDYWGQGALVTVSS	75
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVVKPGASLKISCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGR ATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRN QPGESYAMDYWGQGALVTVSS	76
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRA TLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQ PGESYAMDYWGQGALVTVSS	77
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRV RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	78
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	79
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	80
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	81
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRA TLTADTSTTTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQ PGESYAMDYWGQGTLVTVSS	82
AL2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGR ATLTADTSTTTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	83

Ab	HCVR	SECV ID NR:
AL2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGR ATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	84
AL2p-h36	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWM NWVRQAPGKGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGR ATISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	85
AL2p-h42 și AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	86
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRA TLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNQ PGESYAMDYWGQGTLVTVSS	87
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWM NWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGR ATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRN QPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	88
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGEFRV RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	89
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQG RATITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	90
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGQTNYAQKRQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	91

Tabelul 6B: Secvențe ale lanțului greu a anticorpilor anti-TREM2

Ab	HC	SECV ID NR:
AL2p-58 hulgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL	198

Ab	HC	SECV ID NR:
	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	199
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLS LSPGK	200
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQG RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLS LSPG	201
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA	202

Ab	HC	SECV ID NR:
	PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	203
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLS LSPGK	204
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLS LSPG	205

Ab	HC	SECV ID NR:
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	206
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	207
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	208
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	209

Ab	HC	SECV ID NR:
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	210
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFR GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLL RNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPG	211
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	212
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLR NQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	213

Tabelul 7A: Secvențe ale regiunii variabile a lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	LCVR	SECV ID NR:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, și AL2p-h47	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	92
AL2p-5	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	93
AL2p-6	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	94
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, și AL2p-26	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	95
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, și AL2p-28	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	96
AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, și AL2p-32	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	97
AL2p-11, AL2p-17, și AL2p-19	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	98
AL2p-14, AL2p-24, și AL2p-29	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	99
AL2p-15, AL2p-21, și AL2p-30	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRKSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	100
AL2p-22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	101

Ab	LCVR	SECV ID NR:
AL2p-27	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	102
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	103
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, și AL2p-h76	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYT YLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTK VEIK	104
AL2p-38 și AL2p-43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	105
AL2p-39 și AL2p-41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	106
AL2p-40, AL2p-42, și AL2p-44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	107
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, și AL2p-56	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	108
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, și AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	109
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	110
AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNQYT YLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTK VEIK	111
AL2p-58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYT YLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTK LEIK	112

Ab	LCVR	SECV ID NR:
AL2p-60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	113
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	114
AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTRVPYTFGQGTKLE IK	115
AL2p-h59	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGYTYL HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEI K	116
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYT YLHWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVPYTFGGGTKV EIK	117
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTY LHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKL EIK	118

Tabelul 7B: Secvențe ale lanțului ușor a anticorpilor anti-TREM2

Ab	LC	SECV ID NR:
AL2p-58 huIgG1, și AL2p-58 huIgG1 PSEG	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRY TYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	214

Ab	LC	SECV ID NR:
AL2p-47 huIgG1, și AL2p-47 huIgG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	215
AL2p-61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	216
AL2p-41 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	217
AL2p-40 huIgG1, și AL2p-44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYT YLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC	218

Clonele au fost testate în ceea ce privește afinitatea folosind OctetRed și s-a observat o creștere puternică a afinității monovalente **(Tabelul 8).** În plus, clonele au fost testate în ceea ce privește legarea la TREM2 de maimuță cynomolgus și toate clonele au fost capabile să se lege monovalent **(Tabelul 8).** Clonele au fost testate în ceea ce privește legarea la celulele BW umane care exprimă TREM2 și s-a observat o afinitate îmbunătățită și în acest caz **(Tabelul 8).** În plus, anticorpii au arătat o legare crescută la celulele dendritice umane primare care exprimă endogen TREM2 uman **(Tabelul 8).**

Anticorpul parental AL2p conține două reziduuri care sunt supuse deamidării, un DG în VH-CDR2 și un NG în VL-CDR1. La testarea anticorpilor variante AL2p cu afinitate maturată, au fost produse cinci clone cu substituții de aminoacizi la aceste poziții: AL2p-2 (DG la GG), AL2p-3 (DG la EG), AL2p-4 (DG la QG), AL2p-5 (NG la NR), AL2p-6 (NG la NW). S-a confirmat că aceste variante reține aceeași afinitate ca și

anticorpul parental AL2p-h50 **(Tabelul 8).** În plus, variantele AL2p-38 la AL2p-57 au inclus deja substituții de aminoacizi la aceste poziții, care sunt DG la GG sau EG în VH-CDR2 împreună cu NG la NR sau NQ sau NA în VL-CDR1. Aceste clone prezintă afinitate și funcție îmbunătățite în comparație cu clona parentală, sugerând că, combinația de substituții de aminoacizi în aceste poziții nu afectează funcția.

Tabelul 8: Rezumatul experimentelor de legare a variantelor AL2p ale anticorpilor

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

Anticorp	ForteBio Fab K_D huTREM2-Fc (M) monovalent	ForteBio IgG K_D huTREM2-Fc (M) avid	ForteBio Fab K_D cyno TREM2-Fc (M) monovalent	celulă care leagă huT2 BW K_D (nM)	MFI care se leagă la huDC-uri
AL2p-18	3.17E-09	2.29E-10	2.73E-09	1,3	
AL2-19	4.02E-09	3.03E-10	4.01E-09	1,4	
AL2p-20	4.73E-09	3.50E-10	4.72E-09	1,2	
AL2p-21	4.15E-09	3.99E-10	3.84E-09	1,5	
AL2p-22	1.58E-09	2.19E-10	1.28E-09	1,5	
AL2-23	4.35E-09	3.34E-10	4.16E-09	1,2	
AL2-24	2.10E-09	2.33E-10	1.63E-09	1,7	
AL2p-25	2.34E-09	2.20E-10	1.76E-09	1,7	
AL2p-26	3.15E-09	2.01E-10	2.69E-09	1,1	296
AL2-27	1.99E-09	2.74E-10	1.82E-09	1,5	
AL2-28	7.60E-09	4.17E-10	7.91E-09	2,2	
AL2-29	6.38E-09	4.03E-10	6.47E-09	1,3	
AL2p-30	6.50E-09	3.77E-10	5.66E-09	1,2	
AL2p-31	4.03E-09	3.17E-10	3.44E-09	1,0	288
AL2-32	3.60E-08	1.12E-09	3.48E-08	2,8	
AL2p-33	1.03E-08	8.89E-10	8.84E-10	4,5	
AL2p-35	2.84E-08	1.85E-09	2.46E-08	3,6	130
AL2p-36	1.21E-08	4.95E-10	7.38E-09	1,7	240
AL2p-37	2.38E-08	7.79E-10	1.61E-08	2,9	194
AL2p-38	6.23E-10		3.70E-10	4,79	499
AL2-39	6.31E-10		3.46E-10	1,53	590
AL2p-40	6.02E-10		3.70E-10	2,27	547
AL2p-41	7.24E-10		3.52E-10	1,31	534
AL2-42	8.29E-10		3.12E-10	1,91	662

Anticorp	ForteBio Fab K_D huTREM2-Fc (M) monovalent	ForteBio IgG K_D huTREM2-Fc (M) avid	ForteBio Fab K_D cyno TREM2-Fc (M) monovalent	celulă care leagă huT2 BW K_D (nM)	MFI care se leagă la huDC-uri
AL2-43	4.93E-10		3.60E-10	5,01	1035
AL2-44	4.10E-10		2.71E-10	4,18	1467
AL2p-45	1.78E-08		2.09E-08	1,54	318
AL2p-46	1.30E-08		1.61E-08	1,33	187
AL2-47	1.48E-08		1.63E-08	1,09	372
AL2-48	1.12E-08		1.49E-08	1,40	408
AL2-49	1.16E-08		1.41E-08	1,15	413
AL2p-50	2.39E-08		3.61E-08	1,80	235
AL2p-51	2.12E-08		2.72E-08	1,92	195
AL2-52	2.70E-08		2.80E-08	2,42	224
AL2-53	2.11E-08		3.13E-08	1,72	159
AL2p-54	1.39E-08		1.68E-08	2,30	235
AL2p-55	1.85E-08		2.26E-08	2,05	141
AL2p-56	1.87E-08		1.88E-08	2,01	155
AL2-57	1.78E-08		1.76E-08	1,83	152
AL2-59	3.85E-09		3.95E-09		
AL2p-61	3.73E-06		3.84E-09		
AL2p-62	2.11E-08		1.94E-08		
AL2p-58	1.33E-08		1.24E-08	0,51	

În **Tabelul 8,** experimentele pentru clonele AL2p-2 la AL2p-37 au fost efectuate separat de experimentele care caracterizează AL2p-38 la AL2p-57. Legarea la celulele dendritice umane (DC-uri) a fost efectuată pe diferiți donori pentru aceste două seturi de anticorpi și deoarece există o variabilitate mare de la donor la donor în exprimarea

TREM2, valorile MFI nu pot fi comparate direct între donori. P.F.= potrivire slabă; MFI= intensitatea medie a fluorescenței.

Exemplul 3: Anticorpii AL2p cu afinitate maturată prezintă o funcție mult îmbunătățită.

Metode

Capacitatea anticorpilor anti-TREM2 cu lungime întreagă legați de placă de a activa genele umane dependente de TREM2 a fost evaluată utilizând o genă reporter a luciferazei sub controlul unui promotor de NFAT (factor nuclear al celulelor T activate). Linia celulară BW5147.G.1.4, derivată din limfocitele T de limfom de timus de șoarece, a fost infectată cu o proteină de fuziune TREM2 umană /DAP12 și cu virusul Cignal Lenti NFAT-Luciferaza (Qiagen). Pentru a testa anticorpii, anticorpii legați la placă, anti-TREM2 și de izotip martor au fost dizolvați în PBS, placați pe plăci de cultură de țesut la o concentrație de 10 µg/ml și incubați peste noapte la 4°C pentru a le permite anticorpilor să se absoarbă pe placă. După spălarea plăcilor, celulele au fost placate pe anticorpii legați la placă și incubate timp de 4 până la 6 ore la 37°C. Pentru a testa anticorpii în soluție, aceștia au fost adăugați pe plăcile de cultură împreună cu celulele și incubați timp de 4 până la 6 ore la 37°C. Activitatea luciferazei a fost măsurată prin adăugarea reactivului OneGlo (Promega) la fiecare godeu și incubarea timp de 3 minute la temperatura camerei pe un dispozitiv de scuturare a plăcilor. Semnalul luciferazei a fost măsurat folosind un cititor de plăci BioTek.

Capacitatea anticorpilor anti-TREM2 solubili, cu lungime întreagă, de a modifica activitatea liganzilor naturali ai TREM2 uman a fost evaluată, de asemenea, utilizând un test al genei reporter a luciferazei. Celulele au fost incubate timp de 4 până la 6 ore, împreună cu anticorpi anti-TREM2 solubili și izotip martor, pe plăci care au fost pre-acoperite cu fosfatidilserina (lipida a fost dizolvată și titrată în metanol, adăugată la plăci și metanolul a fost lăsat să se evapore peste noapte). Celulele au fost lizate și activitatea luciferazei a fost măsurată prin adăugarea de reactiv OneGlo (Promega) la fiecare godeu și incubarea timp de 3 minute la temperatura camerei pe un dispozitiv de scuturare a plăcilor. Semnalul luciferazei a fost măsurat folosind un cititor de plăci BioTek.

Pentru a se evalua viabilitatea celulelor dendritice umane și a macrofagelor, monocitele umane au fost izolate din sânge integral utilizând cocktail de îmbogățire cu monocite umane RosetteSep (tehnologii Stemcell) și o centrifugare Ficoll conform protocoalelor producătorului. După lizarea celulelor roșii din sânge cu tampon de lizare ACK, monocitele au fost resuspendate în mediu complet (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamină, HEPES, aminoacid neesențial, piruvat de sodiu) cu 100 ng/ml GM- CSF uman (hu-GMCSF) și IL-4 umană (hu-IL-4) pentru a diferenția celulele dendritice timp de 6 zile. Macrofagele au fost diferențiate timp de 5-6 zile în mediu complet (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamină, HEPES, aminoacid neesențial, piruvat de sodiu) cu 100 ng/ml hu-MCSF uman.

Anticorpii anti-TREM2 sau anticorpul martor au fost adăugați într-o placă cu 96 de godeuri și lăsați peste noapte la 4°C. A doua zi, placa a fost spălată de două ori cu PBS. Celulele au fost placate la 25000 celule/godeu și cultivate timp de 2 zile. Celulele au fost apoi cuantificate folosind kitul de viabilitate celulară CellTiter-Glo Luminescent (Promega) conform protocolului producătorului și luminescența a fost determinată ca o măsură a viabilității celulelor.

Rezultate

Pentru a testa dacă afinitatea crescută se corelează cu funcția îmbunătățită, anticorpii anti-TREM2 cu afinitate maturată au fost testați mai întâi în ceea ce privește capacitatea lor de a declanșa semnalizarea TREM2 atunci când sunt adăugați fie solubili, fie legați de placă la celulele BW care exprimă TREM2/Dap 12 uman și reporter NFAT: luciferază. Anticorpul parental AL2p se poate grupa și activa semnalizarea TREM2 atunci când este adăugat la celule solubil într-o soluție sau când este legat de placă. În conformitate cu creșterea afinității lor, variante de anticorpi AL2p cu afinitate maturată au prezentat o capacitate îmbunătățită de a grupa și activa TREM2, atât în formatul legat de placă, cât și în formatul solubil **(Tabelul 9A).** În special în formatul legat de placă, anticorpii maturați ca afinitate au îmbunătățit puternic semnalizarea NFAT:luciferazei în comparație cu clonele umanizate parentale **(Tabelul 9A).**

FIG. 3A și **FIG. 3B** prezintă rezultatele analizei funcționale a anticorpilor maturați ca afinitate AL2p AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-62, AL2p-47 și

anticorpului IgG ca izotip martor. Ca în **Tabelul 10A,** anticorpii au fost testați în ceea ce privește capacitatea lor de a induce semnalizarea TREM2 în celule BW care exprimă NFAT:luciferaza, adăugați fie solubili, fie legați de placă. Anticorpul AL2p-58 este un anticorp maturat ca afinitate derivat din clona AL2p-62, dar care include regiuni cadru ale lanțului ușor din două linii germinale diferite (adică, clone de anticorp anti-TREM2 umanizat parental). În particular, anticorpul AL2p-58 are regiunile cadru ale lanțului ușor 1 și 2 (FR1 și FR2) din linia germinativă AL2p-h77 și are regiunile cadru ale lanțului ușor 3 și 4 (FR3 și FR4) din linia germinală AL2p-h50. Prin contrast, toate cele patru regiuni cadru ale lanțului ușor ale anticorpului AL2p-62 sunt din linia germinală AL2p-h77. Rezultatele arată că anticorpul AL2p-58 are activitate de inducere a semnalizării TREM2 surprinzător de bună, în special în comparație cu anticorpul AL2p-62, în pofida faptului că ambii anticorpi au aceleași CDR-uri variabile, cu excepția CDR-H2 și CDR-L1 **(FIG. 3A** și **FIG. 3B).** Cu toate acestea, diferențele dintre secvențele CDR-H2 și CDR-L1 ale AL2p-58 și AL2p-62 se datorează unor remedieri rapide diferite, care s-au dovedit a nu afecta pozitiv sau negativ afinitatea sau funcția anticorpilor **(Tabelul** 9A). Rezultatele indică, de asemenea, că, în timp ce AL2p-58 are secvența regiunii variabile a lanțului greu sănătos ca AL2p-37, AL2p-58 arată o îmbunătățire neașteptat de mare a proprietăților funcționale în comparație cu AL2-p37.

Rezultatele din **Tabelul 10A** indică, de asemenea, faptul că AL2p-47 prezintă proprietăți funcționale surprinzător de mai bune, precum și o afinitate mai mare pentru TREM2 exprimat de celule, în comparație cu anticorpii AL2p-45, AL2p-55 și AL2p-56, care au toți același domeniu variabil al lanțului ușor și secvențe de domeniu variabil de lanț greu foarte asemănătoare. În special, singura diferență de secvență între AL2p-47 și AL2p-45 este în HVR-H2, unde AL2p-47 are un H la poziția a-16^{-a} și AL2p-45 are un Q **(Tabelul 2B).** Diferențele de secvență dintre AL2-47 și AL2p-55 și AL2p-56 sunt o singură diferență de aminoacid în HVR-H1 **(Tabelul 2A),** o singură diferență de aminoacid în lanțul greu FR1 **(Tabelul 4A),** și o singură diferență de aminoacid în HVR-H2, unde AL2p-47 are un R la poziția a-13^{-a} și ambii AL2p-55 și AL2p-56 au un Q **(Tabelul 2B).** Pe baza acestor rezultate, se pare că combinația de R la poziția a-13^{-a} a secvenței HVR-H2 și H la poziția a-16^{-a} a secvenței HVR-H2 a anticorpului AL2p-47 prezintă un efect surprinzător în comparație cu R la poziția a-13^{-a} singură (cum este cazul pentru AL2-p45) sau H la poziția a-16^{-a} singură (cum este cazul pentru AL2p-55

și AL2p-56), mai ales având în vedere că AL2p-47 are afinitate similară cu proteina TREM2 umană la fel ca și AL2p-45, AL2p-55 și AL2p-56.

FIG. 3C ilustrează capacitatea variantelor de anticorpi cu afinitate maturată legate de placă de a induce semnalizarea TREM2, măsurată prin testul raportor NFAT:luciferază. Rezultatele indică o creștere dramatică (de până la 4 ori) a eficacității anticorpilor cu afinitate maturată în comparație cu anticorpul AL2p umanizat parental corespunzător (h50 sau h77) sau anticorpul IgG1 murin parental (AL2p).

S-a demonstrat că TREM2 afectează supraviețuirea macrofagelor murine primare și a microgliei *in vitro,* cu celule knock-out TREM2 care prezintă o viabilitate redusă (Wang și colab., Cell 2015, 160(6):1061-1071). Pentru a verifica funcționalitatea variantelor de anticorpi AL2p în celulele primare, macrofagele sau celulele dendritice derivate de monocite umane au fost stimulate cu variante de anticorpi AL2p legate de placă și viabilitatea celulelor a fost măsurată 2 zile mai târziu. S-a constatat că anticorpul parental AL2p legat de placă crește viabilitatea într-un mod dependent de doză. Comparativ cu clona parentală, variantele de anticorpi AL2p cu afinitate maturată cresc chiar și mai mult viabilitatea **(Tabelele 9A și 10A).**

Clonele AL2p-23, AL2p-31 și AL2p-37 au fost produse în celule CHO conținând următoarele variante: DG la EG și NG la NQ. Aceste clone păstrează afinitatea clonelor parentale **(Tabelul 9B).**

Tabelul 9A: Analiza funcțională a anticorpilor cu afinitate maturată

Anticorp	**Activarea luciferazei solubile 10nM IgG, FOC**	**Activarea luciferazei legate de placă 33nM IgG, FOC**	**Supraviețuirea huDC-urilor legate de placă IgG, AUC**
AL2p-h50	1,26	6,83	337353
AL2p-h77	1,47	6,77	380527
AL2p-2	1,70	7,36	461171
AL2p-3	129	6,03	363252
AL2p-4	1,45	7,42	495712
AL2p-5	1,27	9,99	709979

Anticorp	Activarea luciferazei solubile 10nM IgG, FOC	Activarea luciferazei legate de placă 33nM IgG, FOC	Supraviețuirea huDC-urilor legate de placă IgG, AUC
AL2p-6	1,20	5,39	546995
AL2p-7	2,35	18,87	n.d.
AL2p-8	2,78	n.d.	1088000
AL2p-9	2,62	15,21	976481
AL2p-10	1,60	4,63	n.d.
AL2p-11	1,71	23,64	n.d.
AL2p-12	1,96	15,80	n.d.
AL2p-13	2,17	16,53	n.d.
AL2p-14	1,79	22,07	n.d.
AL2p-15	1,80	7,54	487849
AL2p-16	2,60	16,87	880480
AL2p-17	2,13	23,83	n.d.
AL2p-18	2,06	8,46	n.d.
AL2p-19	2,06	25,85	n.d.
AL2p-20	2,12	22,45	n.d.
AL2p-21	1,83	13,05	n.d.
AL2p-22	1,75	24,86	n.d.
AL2p-23	2,53	29,75	1108000
AL2p-24	2,12	24,13	n.d.
AL2p-25	2,35	22,28	n.d.
AL2p-26	2,59	25,91	1113000
AL2p-27	2,06	24,39	n.d.
AL2p-28	2,14	9,27	n.d.
AL2p-29	2,17	26,64	1113000
AL2p-30	2,31	15,78	n.d.

Anticorp	Activarea luciferazei solubile 10nM IgG, FOC	Activarea luciferazei legate de placă 33nM IgG, FOC	Supraviețuirea huDC-urilor legate de placă IgG, AUC
AL2p-31	2,83	28,25	1209000
AL2p-32	1,47	4,90	n.d.
AL2p-33	1,72	3,21	n.d.
AL2p-35	2,05	5,15	453094
AL2p-36	2,64	22,70	1143000
AL2p-37	2,16	9,42	679678

Tabelul 9A prezintă o analiză funcțională a unui set de anticorpi AL2p cu afinitate maturată, în comparație cu anticorpii parentali AL2p-h50 și AL2p-h77. În tabel, n.d.= nedeterminat; AUC= aria sub curbă; FOC = multiplicarea față de martor, unde martorul este un izotip de anticorp martor. Clonele AL2p-2 la AL2p-6 sunt variante ale anticorpului parental AL2p-h50 care includ remedieri rapide pentru a elimina un situs de deamidare.

Tabelul 9B: Testarea variantelor HVR pentru anticorpi anti-TREM2

Anticorp	variante VH-HVR2	variante VL-HVR1	celulă care leagă huT2 BW K_D (M)	activarea luciferazei, IgG solubil, EC_{50} (M)
AL2p-h50	niciuna	niciuna	3.7E-01	6.31E-08
AL2p-h77	niciuna	niciuna	3.90E-01	2.01E-08
AL2p-2	DG la GG	niciuna	2.2E-01	2.30E-08
AL2p-3	DG la EG	niciuna	2.3E-09	5.00E-08
AL2p-4	DG la QG	niciuna	2.1E-09	6.62E-08

Anticorp	variante VH-HVR2	variante VL-HVR1	celulă care leagă huT2 BW K_D (M)	activarea luciferazei, IgG solubil, EC_{50} (M)
AL2p-5	niciuna	NG la NR	2.0E-09	3.81E-08
AL2p-6	niciuna	NG la NW	4.2E-09	3.86E-08
AL2p-59	DG la EG	NG la NQ	1.24E-09	1.12E-08
AL2p-60	GG la EG	NG la NQ	1.12E-09	1.03E-08
AL2p-62	DG la EG	NG la NQ	2.63E-09	2.51E-08
AL2p-31	DG la GG	niciuna	1.23E-09	6.92E-09

În **Tabelul 9B,** valorile din casetele gri au fost obținute într-un experiment diferit de celelalte valori ale aceleiași coloane.

Tabelul 10A: Analiza funcțională a anticorpilor AL2p cu afinitate maturată care includ substituții de aminoacizi în poziții susceptibile la deamidare

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

Anticorp	Analiza BW Luc legat de placă 7,3nM IgG, FOC	Analiza BW Luc solubil 7,3nM IgG, FOC	Viabilitate DC (AUC)	Viabilitate Mac (AUC)
AL2p-57	1,41	2,03	505964	-3564

Tabelul 10A prezintă o analiză funcțională a anticorpilor AL2p cu afinitate maturată din a doua rundă de maturare a afinității. Anticorpii au fost testați în ceea ce privește capacitatea lor de a induce semnalizarea TREM2 în celulele BW care exprimă NFAT:luciferaza, adăugați fie solubili, fie legați de placă, precum și capacitatea lor de a crește viabilitatea macrofagelor sau a celulelor dendritice într-un format legat de placă. În **Tabelul 10A,** n.d.= nedeterminat; AUC= aria sub curbă. DC = celule dendritice umane primare; Mac = macrofage umane primare; FOC= multiplicare față de martor.

Tabelul 10B: Analiza funcțională a variantelor de anticorpi AL2p cu afinitate maturată

Anticorp	Activarea luciferazei, IgG solubil, EC_{50} (nM)	Activarea luciferazei, IgG legat de placă, EC_{50} (nM)
AL2p	19,3	n.d.
AL2p-31	1,14	10,1
AL2p-47	104	206
AL2p-58	14	36

Tabelul 10B și **FIG. 4A** și **FIG. 4B** prezintă rezultatele analizei funcționale ale anticorpului parental de șoarece AL2p, a anticorpilor AL2p-31, AL2p-47, AL2p-58 cu afinitate maturată și a unui anticorp martor. Pentru anticorpii AL2p-31 și AL2p-58, anticorpii au fost generați folosind atât o regiune constantă de IgG umană (huFC) cât și o regiune constantă de IgG de șoarece (msFc). Anticorpii au fost testați în ceea ce privește capacitatea lor de a induce semnalizarea TREM2 în celulele BW care exprimă NFAT:luciferaza, adăugați fie solubili, fie legați de placă, precum și capacitatea lor de a crește viabilitatea macrofagelor sau a celulelor dendritice într-un format legat de placă. În **Tabelul 10B,** n.d.= nedeterminat. Rezultatele indică faptul că anticorpii cu afinitate maturată au avut o activitate de inducere a semnalizării TREM2 mai bună și

EC_{50} mai scăzută decât anticorpul parental de șoarece AL2p **(Tabelul 10B** și **FIG. 4A** și **FIG. 4B).**

Tabelul 10C prezintă o comparație a caracteristicilor anticorpilor între anticorpii AL2p-31, AL2p-47 și AL2p-58 cu afinitate maturată și anticorpul parental de șoarece AL2p.

Tabelul 10C: Comparație a anticorpilor cu afinitate maturată cu anticorpul murin parental

Caracteristică	**AL2p**	**AL2p-47**	**AL2p-31**	**AL2p-58**
Linia germinativă	Murin	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; VK4-1/VK2D-29
Fab K_D (nM) la hTREM2 recombinant	$1,12 \times 10^{-7}$	$1,27 \times 10^{-8}$	$3,73 \times 10^{-9}$	$1,33 \times 10^{-8}$
Fab k_{on} (M) la hTREM2 recombinant	$1,94 \times 10^{5}$	$2,67 \times 10^{5}$	$3,35 \times 10^{5}$	$3,26 \times 10^{5}$
Fab k_{off} (M) la hTREM2 recombinant	$3,4 \times 10^{-3}$	$3,40 \times 10^{-3}$	$1,26 \times 10^{-3}$	$4,33 \times 10^{-3}$
Legare la hTREM2 care exprimă linia celulară K_D (nM)	3,04	1,22	0,56	0,51
Test raportor al IgG legat de placă (EC_{50}, nM)	Scăzut	206,3	10,1	36,1
Test raportor al IgG solubil (EC_{50}, nM)	19	104,7	11,4	14,0
Viabilitatea celulelor dendritice	- (1)	+ (2)	++ (3)	++ (3)

Exemplul 4: Analiza PK/PD a anticorpilor AL2p cu afinitate maturată

Metode

Șoareci transgenici TREM2 umani (Tg), precum și martori de tip sălbatic (WT) din același cuib, care exprimă doar TREM2 murin, au fost utilizați într-un studiu PK/PD pentru a testa atât timpul de înjumătățire al diferitelor variante de anticorpi AL2p cu

afinitate maturată în prezență sau absență. a angajării țintei, precum și efectul anticorpului AL2p asupra TREM2 solubil în plasmă a șoarecilor TREM2 Tg.

Șoarecii Tg TREM2 umani au fost injectați intraperitoneal în ziua 0 cu 15 mg/kg de HEK sau CHO produse de variante AL2p AL2p-31-HF ca WT și huIgG1 PSEG, AL2p-23-HF, AL2p-37-HF, AL2p-58-HF, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-47, toate într-o coloană vertebrală huIgG1, precum și huIgG1 martor (n=2-3 șoareci/grup). Șoareci Tg TREM2 uman au fost injectați intraperitoneal în ziua 0 cu 15 mg/kg de HEK sau CHO produse de variante de AL2p AL2p-60 ca PSEG huIgG1, AL2p-47 ca huIgG1, AL2p-58 ca huIgG1, precum și huIgG1 martor (n=2-3 șoareci/grup). Sângele a fost colectat prin puncție a venei cozii la următoarele momente de timp: 4 ore după injectare, zilele 1, 3, 6, 10 și 14. Pentru izolarea plasmei, sângele a fost colectat în tuburi heparinizate și centrifugat la 10.000xg timp de 10 minute la 4° C. Supernatantul de plasmă a fost colectat și depozitat la -80°C.

Nivelurile de anticorpi IgG1 umani din plasmă au fost determinate utilizând un test MSD personalizat (MesoScale Discovery). Pe scurt, plăci multi-array cu 96 de godeuri (MesoScale Discovery) au fost acoperite peste noapte la 4°C cu 50µl sau 1 pg/ml de fragment Fab de capră anti-uman specific pentru IgG (Jackson Immuno Research) la 500 rpm pe un dispozitiv de scuturare pentru plăci Plăcile au fost spălate de trei ori în 150µl tampon de spălare (PBS + 0,05% Tween) și blocate în tampon de legare (PBS + 1% BSA) timp de 1 oră la RT la 500 rpm pe un dispozitiv de scuturare pentru plăci. Plasma a fost diluată în tampon de legare la 1:200 și 1:10.000 și adăugată la plăcile blocate și incubată timp de 1 oră la 37°C. Un martor de huIgG1 a fost utilizat ca standard. Plăcile au fost apoi spălate de trei ori în 150µl tampon de spălare și incubate cu un anticorp secundar conjugat de capră anti-uman sulfo-etichetă (MesoScale Discovery) la 1µg/ml în tampon de legare timp de 1 oră la RT. Plăcile au fost apoi spălate de trei ori în 150µl tampon de legare și la fiecare godeu au fost adăugate 150µl 1× tampon de citire și plăcile au fost fotografiate într-un Sector Imager (MesoScale Discovery). Datele au fost analizate folosind GraphPad Prism.

Pentru ELISA specific pentru TREM2 uman, anticorpul de captură T2KO8F11 a fost placat la 2 µg/ml în PBS peste noapte la 4C (100 µL per godeu în plăci Elisa cu legare ridicată). Plăcile au fost spălate de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 300

µL PBS + 0,05% Triton per godeu. Ca standard, pe plăci, s-au adăugat 156-10.000 pg/ml TREM2-Fc uman (R&D Systems), precum și probe de plasmă diluate în tampon de legare (PBS + 1% BSA). Plăcile care conțin probe și standard au fost incubate timp de 1 oră la RT. Plăcile au fost spălate de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 300 µL PBS + 0,05% Triton per godeu. Anticorpul policlonal TREM2 de capră anti-uman biotinilat (R&D Systems) a fost adăugat la o diluție de 1:2.000 în tampon de legare și incubat timp de 1 oră la RT. Plăcile au fost spălate de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 300 µL PBS + 0,05% Triton per godeu. La plăci s-a adăugat streptavidină-HRP (1:200 în tampon de legare, R&D Systems) și s-au incubat timp de 20-30 minute la RT. Plăcile au fost spălate de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 300 µL PBS + 0,05% Triton per godeu. S-au adăugat 100 µL soluție de substrat TMB și s-au incubat până când s-a developat culoarea. Reacția a fost oprită prin adăugarea a 50 µL de acid sulfuric 2N și placa a fost citită într-un cititor de plăci Synergy H1 la 450 și 630 nm. Datele au fost analizate folosind GraphPad Prism.

Rezultate

Timpul de înjumătățire al variantelor de anticorpi AL2p a fost măsurat la șoarecii Tg TREM2 umani **(Tabelul 11).** După injectarea de variantă de anticorp AL2p, nivelurile de sTREM2 au scăzut semnificativ până la 65% din nivelurile martor și au rămas scăzute timp de cel puțin 6 zile**(Tabelul 11).** Nu este clar ce cauzează această scădere. Ar putea fi cauzată fie de AL2p care blochează eliminarea sTREM2, fie de AL2p care provoacă internalizarea TREM2 după inducerea grupării. Și aceste date sugerează că nivelurile de sTREM2 din plasmă sau CSF pot fi utilizate ca indicatori pentru implicarea țintei periferice sau cerebrale in vivo la pacienți.

Tabelul 11: Parametri măsurați in vivo la șoarecii Tg TREM2 uman pentru variante de anticorpi huIgG1 martor și AL2p cu afinitate maturată

Anticorp	**Timp de înjumătățire estimat (zile)**	**sTREM2 plasmatic ca % din valoarea inițială în ziua 6**
huIgG1 martor	14,6	99,97
AL2p-60 huIgG1 PSEG	1,5	51,75
AL2p-47 huIgG1	2,8	73,37
AL2p-58 huIgG1	4,6	43,70

Exemplul 5: Producerea și testarea variantelor mutante Fc ale anticorpilor agonistici TREM-2

Materiale și metode

Producerea de anticorpi mutanți Fc

Anticorpii mutanți Fc au fost produși recombinant prin transfecția tranzitorie a celulelor HEK și purificarea prin captură de afinitate a Proteinei-A și lustruire prin cromatografie de excludere dimensională (SEC).

Testul BWZ Reporter

În plus față de testele BWZ reporter descrise în Exemplele 2 și 3, testele cu celule reporter pentru mutanții de Fc au fost de asemenea efectuate în co-cultură cu diferite linii celulare care exprimă FcgR, cum ar fi THP-1 sau Raji. În acest caz, testul a fost modificat pentru a include 10^5 fiecare dintre linia celulară reporter, precum și linia care exprimă FcgR, în același volum final de mediu (100 µL per godeu). Cele două tipuri de celule au fost numărate pe un Vi-CELL XR (Beckman Coulter) și amestecate în mediu de celule reporter (DMEM + 10% FBS) imediat înainte de alicotare în plăci cu 96 de godeuri și adăugare de anticorp. Testul a fost efectuat apoi în același mod ca și cel descris anterior (incubare de 6 ore cu anticorp la 37°C, urmată de detectarea luciferazei cu reactivul ONE-GLO (Promega) și un cititor de plăci BioTek).

Testul de depunere a complementului (C3b).

Capacitatea anticorpilor anti-TREM2 de a conduce depunerea complementului a fost măsurată pe o linie de celule HEK stabilă care supraexprimă TREM2 uman și DAP12, precum și pe celule primare (DC-uri derivate din monocite). Celulele care exprimă TREM2 au fost diluate la 10^5 celule per 70 µL în mediu (DMEM+10% FBS pentru HEK, RPMI pentru DC-uri) și 70 µL de celule au fost alicotate per godeu în plăci cu 96 de godeuri cu fund rotund (Falcon #351177). La aceste celule s-au adăugat 10uL de anticorp 10x diluat în același mediu. Celulele + anticorpul au fost incubate la 37°C timp de 30 de minute, apoi s-au adăugat 20 µL de ser uman complement comasat (Innovative Research, IPLA-CSER) per godeu ca sursă de complement și plăcile au fost incubate suplimentar încă 2 ore la 37°C. Apoi, celulele au fost spălate de 2x cu

tampon FACS (PBS + 2% FBS + 1 mM EDTA) și s-au adăugat 100 µL de anticorp anti-C3b-APC diluat 1:50 (Biolegend 846106) per godeu și s-au incubat pe gheață timp de 30 de minute. Celulele au fost apoi spălate de 2x cu tampon FACS și resuspendate în 50 µL/godeu de tampon FACS + 0,25 µL/godeu de iodură de propidiu (Fischer Scientific, BD 556463 înainte de analiza pe un citometru de flux iQue (IntelliCyt).

Producerea de reactivi de detectare a receptorilor Fc-gamma

Reactivii de detectare a FcgR la om și la șoarece au fost proiectați prin fuzionarea domeniului extracelular al fiecărui FcgR cu adăugarea C-terminală a unei etichete AVI/His pentru a facilita biotinilarea și purificarea specifică pentru situs (Boesch și colab., 2014). FcgR-urile AVI-His au fost produse prin transfecția tranzitorie a celulelor HEK și purificate prin captură prin cromatografie de afinitate cu metal imobilizat (IMAC), urmată de cromatografia de excludere dimensională (SEC) pentru lustruire. FcgR-urile purificate au fost biotinilate în conformitate cu condițiile kitului de reacție în masă biotină-protein ligază BirA (Avidity). Reactivii tetramerici FcgR au fost preparați imediat înainte de utilizare prin amestecarea a 1 ug/mL de FcgR cu o 1/4-me raport molar de streptavidină-APC (eBioscience 17-4317-82) în tampon FACS și incubarea timp de 10 minute cu rotație.

Test de legare la receptorul Fc-gamma

Capacitatea anticorpului legat de antigen de a angaja receptorii Fc a fost măsurată pe linia celulară stabilă TREM2/DAP12 care exprimă HEK. Pe scurt, celulele care exprimă TREM2 au fost diluate la 100k celule per 90 µL în mediu (DMEM+10% FBS pentru HEK) și 90uL de celule au fost alicotate per godeu în plăci cu 96 de godeuri cu fund rotund (Falcon). La aceste celule s-au adăugat 10 µL de anticorp diluat 10× în același mediu. Celulele + anticorpul au fost incubate la 37°C timp de 1 oră pentru a opsoniza celulele țintă, apoi celulele au fost spălate de 2x în tampon FACS și s-au adăugat 100 uL de reactiv de detecție FcgR tetrameric din tampon FACS per godeu. Celulele opsonizate au fost incubate cu tetrameri FcgR timp de 1 oră la 4°C, și celulele au fost spălate de 2x cu tampon FACS și resuspendate în tampon FACS înainte de analiza pe un citometru de flux iQue (IntelliCyt).

Rezultate

În exemplul următor, secvența FC1 (IgG1 umană G1m 17,1) a fost utilizată ca Fc de IgG1 uman parental și secvența FC10 a fost utilizată ca Fc de IgG2 uman parental pentru toate modificările ulterioare.

Mutanții de Fc cu autogrupare care induc răspunsuri puternice la complement pot conduce, de asemenea, un răspuns agonist prin inducerea grupării (de exemplu, prin inducerea multimerizării anticorpilor), care poate activa receptorii; totuși, astfel de mutanți pot ținti, de asemenea, sistemul complementului chiar către celulele țintă de la care este provocată activitatea benefică. Prin urmare, combinațiile de mutanți Fc au fost testate în ceea ce privește capacitatea de a reține efectele benefice ale grupării (de exemplu, mutanți care formează hexameri) în timp ce reduc citotoxicitatea dependentă de complement (CDC), de exemplu prin reducerea afinității monomerice pentru C1q.

Combinații de E430G cu mutanți de Fc (de exemplu, K322A, A330S și P331S), care pot reduce activarea complementului; precum și cu alți mutanți de Fc (de exemplu, combinații de L234A, L234F, L235A, L235E și A330L) care reduc legarea la receptorii activatori de Fc-gamma (Armour și colab., 2003; Idusogie și colab., 2001) au fost testate în contextul legării anticorpilor anti-TREM2.

Testul BWZ Reporter

Folosind testul de celule reporter, a fost evaluată capacitatea agonistă a anticorpilor rezultați, precum și capacitatea acestora de a determina activarea complementului prin teste de depunere de CDC și C3b. Variantele E430G de Fc ale unui anticorp anti-TREM2 sporesc puternic activitatea agonistă, chiar și în prezența mutațiilor compensatorii pentru a elimina legarea C1q, cum ar fi P331S (FIG. 1A). Pentru a sonda în continuare aceste rezultate, a fost testată capacitatea anticorpilor anti-TREM2 de a activa TREM2 în prezența unor tipuri de celule care poartă receptori Fc gamma. Gruparea dependentă de receptorul a Fc gamma poate fi un mecanism important pentru activitatea acestor anticorpi in vivo și, ca atare, ar trebui reținut dacă este posibil. Într-un sistem de co-cultură cu celule THP-1 (ATCC® TIB-202™), o linie celulară de leucemie monocitară care exprimă mai mulți receptori de Fc gamma, a fost observată o activitate de semnalizare a TREM2 îmbunătățită de la varianta IgG1 umanizată **(FIG. 1B).** Adăugarea mutației E430G a îmbunătățit și mai mult activitatea,

arătând un posibil efect aditiv sau sinergetic al acestor două mecanisme. Cu toate acestea, adăugarea de mutații compensatorii pentru a elimina complet legarea receptorului la Fc, cum ar fi LALAPS (L234A, L235A, P331S), a eliminat, de asemenea, o mare parte din beneficiul utilizării E430G în acest sistem.

Testul de depunere a complementului (C3b).

Mutantul E430G poate provoca o creștere puternică a depunerilor de C3b și CDC, față de IgG1 parentală. Această creștere ar putea fi ameliorată după adăugarea unor mutații compensatorii, cum ar fi LALAPS **(FIG. 2A).** Diverse combinații de Fc mutante ale K322A, A330S și P331S împreună cu E430G au fost testate în ceea ce privește capacitatea lor de a păstra funcționalitatea agonistă (inclusiv prin mecanisme bazate pe FcgR) reducând în același timp activarea complementului. Includerea de P331S singur cu E430G (PSEG) a fost suficientă pentru a reduce activarea complementului sub nivelul celui indus de IgG1 parentală într-o variantă AL2p cu afinitate maturată **(FIG. 2B),** în timp ce K322A și A330S au avut un efect limitat chiar și în combinație cu P331S.

Test de legare a receptorului de Fc gamma

Variantele mutante de Fc ale conducătorilor AL2p sunt, de asemenea, testate în ceea ce privește capacitatea lor de a angaja receptorii de Fc-gamma. În acest test, celulele care exprimă TREM-2 sunt opsonizate cu anticorpi anti-TREM2 și apoi este utilizată o sondă de FcgR/streptavidină-APC tetramerizată pentru a evalua capacitatea lor de a angaja FcgR-urile. Atât FcgR-urile de șoarece, cât și cele umane sunt testate.

<u>Exemplul 6: Legarea îmbunătățită a anticorpilor TREM2 cu afinitate maturată la celulele BW care exprimă TREM2 uman</u>

Materiale și metode

Test de legare. Legarea celulelor pe bază de FACS a fost efectuată așa cum este descris în Exemplul 2.

Rezultate

S-a efectuat compararea unul față de celălalt a anticorpului AL2p parental himeric ca huIgG1 și a unor variante diferite umanizate și cu afinitate maturată ale

acestuia fie pe huIgG1, fie pe Fc PSEG de huIgG1. AL2p-58 și AL2p-61 prezintă o creștere de 2 până la 3,6 ori a afinității aparente, deși nu există o îmbunătățire mare a afinității de către AL2p-37 și AL2p-47 a TREM2 exprimat în celule, în pofida faptului că ambii anticorpi prezintă o afinitate crescută pentru TREM2 recombinant**(Tabelul 12).**

Tabelul 12: Test de legare pe bază de celule a legării cu afinitate ridicată a variantelor 9F5 cu afinitate maturată

ID anticorp	Izotip Fc	Kd (nM)	Bmax (MFI)
AL2p	huIgG1	1,32	199026
AL2p-58	huIgG1	0,63	196455
AL2p-58	huIgG1 PSEG	0,36	140225
AL2p-37	huIgG1	1,17	216292
AL2p-47	huIgG1	1,20	226371
AL2p-61	huIgG1	0,42	210636

Exemplul 7: Activarea îmbunătățită a semnalizării TREM2 solubil și legat de placă la maturarea afinității AL2p

Materiale și metode

Testul luciferazei-Capacitatea anticorpilor anti-TREM2 cu lungime integrală legați de placă sau a celor solubili de a activa genele dependente de TREM2 uman a fost evaluată utilizând un test reporter a luciferazei așa cum este descris în Exemplul 3.

Rezultate

Capacitatea variantelor AL2p ale anticorpilor de a activa semnalizarea mediată de TREM2 a fost testată într-un sistem heterolog NFAT:luciferază. Celulele BW exprimă himera TREM2 uman/DAP12, precum și o genă reporter NFAT:luciferază care este activată la gruparea TREM2 fie prin liganzi naturali, fie prin anticorpi TREM2. În comparație cu AL2p, care a avut o activitate stimulatoare redusă atunci când a fost legat pe placă, toți descendenții de AL2p cu afinitate maturată, cu excepția AL2p-37, au prezentat o îmbunătățire dramatică a activării semnalului la legarea de placă, de până la 10 ori față de AL2p pentru AL2p-58 huIgG1 PSEG **(Tabelul 13).** O

îmbunătățire similară a fost observată pentru activarea semnalizării de IgG solubilă, în care toți anticorpii cu afinitate maturată testați au activat semnalizarea cu o EC50 redusă și niveluri crescute de semnalizare în comparație cu AL2p.

Tabelul 13: Activarea semnalizării TREM2 în celulele BW care exprimă NFAT:luciferaza

ID anticorp	Izotip Fc	IgG legată de placă, față de martor nestimulat (25nM IgG)	EC50 (nM) IgG Solubil,	Multiplicare pentru IgG solubil față de IgG martor (17nM IgG)
AL2p	huIgG1	1,29	14,59	4,51
AL2p-58	huIgG1	9,88	4,83	9,97
AL2p-58	huIgG1 PSEG	12,91	2,99	12,11
AL2p-37	huIgG1	1,56	9,41	7,63
AL2p-47	huIgG1	3,94	6,50	8,77
AL2p-61	huIgG1	8,97	5,24	10,75

Exemplul 8: Variantele de AL2p blochează producția *in vitro*de sTREM2 de către celulele dendritice umane primare

Materiale și metode

Generarea de celule dendritice umane și tratamentul cu anticorpi TREM2- Monocite umane au fost izolate din sânge integral utilizând un cocktail de îmbogățire cu monocite umane RosetteSep (tehnologii Stemcell) și o centrifugare Ficoll conform protocoalelor producătorului. După lizarea celulelor roșii din sânge cu tampon de lizare ACK, monocitele au fost resuspendate timp de 6 zile în mediu complet (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamină, HEPES, aminoacid neesențial, piruvat de sodiu) cu 100 ng/ml GM- CSF uman (hu-GMCSF) și IL-4 umană (hu-IL-4) pentru a diferenția celulele dendritice.

Toate celulele dendritice suspendate au fost recoltate și testate în ceea ce

privește exprimarea CD11c prin colorarea FACS. Pe scurt, celulele au fost spălate în tampon FACS (PBS + 2% FBS) și incubate la o diluție de 1:5 CD11c-FITC anti-uman sau de izotip martor-FITC (BD Biosciences) pe gheață, timp de 1h. Celulele au fost spălate cu 2 ml tampon FACS, peletizate prin centrifugare și s-au adăugat 250ul tampon FACS și celulele au fost analizate cu un BD FACS Canto. Pentru ambii donori testați, > 90% dintre celule au fost CD1 1c pozitive și astfel s-au diferențiat de celulele dendritice umane.

DC-urile recoltate au fost spălate cu PBS pentru a se îndepărta citokinele, numărate și placate la 100.000 celule/godeu în mediu RPMI complet în plăci cu 96 de godeuri la 50ul. Celulele au fost incubate la 37C timp de o oră pentru a le lăsa să se așeze și pentru a bloca placa cu albumină serică. Apoi, la plăci s-au adăugat 50ul de titrări de anticorpi 2x în RPMI. Celulele au fost incubate timp de 48h.

Supernatantul celular a fost recoltat pentru a măsura sTREM2. La plăci s-au adăugat 3mM PBS + EDTA Plăcile au fost incubate la 37C timp de 5-10 minute, până când celulele ar putea intra în suspensie la pipetare. Celulele au fost transferate pe plăci cu fund în U cu 96 de godeuri, peletizate prin centrifugare și resuspendate în 45 ul de tampon FACS și analizate pe iQE. Numerele relative de celule au fost măsurate prin numărarea numărului de celule dintr-un volum fix de tampon FACS. Datele au fost analizate folosind Microsoft Excel și GraphPad Prism.

Testul TREM2 MSD -S-a dezvoltat un test MSD specific pentru TREM2 uman. Anticorpul de captură anti-TREM2 T2K0811 a fost placat la 1 µg/ml în PBS peste noapte la 4C (25 µL per godeu în plăci MSD cu un singur spot, Meso Scale Discovery). Plăcile au fost spălate de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 150 µL PBS + 0,05% Triton per godeu. Ca standard, la plăci s-au adăugat 100-0,02 ng/ml TREM2 uman - Fc (R&D Systems), precum și supernatant celular diluat în tampon de legare (PBS + 1% BSA), totul la 50 ul per godeu. Plăcile care conțin probe și standard au fost incubate timp de 1 oră la RT. Plăcile au fost spălate de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 150 µL PBS + 0,05% Triton per godeu. S-a adăugat anticorp policlonal de capră anti-uman TREM2 biotinilat (R&D Systems) la o diluție 1:2.000 în tampon de legare și s-a incubat timp de 1 oră la RT. Plăcile s-a spălat de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 150 µL PBS + 0,05% Triton per godeu. La plăci s-au adăugat 25µl de streptavidină

conjugată cu sulfo-tag (0,2 µg/ml în tampon de legare, MesoScale Discovery) și s-au incubat timp de 20 de minute la RT. Plăcile s-au spălat de trei ori cu un dispozitiv de spălat plăci și 150 µL PBS + 0,05% Triton per godeu. La fiecare godeu s-au adăugat 150µl de 1× tampon de citire (MesoScale Discovery) și plăcile au fost citite pe un Sector Imager (MesoScale Discovery). Datele au fost analizate în Excel și Graph Pad Prism. S-a testat dacă anticorpii de linie AL2p interferează cu testul, prin doparea testului MSD cu diferite concentrații de variante AL2p de anticorpi. Aceasta nu a avut niciun efect asupra nivelurilor măsurate ale semnalului, ceea ce sugerează că nu există nicio interferență de testare cu variantele AL2p ale anticorpilor.

Rezultate

TREM2 este produs ca un receptor de suprafață celulară care poate fi clivat pentru a elibera domeniul extracelular. O mutație rară a TREM2 la om (H157Y) determină creșterea producției de sTREM2 și crește riscul de dezvoltare a bolii Alzheimer cu debut tardiv (Thornton și colab, EMBO Mol Med 2017, 9(10): 1366-78).

Pentru a se testa dacă anticorpii TREM2 blochează eliminarea receptorului, s-a măsurat prin ELISA sTREM2 secretat în mediul de celulele dendritice umane primare pe parcursul a 48 de ore. Au fost testate celule dendritice derivate din monocite de la doi donori de sânge umani, donorul 534 și 535. Concentrația medie de sTREM2 pentru donorul 534 a fost de 97,0 ng/ml și pentru donorul 535 de 72,5 ng/ml. La adăugarea anticorpilor TREM2, secreția de sTREM2 a scăzut odată cu creșterea concentrațiilor de anticorpi (**FIG.5A** și **FIG.5B**). Cel mai slab efect a fost observat pentru anticorpul parental AL2p ca himeră huIgG1, deși a redus semnificativ nivelul de sTREM2 la concentrații mai ridicate de anticorpi pentru ambii donori. Varianta umanizată, cu afinitate maturată, AL20-58, fie ca huIgG1 WT, fie ca PSEG, a prezentat cea mai puternică scădere la cea mai scăzută concentrație de anticorp. Rezultatele au fost similare pentru cei doi donori.

Pentru a se testa dacă reducerea în sTREM2 s-a datorat morții celulare și, prin urmare, reducerii numărului de celule, densitatea celulelor după incubarea anticorpilor a fost măsurată folosind analiza iQE FACS. Nu a existat nicio modificare a numărului de celule la tratamentul celulelor dendritice cu anticorpi TREM2 la niciunul dintre cei doi donori (**FIG.6A** și **FIG.6B**).

Exemplul 9: Anticorpii agoniști de TREM2 cresc viabilitatea macrofagelor umane primare și a celulelor dendritice

Metode

Monocite umane de la trei donatori diferiți au fost izolate din sânge integral utilizând un cocktail de îmbogățire cu monocite umane RosetteSep (tehnologii Stemcell) și o centrifugare Ficoll conform protocoalelor producătorului. După lizarea celulelor roșii din sânge cu tampon de lizare ACK, monocitele au fost resuspendate în mediu complet (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamină, HEPES, aminoacid neesențial, piruvat de sodiu). Pentru diferențierea celulelor dendritice, la cultura de monocite s-au adăugat, timp de șase zile, 100 ng/ml GM-CSF uman (hu-GMCSF) și IL-4 uman (hu-IL-4). Pentru diferențierea macrofagelor, s-au folosit în schimb 100 ng/ml M-CSF uman (huM-CSF).

Pentru anticorpii legați la placă, cu o zi înainte, într-o placă cu 96 de godeuri s-au adăugat 10 µg/ml anticorpi anti-TREM2 sau martor și s-au lăsat peste noapte la 4°C. A doua zi, placa a fost spălată de două ori cu PBS. Celulele au fost placate la 25000 celule/godeu fără citokine suplimentare pentru Dc-uri și macrofage umane și cultivate timp de 2 zile. Pentru condițiile anticorpilor solubili, anticorpii au fost adăugați în mediu atunci când sunt placate celulele. Viabilitatea celulară a fost cuantificată folosind kitul de viabilitate celulară CellTiter-Glo Luminescent (Promega) conform protocolului producătorului și luminescența a fost măsurată folosind un cititor de plăci Biotek Synergy H1. Datele au fost analizate folosind Microsoft Excel și GraphPad Prism.

Rezultate

Atât anticorpul parental AL2p, cât și descendenții săi cu afinitate maturată au fost testați în ceea ce privește capacitatea lor de a promova supraviețuirea celulelor dendritice umane primare și a macrofagelor. Celulele au fost adăugate pe plăci care conțin o titrare de anticorpi legați la placă, incubate timp de 48 de ore și viabilitatea a fost evaluată prin măsurarea conținutului de ATP al celulelor folosind CellTiterGlo (Promega).

În comparație cu izotipul de anticorp martor, stimularea celulelor cu anticorpi TREM2 a crescut viabilitatea atât a macrofagelor umane primare, cât și a celulelor dendritice într-o manieră dependentă de doză (**FIG. 8A** și **FIG. 8B**). În comparație cu anticorpul parental AL2p, toate variantele cu afinitate maturizată au prezentat o creștere de câteva sute de ori a eficacității, așa cum este evidențiată de activitatea redusă la jumătate din maxim (vezi valorile EC50 în **Tabelul 14** (valorile EC50 (nM) pentru diferiți anticorpi TREM2 în promovarea viabilității macrofagelor umane primare sau a celulelor dendritice de la trei donatori diferiți (D558-560). P.F. denotă o potrivire slabă a curbei. Toți anticorpii au fost testați ca huIgG1, fiind testat de asemenea și AL1p-58 ca huIgG1 PSEG.)). Anticorpul parental AL2p prezintă o creștere dependentă de doză a viabilității, deși, versiunile cu afinitate maturată ale anticorpului, în special AL2p-58 (atât ca huIgG1, cât și huIgG1 PSEG), AL2p-47 și AL2p-60, prezintă un EC50 de câteva sute de ori mai mic, sugerând o putere mult mai mare. AL2p-37 a mai prezentat totuși o EC50 redusă în comparație cu IgG parentală, dar are o putere mai mică decât ceilalți anticorpi.

În plus, capacitatea anticorpului AL2p-58 de a crește viabilitatea în format solubil a fost evaluată într-un test similar, dar anticorpul a fost adăugat în mediu atunci când au fost placate celulele. În comparație cu izotipul anticorpului martor, AL2p-58 a fost capabil să crească viabilitatea atât a macrofagelor umane primare, cât și a celulelor dendritice (**FIG.8C-8F**). Aceste rezultate sugerează că anticorpul AL2p-58 va fi activ funcțional *in vivo.*

Tabelul 14

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

Exemplul 10: Variantele AL2p reduc nivelurile plasmatice ale nivelurilor sTREM2 *in vivo*

Metode

Proceduri in vivo - Șoareci umani TREM2 BAC Tg au fost găzduiți în grup în cuști de policarbonat și aclimatizați timp de cel puțin 5 zile înainte de începerea studiilor. Animalele au fost menținute într-un ciclu lumină/întuneric de 12 ore cu temperatura camerei menținută la 22±2°C și aproximativ 50% umiditate și au primit hrană și apă *ad libitum.* Pentru experimentele I-III animalele au fost injectate I.P. sau I.V. cu AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG, AL2p-61 huIgG1 PSEG sau huIgG1 martor în ziua 0 și s-a colectat sânge pentru plasmă în tuburi heparinizate cu 2-4 zile înainte de inițierea studiului și în zilele 0 (4 ore după injecții), 1, 3, 6, 10 și 14. Pentru Experimentul IV, fie AL2p msIgG1, T-21-9 msIgG1, fie msIgG1 martor s-au injectat la 20 mg/kg I.P. în ziua 0 și plasma a fost colectată în zilele 0 (4 ore după injectare), 2, 5, 8 și 14. Plasma a fost izolată prin rotirea probelor de sânge timp de 5 minute la 5.000 rpm apoi colectarea supernatantului. Au fost efectuate în total patru experimente in vivo: experimentul I: n=3 animale/grup; experimentul II: n=10 animale/grup; experimentul III: n=4 animale/grup; experimentul IV: n=4 animale/grup.

Test MSD TREM2 uman - sTREM2 plasmatic a fost măsurat prin MSD așa cum este prezentat în Exemplul 8.

Rezultate

Variantele cu afinitate maturată ale AL2p au fost testate în ceea ce privește capacitatea lor de a reduce nivelurile sTREM2, pe baza experimentelor in vitro prezentate în Exemplul 8 care sugerează că anticorpii AL2p blochează eliminarea TREM2 fie direct prin blocarea legării ADAM sheddazei, fie indirect prin inducerea activării semnalului TREM2 și endocitoză. Șoareci BAC Tg care exprimă TREM2 uman au fost injectați cu 15 mg/kg IgG în ziua 0 și nivelurile sTREM2 au fost monitorizate pe parcursul a 14 zile și normalizate la valoarea inițială pre-tratament. **Tabelul 15** subliniază reducerea % a sTREM2 în plasmă observată după tratamentul cu diferite variante de AL2p și FIG.7A-C prezintă grafice care ilustrează reducerea sTREM2 după

tratamentul șoarecilor BAC Tg umani cu versiuni de AL2p cu afinitate maturată. În schimb, AL2p parental nu a avut un efect semnificativ asupra nivelurilor plasmatice de sTREM2 (**FIG.7D**), în timp ce un alt anticorp TREM2 care leagă domeniul Ig al proteinei (T21-9) determină o creștere de câteva ori a sTREM2 plasmatic, probabil pentru că stabilizează proteina. Toate variantele au indus reducerea sTREM2 timp de câteva zile după tratament. AL2p-58 huIgG1 PSEG a indus cea mai puternică și mai îndelungată reglare descendentă a sTREM2. Aceste date sugerează că sTREM2 atât în plasmă, cât și în CSF poate fi utilizat ca marker pentru implicarea țintei in vivo la pacienții umani.

Tabelul 15: Reducerea sTREM2 plasmatică după tratamentul cu anticorpi variantă AL2p

Anticorp	**huIgG1**	**Expt. #**	**4h, ziua 0**	**Ziua 1**	**Ziua 3**	**Ziua 6**	**Ziua 10**	**Ziua 14**
AL2p-47	**WT**	I	102,9	88,3	74,6*	73,4**	87,7**	82,3
		III	89,7	92,9	83,6*	91,5**	111,5	133,0
AL2p-47	**ASPSEG**	III	103,1	107,5	93,5	97,5*	127,7	150,8
AL2p-58	**WT**	I	86,3	62,3****	45,0****	43,7****	67,7****	93,2
		II		85,0*	56,7****	54,0****	94,8	100,9
		III	98,5	85,8*	58,0****	59,4****	79,9****	131,9
AL2p-58	**PSEG**	II		62,8****	46,2****	46,2****	90,2*	113,2
AL2p-61	**PSEG**	I	74,2	57,8****	47,4****	51,8****	98,2	88,2

Este redat % sTREM2 găsit în plasma șoarecilor BAC Tg TREM2 uman tratați cu diferite variante de anticorp TREM2 fie ca huIgG1 WT fie huIgG1 PSEG fie huIgG1 ASPSEG. Steluțele indică valori care sunt semnificativ mai mici în comparație cu șoarecii martor injectați cu huIgG1 (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001) folosind ANOVA bidirecțională și testul post-hoc pentru comparații pe perechi.

Exemplul 11: variante de AL2p*in vivo*

Metode

Șoareci C57BL/6 (WT) sau Bac-TG-hTREM2 cu vârsta de 8 săptămâni au fost injectați i.p. cu 3 ml de tioglicolat 3%. După 3 zile, când cavitatea peritoneală a fost îmbogățită cu macrofage peritoneale ($CD11b^+F4/80^+$ exprimând TREM2, șoarecii au fost injectați cu huIgG1 sau anticorpi AL2p-58 huIgG1 sau AL2p-58 huIgG1 specifici pentru TREM2 (40 mg/kg). Celulele peritoneale au fost recuperate după o oră și lizate imediat în tampon de lizare (n-dodecil-b-maltozidă 1%, 50 Mm Tris-HCl (pH 8,0), 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1,5 mM $MgCl_2$, 10% glicerol, plus inhibitori de protează și fosfatază), divizat după lizare și imunoprecipitat cu TREM2 anti-h/m de șobolan (RD, clona 237920) sau izotip martor. Proteinele precipitate au fost fracționate prin SDS-PAGE (condiții nereducătoare), transferate pe membrane de nitroceluloză și sondate cu anticorp anti-fosfotirozină (Millipore, 4G10). Pentru a confirma că fiecare lizat de celule utilizat pentru imunoprecipitările TREM2 a conținut o cantitate egală de proteine, o cantitate egală de lizate au fost colectate înainte de imunoprecipitare și fracționate prin SDS-PAGE (condiții reducătoare). Imunobloturile au fost sondate cu anticorpi direcționați împotriva TREM2 uman (R&D #AF1828).

Rezultate

Legarea ligandului TREM2 induce gruparea receptorilor, care declanșează fosforilarea proteinei sale adaptoare Dap 12 și o cascadă de semnalizare intracelulară. Pentru a testa dacă variante ale anticorpilor AL2p induc activarea *in vivo,* a semnalului de TREM2 șoareci WT sau TREM2 uman care exprimă Bac-Tg au fost tratați cu tioglicolat pentru a recruta macrofage în peritoneu. După trei zile, șoarecii au fost injectați cu anticorpi anti-TREM2 sau huIgG1 martor și, ulterior, macrofagele peritoneale au fost recoltate, lizate și fosforilarea Dap 12 asociată cu TREM2 a fost sondată ca măsură a activării semnalizării TREM2.

Tratamentul șoarecilor Bac-Tg cu AL2p-58 huIgG1 sau AL2p huIgG1 PSEG a provocat o creștere puternică a fosforilării Dap 12 în comparație cu huIgG1 martor (**FIG. 9**). În contrast, anticorpii TREM2 nu au arătat niciun efect asupra Dap 12 la șoarecii WT, deoarece acești anticorpi nu sunt reactivi încrucișați murin. Aceste rezultate demonstrează că anticorpii AL2p-58 se pot grupa și activa receptorul TREM2 *in vivo.*

Exemplul 12: Reactivitatea nespecifică a variantelor de AL2p

Metode

S-a efectuat un test bazat pe FACS pentru a se măsura reactivitatea polispecifică (PSR) așa cum este descris în Xu și colab., Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 663-70.

Rezultate

În timp ce versiunile parentale umanizate ale AL2p (AL2p-h50, AL2p-h77) au fost PSR scăzute, ceea ce indică faptul că nu se leagă nespecific de ținte non-TREM2, la creșterea afinității pentru TREM2 prin maturarea afinității, variantele de anticorpi AL2p au prezentat valori crescute ale PSR (**Tabelul 16**). PSR se corelează pozitiv cu afinitatea și legarea nespecifică mai ridicată, ceea ce poate avea ca rezultat o eliminare mai rapidă a anticorpilor circulanți din organism și, prin urmare, un timp de înjumătățire mai scurt. Rezultatele din **Tabelul 16**, când sunt combinate cu cele din **Tabelele 9A-9C**, **10A-10C**, **11**, **13** și **14** indică faptul că variantele de anticorpi AL2p cu PSR ridicat au un timp de înjumătățire prea scurt, și variantele de anticorpi AL2p cu PSR scăzut nu prezintă o funcționalitate suficientă. Cu toate acestea, variantele de anticorpi AL2p cu PSR mediu prezintă atât o legare nespecifică scăzută, cât și o funcționalitate mai bună decât variantele de anticorpi AL2p cu PSR scăzut (**Tabelele 9A-9C**, **10A-10C**, **13** și **14**).

Tabelul 16: Rezumatul reactivității PSR a variantelor de anticorpi AL2p

Anticorp	Valoare PSR	Interval PSR
AL2p-h50	0,01	Scăzut
AL2p-h77	0,09	Scăzut
AL2p-2	0,10	Scăzut
AL2p-3	0,05	Scăzut
AL2p-4	0,10	Scăzut
AL2p-5	0,15	Scăzut
AL2p-6	0,10	Scăzut
AL2p-7	0,74	Ridicat

Anticorp	Valoare PSR	Interval PSR
AL2p-8	0,82	Ridicat
AL2p-9	0,80	Ridicat
AL2p-10	0,14	Scăzut
AL2p-11	0,68	Ridicat
AL2p-12	0,57	Mediu
AL2p-13	0,71	Ridicat
AL2p-14	0,80	Ridicat
AL2p-15	0,34	Mediu
AL2p-16	0,84	Ridicat
AL2p-17	0,77	Ridicat
AL2p-18	0,72	Ridicat
AL2p-19	0,84	Ridicat
AL2p-20	0,74	Ridicat
AL2p-21	0,75	Ridicat
AL2p-22	0,88	Ridicat
AL2p-23	0,70	Ridicat
AL2p-24	0,85	Ridicat
AL2p-25	0,80	Ridicat
AL2p-26	0,80	Ridicat
AL2p-27	0,87	Ridicat
AL2p-28	0,52	Mediu
AL2p-29	0,72	Ridicat
AL2p-30	0,70	Ridicat
AL2p-31	0,85	Ridicat
AL2p-32	0,10	Scăzut
AL2p-33	0,05	Scăzut
AL2p-35	0,10	Scăzut

Anticorp	Valoare PSR	Interval PSR
AL2p-36	0,82	Ridicat
AL2p-37	0,15	Scăzut
AL2p-38	0,73	Ridicat
AL2p-39	0,66	Ridicat
AL2p-40	0,69	Ridicat
AL2p-41	0,77	Ridicat
AL2p-42	0,76	Ridicat
AL2p-43	0,70	Ridicat
AL2p-44	0,67	Ridicat
AL2p-45	0,33	Mediu
AL2p-46	0,44	Mediu
AL2p-47	0,48	Mediu
AL2p-48	0,55	Mediu
AL2p-49	0,54	Mediu
AL2p-50	0,16	Scăzut
AL2p-51	0,20	Scăzut
AL2p-52	0,14	Scăzut
AL2p-53	0,22	Scăzut
AL2p-54	0,38	Mediu
AL2p-55	0,37	Mediu
AL2p-56	0,37	Mediu
AL2p-57	0,42	Mediu
AL2p-59	n.d.	
AL2p-61	0,74	Ridicat
AL2p-62	0,19	Scăzut
AL2p-58	0,59	Mediu