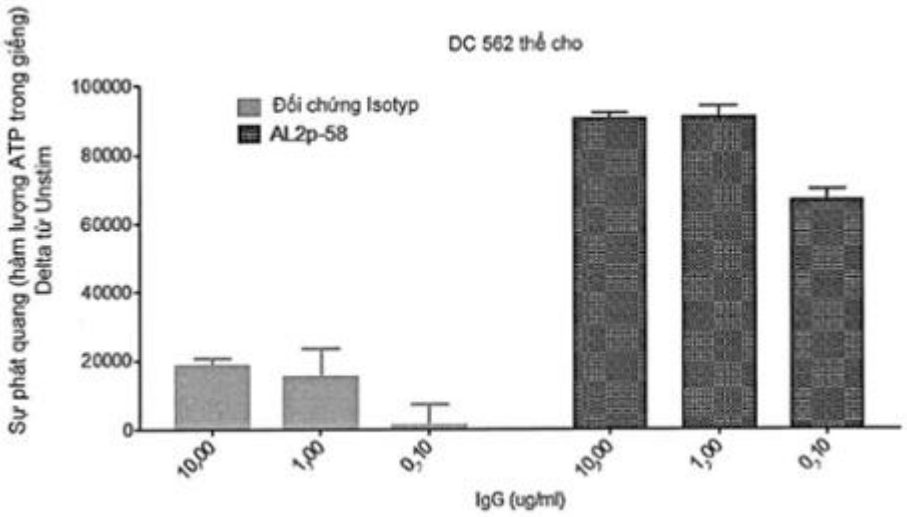
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(11) **1-0038755**
(51)[7] **C07K 16/28**; A61K 39/395
(13) **B**

(21) 1-2019-06070
(22) 02/08/2018
(86) PCT/US2018/045068 02/08/2018
(87) WO 2019/028292 07/02/2019
(30) 62/541,019 03/08/2017 US; 62/636,095 27/02/2018 US
(45) 26/02/2024 431
(43) 25/08/2020 389
(73) ALECTOR LLC (US)
131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South San Francisco, CA 94080, United States of America
(72) SCHWABE, Tina (DE); BROWN, Eric (US); KONG, Philip (US); TASSI, Ilaria (IT); LEE, Seung-Joo (KR); ROSENTHAL, Arnon (US); PEJCHAL, Robert (US); NIELSON, Nels P. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI THỤ THỂ KHỞI ĐỘNG BIỂU HIỆN TRÊN TẾ BÀO TỦY 2 (TREM2) VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập chung đến dược phẩm chứa kháng thể, ví dụ, kháng thể đơn dòng, kháng thể khảm, kháng thể được làm tương thích với người, mảnh kháng thể, v.v., liên kết đặc hiệu với protein TREM2, ví dụ, TREM2 của động vật có vú hoặc TREM2 của người, và được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể cần điều trị.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng TREM2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể khởi động biểu hiện trên tế bào tủy-2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells-2 - TREM2) là thụ thể giống globulin miễn dịch được biểu hiện, ví dụ, trên các tế bào dòng tủy.

Hoạt tính của TREM2 có liên quan đến các bệnh, rối loạn, và tình trạng bệnh lý, như bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương (frontotemporal dementia - FTD), bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, tổn thương não do đột quỵ/thiếu máu não cục bộ, bệnh đa xơ cứng, và bệnh Nasu-Hakola (Neumann, H và đồng tác giả, (2007) J Neuroimmunol 184: 92-99; Takahashi, K và đồng tác giả, (2005) J Exp Med 201: 647-657; Takahashi, K và đồng tác giả, (2007) PLoS Med 4: e124; và Hsieh, CL và đồng tác giả, (2009) J Neurochem 109: 1144-1156; Malm, TM et al, *Neurotherapeutics*. 2014 Nov 18; Paloneva, J và đồng tác giả, (2002) Am J Hum Genet 71: 656-662; và Paloneva, J và đồng tác giả, (2003) J Exp Med 198: 669-675; Guerreiro, RJ và đồng tác giả, (2013) JAMA Neurol 70: 78-84; Guerreiro, RJ và đồng tác giả, (2012) Arch Neurol: 1-7; Guerreiro, R và đồng tác giả, (2013) N Engl J Med 368: 117-127; Jonsson, T và đồng tác giả, (2013) N Engl J Med 368: 107-116; và Neumann, H và đồng tác giả, (2013) N Engl J Med 368: 182-184; và Wang Y, Cell. 2015;160(6):1061-71).

Do đó, cần có kháng thể kháng TREM2 trị liệu để điều trị bệnh, rối loạn, và tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính TREM2 giảm.

Tất cả các tài liệu tham khảo được viện dẫn ở đây, bao gồm các đơn và công bố patent, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chung chế phẩm chứa kháng thể, ví dụ, kháng thể đơn dòng, kháng thể khảm, kháng thể được làm tương thích với người, mảnh kháng thể, v.v., liên kết đặc hiệu với protein TREM2, ví dụ, TREM2 của động vật có vú (ví dụ, động vật có

vú không phải là người bất kỳ) hoặc TREM2 của người, và đề xuất phương pháp sử dụng các chế phẩm này.

Các khía cạnh nhất định theo sáng chế dựa vào, ít nhất một phần, sự xác định kháng thể kháng TREM2 có ái lực và đặc điểm chức năng được cải thiện. Bất ngờ là, đặc điểm chức năng của kháng thể kháng TREM2 không thể dự đoán được từ sự tăng ái lực. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với cả TREM2 của người lẫn khỉ đuôi dài cynomolgus với ái lực cao hơn ít nhất khoảng 1 lần so với kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56 (ví dụ, kháng thể AL2p-h50); kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103 (ví dụ, kháng thể AL2p-h77); và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120 (ví dụ, kháng thể AL2). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với tế bào miễn dịch sơ cấp của người với ái lực cao hơn ít nhất khoảng 10 lần so với ái lực của kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế kết cụm và hoạt hóa sự dẫn truyền tín hiệu TREM2 với lượng lớn hơn ít nhất khoảng 1 lần so với lượng của kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa

trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng mức sống sót tế bào miễn dịch *in vitro* đến mức lớn hơn so với kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cũng có thể có chu kỳ bán rã *in vivo* cải thiện. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cũng có thể làm giảm mức huyết tương của TREM2 hòa tan *in vivo*. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cũng có thể làm giảm TREM2 hòa tan. Theo một số phương án, TREM2 hòa tan giảm khoảng 10, 20, 30, 40, 50 hoặc 60%.

Do đó, theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm: HVR-H1 chứa trình tự có Công thức I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, trong đó X_1 là S hoặc W, X_2 là S, L, hoặc R, và X_3 là S, D, H, Q, hoặc E (SEQ ID NO: 121); HVR-H2 chứa trình tự có Công thức II: $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$, trong đó X_1 là D, G, E, Q, hoặc V, X_2 là D hoặc Q, X_3 là Q, R, H, W, Y, hoặc G, X_4 là F, R, hoặc W, và X_5 là Q, R, K, hoặc H (SEQ ID NO: 122); và HVR-H3 chứa trình tự có Công thức III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, trong đó X_1 là Q hoặc K, X_2 là E, S, hoặc A, và X_3 là M hoặc H (SEQ ID NO: 123), và trong đó kháng thể này không phải là kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2 chứa trình tự RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), và HVR-H3 chứa trình tự ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126). Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm: HVR-L1 chứa trình tự có Công thức IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, trong đó X_1 là S hoặc T, X_2 là Q, R, hoặc S, X_3 là V hoặc I, và X_4 là G, R, W, Q, hoặc A (SEQ ID NO: 127); HVR-L2 chứa trình tự có Công thức V: $KVSNRX_1S$, trong đó X_1 là F, R, V, hoặc K (SEQ ID NO: 128); và HVR-L3 chứa trình tự có Công thức V:

SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), và trong đó kháng thể này không phải là kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm: HVR-H1 chứa trình tự có Công thức I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, trong đó X_1 là S hoặc W, X_2 là S, L, hoặc R, và X_3 là S, D, H, Q, hoặc E (SEQ ID NO: 121); HVR-H2 chứa trình tự có Công thức II: $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$, trong đó X_1 là D, G, E, Q, hoặc V, X_2 là D hoặc Q, X_3 là Q, R, H, W, Y, hoặc G, X_4 là F, R, hoặc W, và X_5 là Q, R, K, hoặc H (SEQ ID NO: 122); và HVR-H3 chứa trình tự có Công thức III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, trong đó X_1 là Q hoặc K, X_2 là E, S, hoặc A, và X_3 là M hoặc H (SEQ ID NO: 123), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm: HVR-L1 chứa trình tự có Công thức IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, trong đó X_1 là S hoặc T, X_2 là Q, R, hoặc S, X_3 là V hoặc I, và X_4 là G, R, W, Q, hoặc A (SEQ ID NO: 127); HVR-L2 chứa trình tự có Công thức V: $KVSNRX_1S$, trong đó X_1 là F, R, V, hoặc K (SEQ ID NO: 128); và HVR-L3 chứa trình tự: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), và trong đó kháng thể này không phải là kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2 chứa trình tự RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), và HVR-H3 chứa trình tự ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự là KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm: HVR-H1 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 132 và 136; HVR-H2 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 133, 135, 137, và 141; và HVR-H3 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 126 và 138; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm: HVR-L1 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm 130, 139, 142, và 144; HVR-L2 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No:

131, 134, và 140; và HVR-L3 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 129. Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm: HVR-H1 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID No: 132; HVR-H2 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 133, 135, và 141; và HVR-H3 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID No: 126; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm: HVR-L1 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm 130, 142, và 144; HVR-L2 chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 131 và 134; và HVR-L3 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 129.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong các Bảng 2A đến 2C). Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong các Bảng 3A đến 3C). Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể

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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong các Bảng 2A đến 2C); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong các Bảng 3A đến 3C). Khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3, trong đó kháng thể này bao gồm HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong các Bảng 2A đến 2C và 3A đến 3C).

Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm một, hai, ba hoặc bốn vùng khung hoạt động được chọn từ VH FR1, VH FR2, VH FR3, và VH FR4, trong đó: FR1 của VH chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 9-11, FR2 của VH chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự

được nêu trong SEQ ID No: 12 và 13, FR3 của VH chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 14 và 15, và FR4 của VH chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 16; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm một, hai, ba hoặc bốn vùng khung hoạt động được chọn từ VL FR1, VL FR2, VL FR3, và VL FR4, trong đó: FR1 của VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 17-20, FR2 của VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 21 và 22, FR3 của VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 23 và 24, và FR4 của VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự được nêu trong SEQ ID No: 25 và 26. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 27-71 và 91; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 92-113 và 118. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong Bảng 6A); và/hoặc kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong Bảng 7A). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên: (a) HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID

NO: 133), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (b) HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (c) HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (d) HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (e) HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (f) HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); hoặc (g) HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144),

HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất

kỳ trong số các phương án nêu trên, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm Kabat CDR; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm Kabat CDR. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ

ID NO: 129).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm Kabat CDR; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm Kabat CDR. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SDWMN (SEQ ID NO: 196), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRVS (SEQ ID NO: 140); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SDWMN (SEQ ID NO: 196), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1 chứa trình tự RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRVS (SEQ ID NO: 140); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm Kabat CDR; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm Kabat CDR. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); và Kabat CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2,

trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm Kabat CDR; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm Kabat CDR. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự là SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm Kabat CDR; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm Kabat CDR. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm CDR-H1 chứa trình tự SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2 chứa trình tự RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141); và CDR-H3 chứa trình tự LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm CDR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), CDR-L2 chứa trình tự KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); và CDR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 27-71 và 91; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi

nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 92-113 và 118. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong Bảng 6A); và/hoặc kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể 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, hoặc AL2p-62 (như được thể hiện trong Bảng 7A). Theo một số phương án: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53, và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97; (b) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104; (c) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108; (d) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110; (e) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 71; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 111; (f) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112; hoặc (g) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm

bao gồm SEQ ID NO: 146-156. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 146. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 147. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 148. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 149. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 150. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 151. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 152. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 153. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 154. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 155. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 156. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 198-213; và/hoặc chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 214-218. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 198 và 199; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 200 và 201; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 202 và 203; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 215. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 204 và 205; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 215. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 206 và 207; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 216. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 208 và 209; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 218. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 210 và 211; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 218. Theo một số phương án, kháng thể bao

gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 212 và 213; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 217.

Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53, và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 71; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 11. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 27, 56 và 72-90; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 92, 104, và 114-117. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể 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, hoặc AL2p-h90 (như được thể hiện trong Bảng 6A); và/hoặc kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể 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, hoặc AL2p-h90 (như được thể hiện trong Bảng 7A).

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2,

trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 198-213; và/hoặc chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 214-218. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 198 và 199; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 200 và 201; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 202 và 203; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 215. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 204 và 205; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 215. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 206 và 207; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 216. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 208 và 209; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 218. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 210 và 211; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 218. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 212 và 213; và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 217.

Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể thuộc lớp IgG, lớp IgM, hoặc lớp IgA. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể thuộc lớp IgG và có isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể bao gồm một hoặc nhiều thay thế axit amin trong vùng Fc ở vị trí gốc được chọn từ nhóm bao gồm: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, và tổ hợp bất kỳ của chúng, trong đó việc đánh số các gốc tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên: (a)

vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (b) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (c) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (d) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (e) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (f) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (g) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (h) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (i) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở vị trí C127S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (j) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E345R, E430G và S440Y, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; hoặc (k) vùng Fc chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 146-156. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A, trong đó việc đánh số vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 146. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 147. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 148. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 149. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 150. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 151. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 152. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 153. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu

trong SEQ ID NO: 154. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 155. Theo một số phương án, vùng Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 156.

Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, protein TREM2 là protein của người. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, protein TREM2 là protein kiểu dại. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, protein TREM2 là biến thể có trong tự nhiên. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể là mảnh kháng thể liên kết với một hoặc nhiều protein của người được chọn từ nhóm bao gồm TREM2 của người, biến thể có trong tự nhiên của TREM2 của người, và biến thể bệnh của TREM2 của người, và tuỳ ý trong đó mảnh kháng thể được liên kết ngang với mảnh kháng thể thứ hai liên kết với một hoặc nhiều protein của người được chọn từ nhóm bao gồm TREM2 của người, biến thể có trong tự nhiên của TREM2 của người, và biến thể bệnh của TREM2 của người. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, mảnh là mảnh Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv hoặc scFv. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể là kháng thể được làm tương thích với người.

Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể là kháng thể đặc hiệu kép nhận biết kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai, trong đó kháng nguyên thứ nhất là TREM2 của người hoặc biến thể có trong tự nhiên của nó, và kháng nguyên thứ hai là: (a) kháng nguyên tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não; (b) kháng nguyên tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não được chọn từ nhóm bao gồm thụ thể transferin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein có mật độ thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bệnh bạch cầu, CRM197, kháng thể đơn miền của lạc đà không bướu, TMEM 30(A), miền tải nạp protein, TAT, Syn-B, penetratin, poly-arginin peptit, angiopeptit, và ANG1005; (c) tác nhân gây bệnh được chọn từ nhóm

bao gồm peptit hoặc protein gây bệnh hoặc, axit nucleic gây bệnh, trong đó axit nucleic gây bệnh là ARN mở rộng đoạn lặp trình tự ngắn GGCCCC (G2C4) đối mã, protein gây bệnh được chọn từ nhóm bao gồm beta amyloit, beta oligome amyloit, mảng beta amyloit, protein tiền chất amyloit hoặc mảnh của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, FUS protein, C9orf72 (nhiễm sắc thể 9 khung đọc mở 72), protein c9RAN, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit dismutaza, ataxin, ataxin 1, ataxin 2, ataxin 3, ataxin 7, ataxin 8, ataxin 10, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ, polypeptit amyloit của đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloit huyết thanh A, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 vi globulin, gelsolin, keratoepithelin, cystatin, AL chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, protein S-IBM, sản phẩm dịch mã không ATG liên quan đến đoạn lặp lại (RAN), peptit đoạn lặp dipeptit (DPR), peptit đoạn lặp glyxin-alanin (GA), peptit đoạn lặp glyxin-prolin (GP), peptit đoạn lặp glyxin-arginin (GR), peptit đoạn lặp prolin-alanin (PA), ubiquitin, và peptit đoạn lặp prolin-arginin (PR); (d) phối tử và/hoặc protein biểu hiện trên tế bào miễn dịch, trong đó phối tử và/hoặc protein được chọn từ nhóm bao gồm 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, và phosphatidylserin; và (e) protein, lipit, polysacarit, hoặc glycolipit biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào khối u. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể liên kết đặc hiệu với cả TREM2 của người lẫn TREM2 của khỉ đuôi dài cynomolgus. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể có hằng số phân ly (K_D) đối với TREM2 của người và/hoặc TREM2 của khỉ đuôi dài cynomolgus thấp hơn ít nhất 1 lần so với kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; hoặc thấp hơn ít nhất 1 lần so với kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103. Theo một số phương án có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể có hằng số phân ly (K_D) đối với TREM2 của người nằm trong khoảng từ 9 μM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM, trong đó K_D được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với

phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể có hằng số phân ly (K_D) đối với TREM2 của khỉ đuôi dài cynomolgus nằm trong khoảng từ 50 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM, trong đó K_D được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể liên kết với tế bào miễn dịch sơ cấp của người với ái lực cao hơn ít nhất 10 lần so với ái lực của kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; hoặc cao hơn ít nhất 10 lần so với ái lực của kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể gom và hoạt hóa sự dẫn truyền tín hiệu TREM2 với lượng lớn hơn ít nhất 1 lần so với lượng của kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; hoặc lớn hơn ít nhất 1 lần so với kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể làm tăng mức sống sót tế bào miễn dịch *in vitro* đến mức lớn hơn so với kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; hoặc mức lớn hơn so với kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể có chu kỳ bán rã *in vivo* thấp hơn so với chu kỳ bán rã của kháng thể IgG1 đối chứng của người. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể làm giảm mức huyết tương của TREM2 hòa tan *in vivo* với lượng lớn hơn ít nhất 25% so với mức huyết tương của kháng thể IgG1 đối chứng của người. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các

phương án nêu trên, kháng thể làm giảm mức huyết tương của TREM2 hòa tan *in vivo* bằng cách phong bế sự phân tách, bằng cách ức chế một hoặc nhiều metalloproteaza, và/hoặc bằng cách gây ra sự nội hóa. Theo một số phương án, TREM2 hòa tan được giảm khoảng 10, 20, 30, 40, hoặc 50%. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể cạnh tranh với một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm 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, và tổ hợp bất kỳ của chúng để liên kết với TREM2. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như kháng thể được chọn từ nhóm bao gồm: 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, và AL2p-h90. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể liên kết với một hoặc

nhiều axit amin trong các gốc axit amin 149-157 có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án mà có thể được kết hợp với phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, kháng thể liên kết với một hoặc nhiều gốc axit amin được chọn từ nhóm bao gồm E151, D152, và E156 có trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất axit nucleic đã được phân lập chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất vectơ chứa axit nucleic theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất tế bào chủ đã được phân lập chứa vectơ theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra kháng thể liên kết với TREM2, bao gồm bước nuôi cấy tế bào theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên sao cho kháng thể được tạo ra. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi kháng thể được tạo ra bởi tế bào. Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể đã được phân lập liên kết với TREM2 được tạo ra bằng phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất dược phẩm chứa kháng thể theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và chất mang dược dụng.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ nhóm bao gồm bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh Nasu-Hakola, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm đại tràng mãn tính, bệnh viêm loét đại tràng, và ung thư, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị bệnh này dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể theo các phương án nêu trên. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương là bệnh Alzheimer.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất kháng thể bao gồm vùng Fc, trong đó kháng thể này bao gồm thay thế axit amin ở vị trí E430G và một hoặc nhiều thay thế axit amin trong vùng Fc ở vị trí gốc được chọn từ nhóm bao gồm: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, và tổ hợp bất kỳ của chúng, trong đó việc đánh số các gốc tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat. Theo một số phương án: (a) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S,

trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (b) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (c) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (d) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (e) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (f) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; (g) vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU; hoặc (h) vùng Fc chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 146-156. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc làm tăng sự gom mà không hoạt hóa bổ thể so với kháng thể tương ứng bao gồm vùng Fc không có thay thế axit amin. Theo một số phương án, kháng thể gây ra một hoặc nhiều hoạt động của đích được liên kết đặc hiệu bởi kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với TREM2.

Cần hiểu rằng một, một số, hoặc tất cả các đặc tính của các phương án khác nhau được mô tả ở đây có thể được kết hợp để tạo ra các phương án khác theo sáng

chế. Các khía cạnh này và các khía cạnh khác theo sáng chế sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương án này và các phương án khác theo sáng chế được mô tả thêm bằng phần mô tả chi tiết sau.

Mô tả vắt tắt các hình vẽ

FIG. 1A thể hiện hoạt tính chủ vận tăng của kháng thể kháng TREM2 biến thể Fc. Hoạt tính Luxiferaza sau 6 giờ nuôi cấy với biến thể Fc của kháng thể kháng TREM2. FIG. 1B thể hiện hoạt tính chủ vận tăng của kháng thể kháng TREM2 biến thể Fc. Hoạt tính Luxiferaza sau 6 giờ nuôi cấy đồng thời kháng thể của biến thể Fc bằng tế bào báo cáo BWZ và tế bào THP-1 theo tỷ lệ 1:1.

FIG. 2A thể hiện sự lắng đọng C3b gây ra bởi kháng thể kháng TREM2 biến thể Fc. Số lần thay đổi của mức lắng đọng C3b trên dòng tế bào TREM2 biểu hiện HEK bởi biến thể AL2p Fc so với kháng thể đối chứng isotyp IgG1 của người ở nồng độ 10 µg/mL. FIG. 2B thể hiện sự lắng đọng C3b gây ra bởi kháng thể kháng TREM2 biến thể Fc. Số lần thay đổi của mức lắng đọng C3b bởi biến thể đã trưởng thành ái lực AL2p với các đột biến Fc đã nêu so với biến thể Fc IgG1 bố mẹ của chúng.

FIG. 3A thể hiện hoạt tính tăng của kháng thể kháng TREM2 hòa tan. FIG. 3B thể hiện hoạt tính tăng của kháng thể kháng TREM2 được liên kết lên đĩa. FIG. 3C thể hiện hoạt tính báo cáo của đĩa kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực được liên kết ở 5 µg/ml (đường màu xám) so với kháng thể bố mẹ được làm tương thích người Alp2-h50 (h50), kháng thể bố mẹ đã được làm tương thích người AL2p-77 (h77), và dòng vô tính kháng thể AL2p (AL2p msIgG1 bố mẹ) bố mẹ của chuột (đường màu đen). Dòng vô tính ở đường màu xám có viền màu đen là biến thể kháng thể AL2p-h50 chứa các thay thế axit amin khác nhau.

FIG. 4A thể hiện hoạt tính tăng của kháng thể kháng TREM2 hòa tan. FIG. 4B thể hiện hoạt tính tăng của kháng thể kháng TREM2 được liên kết lên đĩa.

FIG. 5A thể hiện sTREM2 đã tiết ra trong hơn 48 giờ bởi tế bào tua sơ cấp của người từ thể cho 534 khi ủ với kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể đối chứng. FIG. 5B thể hiện sTREM2 đã tiết ra trong hơn 48 giờ bởi tế bào tua sơ cấp của người từ thể cho 535 khi ủ với kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể đối chứng.

FIG. 6A cho thấy không có sự thay đổi về số lượng tế bào khi ủ tế bào tua sơ cấp của người của thể cho 534 với kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể đối chứng. FIG.6B cho thấy không có sự thay đổi về số lượng tế bào khi ủ tế bào tua sơ

cấp của người của thể cho 535 với kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể đối chứng.

FIG. 7A thể hiện sTREM2 trong huyết thanh theo % mức cơ bản khi tiêm một lần duy nhất 15mg/kg các kháng thể TREM2 AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1 hoặc huIgG1 đối chứng. FIG. 7B thể hiện sTREM2 trong huyết thanh theo % mức cơ bản khi tiêm một lần duy nhất 15mg/kg các kháng thể TREM2 AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG hoặc huIgG1 đối chứng. FIG. 7C thể hiện sTREM2 trong huyết thanh theo % mức cơ bản khi tiêm một lần duy nhất 15mg/kg các kháng thể TREM2 AL2p-61 huIgG1 PSEG, AL2p-47 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 hoặc huIgG1 đối chứng. FIG. 7D thể hiện sTREM2 trong huyết thanh theo ng/ml khi tiêm một lần duy nhất 20mg/kg các kháng thể TREM2 AL2p msIgG1, T21-9 msIgG1 hoặc msIgG1 đối chứng.

FIG. 8A và FIG. 8B thể hiện khả năng sống sót tăng (khi tăng ATP tế bào) sau khi kích thích đại thực bào sơ cấp của người (FIG. 8A) hoặc tế bào tua sơ cấp của người (FIG. 8B) từ một thể cho với kháng thể TREM2 đã liên kết lên đĩa so với IgG đối chứng trong 48 giờ. FIG. 8C, FIG. 8D, FIG. 8E, và FIG. 8F thể hiện khả năng sống sót tăng (khi tăng ATP tế bào) sau khi kích thích tế bào tua sơ cấp của người của hai thể cho (FIG. 8C và FIG. 8D) hoặc đại thực bào sơ cấp của người của hai thể cho (FIG. 8E và FIG. 8F) với AL2p-58 huIgG1 hòa tan so với IgG1 của người đối chứng trong 48 giờ.

FIG. 9 thể hiện phân tích thẩm tách Western của quá trình phosphoryl hóa Dap12 ở đại thực bào màng bụng khi xử lý chuột WT hoặc TREM2 Bac-Tg bằng AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG hoặc huIgG1 đối chứng. Sản phẩm phân giải tế bào được kết tủa miễn dịch bằng kháng thể kháng TREM2; nhóm bên trên của dải thể hiện việc nhuộm bằng kháng thể phosphotyrosin và nhóm bên dưới của dải thể hiện mức TREM2 tổng của người.

Mô tả chi tiết sáng chế

Kỹ thuật chung

Các kỹ thuật và quy trình được mô tả hoặc được viện dẫn ở đây nhìn chung đã được hiểu rõ và thường được dùng bằng cách sử dụng phương pháp thông thường bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, các phương pháp được sử dụng rộng rãi được mô tả trong Sambrook và đồng tác giả., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold

Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, và đồng tác giả. eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotit Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis và đồng tác giả., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan và đồng tác giả., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); and *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita và đồng tác giả., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

Định nghĩa

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "ngăn ngừa" bao gồm việc tạo ra sự phòng ngừa đối với việc xảy ra hoặc tái phát của bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể ở cá thể. Cá thể có thể dễ bị ảnh hưởng, dễ bị mắc bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, hoặc có nguy cơ phát triển bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý như vậy, nhưng chưa được chẩn đoán mắc bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, một cá thể "có nguy cơ" phát triển bệnh lý, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể có thể có hoặc có thể không có bệnh hoặc triệu chứng của bệnh phát hiện được, và có thể biểu hiện hoặc có thể không biểu hiện bệnh hoặc triệu chứng bệnh có thể phát hiện được trước các phương pháp điều trị

được mô tả trong tài liệu này. "Có nguy cơ" dùng để chỉ một cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ, mà là các thông số có thể đo được tương quan với sự phát triển của bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cá thể có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này có xác suất mắc bệnh lý, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể cao hơn so với cá thể không có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ này.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị" dùng để chỉ sự can thiệp lâm sàng được chỉ định để thay đổi diễn biến tự nhiên của cá thể được điều trị trong tiến trình bệnh lý lâm sàng. Hiệu quả điều trị mong muốn bao gồm giảm tốc độ tiến triển, cải thiện hoặc giảm nhẹ tình trạng bệnh lý, và làm thuyên giảm hoặc cải thiện tiên lượng của bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể. Một cá thể "được điều trị" thành công, ví dụ, nếu một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể được thuyên giảm hoặc loại bỏ.

"Lượng hữu hiệu" dùng để chỉ ít nhất một lượng hữu hiệu, ở liều lượng và trong khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả điều trị hoặc phòng bệnh mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được cung cấp trong một hoặc nhiều lần dùng. Lượng hữu hiệu ở đây có thể thay đổi theo các yếu tố như tình trạng bệnh, tuổi, giới tính, và cân nặng của cá thể, và khả năng điều trị để tạo ra đáp ứng mong muốn ở cá thể. Lượng hữu hiệu cũng là lượng trong đó tác dụng gây độc hoặc bất lợi bất kỳ đều yếu hơn so với các hiệu quả có lợi về mặt điều trị. Nhằm mục đích phòng bệnh, kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm các kết quả như loại bỏ hoặc làm giảm nguy cơ, giảm bớt mức độ nghiêm trọng, hoặc trì hoãn sự khởi phát của bệnh, bao gồm các triệu chứng sinh hóa, mô học và/hoặc hành vi của bệnh, các biến chứng của nó và các kiểu hình bệnh lý trung gian có mặt trong quá trình phát triển của bệnh. Nhằm mục đích trị liệu, kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm các kết quả lâm sàng như làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng gây ra từ bệnh này, làm tăng chất lượng cuộc sống của cá thể mắc bệnh, làm giảm liều dùng của các thuốc khác cần thiết để điều trị bệnh, làm tăng hiệu quả của thuốc khác như thông qua việc nhắm đích, trì hoãn sự tiến triển của bệnh, và/hoặc kéo dài sự sống sót. Lượng hữu hiệu của thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm là lượng đủ để thực hiện điều trị dự phòng hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp. Như được hiểu trong bối cảnh lâm sàng, lượng hữu hiệu của thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm có thể hoặc không thể đạt được khi kết hợp với các thuốc, hợp chất, hoặc dược phẩm khác. Do đó,

"lượng hữu hiệu" có thể được xem xét trong trường hợp dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu, và một tác nhân duy nhất có thể được xem là được đưa ra với lượng hữu hiệu nếu, khi kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác, đạt được hoặc có thể đạt được kết quả mong muốn.

"Cá thể" nhằm mục đích điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm giảm nguy cơ chỉ động vật bất kỳ được phân loại là động vật có vú, bao gồm người, động vật nuôi trong nhà, động vật nuôi trang trại, và động vật nuôi trong vườn thú, động vật nuôi dùng trong thể thao, hoặc động vật cảnh, như chó, ngựa, thỏ, gia súc, lợn, chuột đồng, chuột nhảy, chuột nhắt, chồn sương, chuột cống, mèo, và các động vật tương tự. Theo một số phương án, cá thể là người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc dùng "kết hợp" với hợp chất hoặc chế phẩm khác bao gồm việc dùng đồng thời và/hoặc việc dùng ở các thời điểm khác nhau. Việc dùng kết hợp cũng bao hàm việc dùng dưới dạng đồng chế phẩm hoặc việc dùng dưới dạng các chế phẩm riêng biệt, bao gồm ở các tần suất định liều hoặc khoảng thời gian khác nhau, và bằng cách sử dụng đường dùng giống nhau hoặc đường dùng khác nhau.

Thuật ngữ "globulin miễn dịch" (Ig) được sử dụng thay thế với "kháng thể" ở đây. Thuật ngữ "kháng thể" được sử dụng ở đây theo nghĩa rộng nhất và bao hàm cụ thể kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép) được tạo ra từ ít nhất hai kháng thể nguyên vẹn, và mảnh kháng thể miễn là chúng thể hiện hoạt tính sinh học mong muốn.

Đơn vị kháng thể 4 chuỗi cơ bản là glycoprotein dị tetrame bao gồm hai chuỗi nhẹ (L) giống nhau và hai chuỗi nặng (H) giống nhau. Việc ghép cặp V_H và V_L cùng nhau tạo ra một vị trí liên kết kháng nguyên duy nhất. Về cấu trúc và các đặc tính của các lớp kháng thể khác nhau, xem, ví dụ, *Basic and Clinical Immunology*, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, trang 71 và Chương 6.

Chuỗi L từ loài động vật có xương sống bất kỳ có thể được chỉ định là một trong số hai chuỗi riêng biệt, được gọi là kappa ("κ") và lambda ("λ"), trên cơ sở trình tự axit amin của các miền ổn định của chúng. Tùy thuộc vào trình tự axit amin của miền ổn định của các chuỗi nặng (CH) của chúng, globulin miễn dịch có thể được chỉ

định thành năm lớp hoặc isotyp khác nhau. Có năm lớp globulin miễn dịch: IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM, có các chuỗi nặng lần lượt được chỉ định là alpha ("α"), delta ("δ"), epsilon ("ε"), gamma ("γ") và mu ("μ"). Các lớp γ và α được chia tiếp thành các lớp phụ (isotyp) trên cơ sở sự khác biệt tương đối nhỏ về trình tự và chức năng của CH, ví dụ, người có các lớp phụ sau: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, và IgA2. Cấu trúc tiểu đơn vị và cấu hình ba chiều của các lớp globulin miễn dịch khác nhau là đã biết và được mô tả chung trong, ví dụ, Abbas và đồng tác giả, Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000).

"Kháng thể nguyên thể" thường là glycoprotein dị tetrame có khối lượng khoảng 150.000 Dalton, gồm hai chuỗi nhẹ (L) giống nhau và hai chuỗi nặng (H) giống nhau. Mỗi chuỗi nhẹ được liên kết với chuỗi nặng bằng một liên kết đisulfua cộng hóa trị, trong khi số liên kết đisulfua thay đổi trong số các chuỗi nặng của các isotyp globulin miễn dịch khác nhau. Mỗi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ cũng có cầu nối đisulfua trong chuỗi cách đều. Mỗi chuỗi nặng có, ở một đầu, miền biến đổi (V_H) tiếp theo là nhiều miền ổn định. Mỗi chuỗi nhẹ có miền biến đổi ở một đầu (V_L) và miền ổn định ở đầu còn lại của nó; miền ổn định của chuỗi nhẹ được sắp thẳng hàng với miền ổn định thứ nhất của chuỗi nặng, và miền biến đổi chuỗi nhẹ được sắp thẳng hàng với miền biến đổi của chuỗi nặng. Tin rằng gốc axit amin cụ thể tạo ra mặt phân cách giữa miền biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng.

Kháng thể "được phân lập", như kháng thể kháng TREM2 được phân lập theo sáng chế, là kháng thể đã được nhận diện, tách và/hoặc thu hồi lại từ thành phần của môi trường sản xuất nó (ví dụ, tự nhiên hoặc tái tổ hợp). Tốt hơn là, polypeptit được phân lập không liên kết với tất cả các thành phần tạp từ môi trường sản xuất của nó. Các thành phần tạp từ môi trường sản xuất của nó, như các thành phần thu được từ tế bào đã được chuyển nhiễm tái tổ hợp, là vật liệu thường can thiệp vào nghiên cứu, các sử dụng trong chẩn đoán hoặc trị liệu đối với kháng thể, và có thể bao gồm enzym, hormon, và các chất hòa tan protein hoặc không protein khác. Theo các phương án được ưu tiên, polypeptit sẽ được tinh chế: (1) đến cao hơn 95% khối lượng kháng thể như được xác định bằng, ví dụ, phương pháp Lowry, và theo một số phương án, đến cao hơn 99% khối lượng; (2) đến mức đủ để thu được ít nhất 15 gốc trình tự axit amin đầu tận cùng N hoặc bên trong bằng cách sử dụng máy giải trình tự dạng cốc xoay, hoặc (3) đến độ đồng nhất xác định được bằng SDS-PAGE trong điều kiện không khử

hoặc khử bằng cách sử dụng xanh Coomassie hoặc, tốt hơn là, thuốc nhuộm bạc. Kháng thể được phân lập bao gồm kháng thể *in situ* trong tế bào T tái tổ hợp vì ít nhất một thành phần của môi trường tự nhiên của kháng thể sẽ không có mặt. Tuy nhiên, thông thường, polypeptit hoặc kháng thể được phân lập sẽ được tạo ra bằng ít nhất một bước tinh chế.

"Vùng biến đổi" hoặc "*miền biến đổi*" của kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, dùng để chỉ miền đầu tận amino của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể. Miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể lần lượt được gọi là "V_H" và "V_L". Các miền này thường là phần biến đổi nhất của kháng thể (so với các kháng thể khác của cùng một lớp) và chứa các vị trí liên kết kháng nguyên.

Thuật ngữ "biến đổi" dùng để chỉ thực tế là mảnh nhất định của miền biến đổi khác nhau nhiều về trình tự giữa các kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Miền V làm trung gian liên kết kháng nguyên và xác định tính đặc hiệu của kháng thể cụ thể đối với kháng nguyên cụ thể của nó. Tuy nhiên, tính biến thiên không được phân bố đều trên toàn bộ khoảng của miền biến đổi. Thay vào đó, nó tập trung ở ba đoạn được gọi là vùng siêu biến (HVR) cả trong miền biến đổi chuỗi nhẹ lẫn miền biến đổi chuỗi nặng. Các phần được bảo toàn cao hơn của miền biến đổi được gọi là vùng khung (FR). Miền biến đổi của mỗi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tự nhiên bao gồm bốn vùng FR, chủ yếu áp dụng cấu hình dạng tấm beta, được nối bởi ba HVR, tạo ra các vòng nối, và trong một số trường hợp tạo ra một phần, cấu trúc dạng tấm beta. HVR trong mỗi chuỗi được giữ gần nhau bởi các vùng FR và, với HVR từ chuỗi khác, góp phần hình thành vị trí gắn kháng nguyên của kháng thể (*xem* Kabat và đồng tác giả, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Miền ổn định không liên quan trực tiếp đến sự liên kết của kháng thể với kháng nguyên, nhưng có các chức năng hiệu ứng khác nhau, như sự tham gia của kháng thể trong tính gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể.

Thuật ngữ "*kháng thể đơn dòng*" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 đơn dòng theo sáng chế, thu được từ quần thể kháng thể tương đồng về cơ bản, tức là, kháng thể riêng lẻ bao gồm quần thể này là giống nhau ngoại trừ các đột biến có trong tự nhiên và/hoặc các cải biến sau dịch mã (ví dụ, isome hóa, amit hóa, v.v.) có thể có mặt với lượng nhỏ. Kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu cao, nhắm đến một vị trí kháng nguyên duy nhất. Ngược lại với

chế phẩm kháng thể đa dòng thường bao gồm các kháng thể khác nhau nhắm đến các thể quyết định khác nhau (epitop), mỗi kháng thể đơn dòng nhắm đến một thể quyết định duy nhất trên kháng nguyên. Ngoài tính đặc hiệu của chúng, kháng thể đơn dòng thuận lợi ở chỗ chúng được tổng hợp bởi môi trường nuôi cấy tế bào lai, không bị nhiễm tạp bởi các globulin miễn dịch khác. Chất cải biến "đơn dòng" chỉ ra đặc điểm của kháng thể khi thu được từ quần thể về cơ bản đồng nhất của kháng thể, và không được hiểu là việc tạo ra theo kháng thể yêu cầu bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Ví dụ, kháng thể đơn dòng được sử dụng theo sáng chế này có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật khác nhau, bao gồm, ví dụ, phương pháp tế bào lai (ví dụ, Kohler và Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo *và đồng tác giả, Hybridoma,* 14 (3):253-260 (1995), Harlow và đồng tác giả, kháng thể*: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2d ed. 1988); Hammerling và đồng tác giả, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), phương pháp ADN tái tổ hợp (xem, ví dụ, patent Mỹ số 4,816,567), kỹ thuật hiển thị thể thực khuẩn (xem, ví dụ, Clackson *và đồng tác giả, Nature*, 352:624-628 (1991); Marks và đồng tác giả, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Sidhu và đồng tác giả, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee và đồng tác giả, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 101(34):12467-472 (2004); và Lee và đồng tác giả, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004), kỹ thuật trình diện nấm men (xem, ví dụ, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568, và Xu và đồng tác giả, protein *Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013), và công nghệ tạo ra kháng thể của người và kháng thể giống kháng thể của người ở các động vật có một phần hoặc toàn bộ vị trí hoặc gen globulin miễn dịch của người mã hóa trình tự globulin miễn dịch của người (xem, ví dụ, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits và đồng tác giả, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:2551 (1993); Jakobovits và đồng tác giả, *Nature* 362:255-258 (1993); Bruggemann và đồng tác giả, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); các patent Mỹ số 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; và 5,661,016; Marks và đồng tác giả, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992); Lonberg và đồng tác giả, *Nature* 368:856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368:812-813 (1994); Fishwild và đồng tác giả, *Nature Biotechnol.* 14:845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826 (1996); và Lonberg và Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995).

Các thuật ngữ "*kháng thể có chiều dài đầy đủ*", "*kháng thể nguyên vẹn*" hoặc "*toàn bộ kháng thể*" được sử dụng hoán đổi cho nhau để chỉ kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, ở dạng gần như nguyên vẹn của nó, trái ngược với mảnh kháng thể. Cụ thể, toàn bộ kháng thể bao gồm các kháng thể có chuỗi nặng và chuỗi nhẹ bao gồm vùng Fc. Miền ổn định có thể là miền ổn định có trình tự tự nhiên (ví dụ, miền ổn định của trình tự tự nhiên của người) hoặc các biến thể trình tự axit amin của chúng. Trong một số trường hợp, kháng thể nguyên vẹn có thể có một hoặc nhiều chức năng hiệu ứng.

"*Mảnh kháng thể*" bao gồm một phần của kháng thể nguyên vẹn, tốt hơn là liên kết kháng nguyên và/hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn. Ví dụ về mảnh kháng thể bao gồm các mảnh Fab, Fab', $F(ab')_2$ và Fv; diabody; kháng thể mạch thẳng (xem patent Mỹ số 5,641,870, Ví dụ 2; Zapata và đồng tác giả, protein *Eng.* 8(10):1057-1062 (1995)); phân tử kháng thể chuỗi đơn và kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ mảnh kháng thể.

Sự phân cắt kháng thể bằng papain, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, tạo ra hai mảnh liên kết kháng nguyên giống nhau, được gọi là mảnh "*Fab*", và mảnh "*Fc*" còn lại, tên gọi phản ánh khả năng kết tinh dễ dàng. Mảnh Fab gồm toàn bộ chuỗi L cùng với miền của vùng biến đổi của chuỗi H (V_H), và miền ổn định thứ nhất của một chuỗi nặng (C_H1). Mỗi mảnh Fab là hóa trị một đối với liên kết kháng nguyên, tức là nó có một vị trí liên kết kháng nguyên duy nhất. Xử lý kháng thể bằng pepsin thu được một mảnh $F(ab')_2$ lớn mà gần tương ứng với hai mảnh Fab được liên kết đisulfua có hoạt tính liên kết kháng nguyên khác nhau và vẫn có khả năng liên kết ngang kháng nguyên. Mảnh Fab' khác với mảnh Fab ở chỗ có một vài gốc bổ sung ở đầu tận carboxy của miền C_H1 bao gồm một hoặc nhiều xystein từ vùng bản lề kháng thể. Fab'-SH là tên gọi ở đây dùng cho Fab' trong đó gốc xystein của miền ổn định mang nhóm thiol tự do. Mảnh kháng thể $F(ab')_2$ được tạo ra ban đầu dưới dạng các cặp mảnh Fab' có các xystein bản lề giữa chúng. Cũng đã biết các liên hợp hóa học khác của mảnh kháng thể.

Mảnh Fc bao gồm phần đầu tận cùng carboxy của cả hai chuỗi H đượ giữ cùng nhau bằng đisulfua. Chức năng hiệu ứng của kháng thể được xác định bằng các trình tự trong vùng Fc, vùng mà cũng được nhận diện bằng thụ thể Fc (FcR) được tìm thấy trên các dạng tế bào nhất định.

"*Fv*" là mảnh kháng thể tối thiểu chứa vị trí liên kết và nhận diện kháng nguyên. Mảnh này gồm đime của một miền của vùng biến đổi chuỗi nặng và một miền của vùng biến đổi chuỗi nhẹ trong một sự kết hợp chặt chẽ, không cộng hóa trị. Từ việc gấp hai miền này phát ra sáu vòng lặp siêu biến (mỗi 3 vòng từ chuỗi H và L) đóng góp các gốc axit amin để liên kết kháng nguyên và tạo ra tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên cho kháng thể. Tuy nhiên, ngay cả một miền biến đổi duy nhất (hoặc một nửa Fv chỉ bao gồm ba HVR đặc hiệu với kháng nguyên) cũng có khả năng nhận diện và liên kết kháng nguyên, mặc dù ở ái lực thấp hơn so với toàn bộ vị trí liên kết.

"Fv chuỗi đơn" còn được viết tắt là "*sFv*" hoặc "*scFv*" là mảnh kháng thể bao gồm miền kháng thể VH và VL được nối vào chuỗi polypeptit đơn. Tốt hơn là, sFv polypeptit còn bao gồm liên kết polypeptit giữa các miền V_H và V_L, mà cho phép sFv tạo thành cấu trúc mong muốn để liên kết kháng nguyên. Tổng quan về sFv, xem Plückthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg và Moore eds., Springer-VerLAG-3, New York, pp. 269-315 (1994).

"*Mảnh chức năng*" của kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, bao gồm một phần của kháng thể nguyên vẹn, thường bao gồm vùng liên kết kháng nguyên hoặc vùng biến đổi của kháng thể nguyên vẹn hoặc vùng F của kháng thể mà giữ lại hoặc có khả năng liên kết FcR cải biến. Ví dụ về mảnh kháng thể bao gồm phân tử kháng thể mạch thẳng, phân tử kháng thể chuỗi đơn và kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ các mảnh kháng thể.

Thuật ngữ "*diabody*" dùng để chỉ mảnh kháng thể nhỏ được tạo ra bằng cách tạo cấu trúc các mảnh sFv (xem đoạn trước) với liên kết ngắn (khoảng 5-10 gốc) giữa các miền V_H và V_L để đạt được việc bắt cặp giữa các chuỗi mà không phải trong chuỗi của miền V, nhờ đó dẫn đến mảnh có hóa trị hai, tức là, mảnh có hai vị trí liên kết kháng nguyên. Diabody đặc hiệu kép là các đime khác loại của hai mảnh sFv "chéo" trong đó các miền V_H và V_L của hai kháng thể có mặt trên các chuỗi polypeptit khác nhau. Diabody được mô tả chi tiết hơn trong, ví dụ, EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger và đồng tác giả, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "*kháng thể khảm*" dùng để chỉ kháng thể (globulin miễn dịch), như kháng thể khảm kháng TREM2 theo sáng chế, trong đó một phần của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ là giống hoặc tương đồng với các trình tự

tương ứng trong kháng thể có nguồn gốc từ loài cụ thể hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể cụ thể, trong khi phần còn lại của chuỗi là giống hoặc tương đồng với các trình tự tương ứng trong kháng thể có nguồn gốc từ loài khác hoặc thuộc lớp hoặc phân lớp kháng thể khác, cũng như các mảnh của các kháng thể này, miễn là chúng thể hiện hoạt tính sinh học mong muốn (patent Mỹ số 4,816,567; Morrison và đồng tác giả, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 81:6851-55 (1984)). Kháng thể khảm đang quan tâm ở đây bao gồm kháng thể PRIMATIZED® trong đó vùng liên kết kháng nguyên của kháng thể có nguồn gốc từ kháng thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, gây miễn dịch khỉ đuôi ngắn bằng kháng nguyên đang quan tâm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "kháng thể được làm tương thích người" được sử dụng làm nhóm phụ của "kháng thể khảm".

Dạng *"được làm tương thích với người"* của kháng thể không phải của người (ví dụ, loài chuột), như dạng được làm tương thích với người của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, là kháng thể khảm chứa trình tự tối thiểu có nguồn gốc từ globulin miễn dịch không phải của người. Theo một phương án, kháng thể được làm tương thích người là globulin miễn dịch của người (kháng thể thể nhận) trong đó các gốc từ HVR của thể nhận được thay thế bằng các gốc từ HVR của loài không phải là người (kháng thể thể cho) như chuột nhắt, chuột cống, thỏ hoặc động vật linh trưởng không phải là người có tính đặc hiệu, ái lực, và/hoặc khả năng mong muốn. Trong một số trường hợp, các gốc FR của globulin miễn dịch của người được thay thế bằng các gốc không phải của người tương ứng. Hơn nữa, kháng thể được làm tương thích người có thể bao gồm các gốc không được tìm thấy trong kháng thể thể nhận hoặc trong kháng thể thể cho. Các cải biến này có thể được thực hiện để lọc thêm đặc tính kháng thể, như ái lực liên kết. Nói chung, kháng thể được làm tương thích người sẽ bao gồm gần như là tất cả trong số ít nhất một, và thông thường là hai, miền biến đổi, trong đó tất cả hoặc gần như tất cả các vòng siêu biến tương ứng với các vòng siêu biến có trình tự globulin miễn dịch không phải của người, và tất cả hoặc gần như tất cả các vùng FR là các vùng FR có trình tự globulin miễn dịch của người, mặc dù vùng FR có thể bao gồm một hoặc nhiều các thay thế gốc FR riêng biệt mà cải thiện đặc tính của kháng thể, như ái lực liên kết, đồng phân hóa, tính sinh miễn dịch, và các đặc tính tương tự. Số lượng các thay thế axit amin này trong FR thường là không lớn hơn 6 trong chuỗi H, và không lớn hơn 3 trong chuỗi L. Kháng thể được làm tương thích người tuỳ ý

cũng sẽ bao gồm ít nhất một phần vùng ổn định globulin miễn dịch (Fc), thông thường là vùng ổn định globulin miễn dịch của người. Để chi tiết hơn, xem, ví dụ, Jones và đồng tác giả, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann và đồng tác giả, *Nature* 332:323-329 (1988); và Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992). Cũng xem, ví dụ, Vaswani và Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle và Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); và các patent Mỹ số 6,982,321 và 7,087,409.

"*Kháng thể của người*" là kháng thể có trình tự axit amin tương ứng với trình tự axit amin của kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, được tạo ra bởi người và/hoặc đã được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật bất kỳ trong số các kỹ thuật tạo ra kháng thể của người như được bộc lộ ở đây. Định nghĩa này về kháng thể của người không bao gồm cụ thể kháng thể được làm tương thích người chứa các gốc liên kết kháng nguyên không phải của người. Kháng thể của người có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm thư viện hiển thị thể thực khuẩn. Hoogenboom và Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks và đồng tác giả, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). Các phương pháp sẵn có để tạo ra kháng thể đơn dòng của người cũng được mô tả trong Cole và đồng tác giả, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner và đồng tác giả, *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). Cũng xem van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001). Kháng thể của người có thể được tạo ra bằng cách cho động vật chuyển gen đã được biến đổi dùng kháng nguyên để tạo ra kháng thể như vậy trong đáp ứng với kích thích kháng nguyên, nhưng có vị trí nội sinh đã bị vô hiệu, ví dụ, chuột cấy ghép đã được gây miễn dịch (xem, ví dụ, các patent Mỹ số 6,075,181 và 6,150,584 về công nghệ XENOMOUSE™). Cũng xem, ví dụ, Li và đồng tác giả, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) về kháng thể của người được tạo ra bằng công nghệ lai tế bào B của người. Theo cách khác, kháng thể của người cũng có thể được tạo ra bằng cách dùng thư viện nấm men và các phương pháp bộc lộ trong, ví dụ, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; và Xu và đồng tác giả, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013).

Thuật ngữ "*vùng siêu biến*", "*HVR*" hoặc "*HV*" khi được sử dụng ở đây dùng để chỉ các vùng của miền biến đổi kháng thể, như miền của kháng thể kháng TREM2

theo sáng chế, là siêu biến về trình tự và/hoặc tạo ra vòng được xác định về mặt cấu trúc. Nói chung, kháng thể bao gồm sáu HVR; ba trong VH (H1, H2, H3), và ba trong VL (L1, L2, L3). Ở kháng thể tự nhiên, H3 và L3 hiển thị tính đa dạng cao nhất trong sáu HVR, và cụ thể là H3 được tin rằng đóng vai trò duy nhất trong việc tạo ra tính đặc hiệu tốt cho kháng thể. Xem, ví dụ, Xu và đồng tác giả, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson và Wu trong *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). Thực sự là, kháng thể lạc đà có trong tự nhiên gồm chỉ chuỗi nặng có chức năng và ổn định khi không có mặt chuỗi nhẹ. Xem, ví dụ, Hamers-Casterman và đồng tác giả, *Nature* 363:446-448 (1993) và Sheriff và đồng tác giả, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996).

Một số dạng mô tả HVR đang được sử dụng và được bao gồm trong bản mô tả này. Theo một số phương án, HVR có thể là vùng xác định bổ thể Kabat (CDR) trên cơ sở sự biến đổi trình tự và được sử dụng phổ biến nhất (Kabat và đồng tác giả, nêu trên). Theo một số phương án, HVR có thể là CDR Chothia. Thay vào đó, Chothia dùng để chỉ các vị trí của vòng cấu trúc (Chothia và Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Theo một số phương án, HVR có thể là HVR AbM. HVR AbM là sự thỏa hiệp giữa CDR Kabat và vòng cấu trúc Chothia, và được sử dụng bởi phần mềm tạo mô hình kháng thể AbM của Oxford Molecular. Theo một số phương án, HVR có thể là HVR "tiếp xúc". HVR "tiếp xúc" được dựa trên một phân tích về cấu trúc tinh thể phức có sẵn. Các gốc từ mỗi trong số các HVR này được ghi chú dưới đây.

Vòng	Kabat	AbM	Chothia	Tiếp xúc
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 (Đánh số theo Kabat)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Đánh số theo Chothia)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

HVR có thể bao gồm "HVR mở rộng" như sau: 24-36 hoặc 24-34 (L1), 46-56 hoặc 50-56 (L2), và 89-97 hoặc 89-96 (L3) trong VL, và 26-35 (H1), 50-65 hoặc 49-65 (phương án được ưu tiên) (H2), và 93-102, 94-102, hoặc 95-102 (H3) trong VH. Các gốc của miền biến đổi được đánh số theo Kabat et al, nêu trên, cho mỗi trong số

các định nghĩa về HVR mở rộng này.

"*Khung*" hoặc gốc "*FR*" là các gốc của miền biến đổi không phải là các gốc HVR như được xác định ở đây.

Cụm từ "*đánh số gốc của miền biến đổi như trong Kabat*" hoặc "*đánh số vị trí axit amin như trong Kabat*" và các biến thể của chúng, dùng để chỉ hệ thống đánh số được sử dụng cho miền biến đổi chuỗi nặng hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ của tài liệu của kháng thể trong Kabat et al, nêu trên. Bằng cách sử dụng hệ thống đánh số này, trình tự axit amin thẳng thực sự có thể chứa vài axit amin hoặc axit amin bổ sung tương ứng với việc rút ngắn, hoặc cài xen vào, FR hoặc HVR của miền biến đổi. Ví dụ, miền biến đổi chuỗi nặng có thể bao gồm một gốc cài xen axit amin (gốc 52a theo Kabat) sau gốc 52 của H2 và các gốc đã được cài xen (ví dụ, các gốc 82a, 82b, và 82c, v.v. theo Kabat) sau gốc 82 FR chuỗi nặng. Việc đánh số các gốc theo Kabat có thể được xác định đối với kháng thể đã cho bằng cách sắp thẳng ở vùng tương đồng của trình tự của kháng thể với trình tự đã được đánh số theo hệ thống Kabat "chuẩn".

Hệ thống đánh số Kabat thường được sử dụng khi nói đến gốc trong miền biến đổi (ước chừng các gốc 1-107 của chuỗi nhẹ và các gốc 1-113 của chuỗi nặng) (ví dụ, Kabat et al, Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "Hệ thống đánh số EU hoặc, Kabat" hoặc "chỉ số EU" thường được sử dụng khi nói đến gốc trong vùng ổn định chuỗi nặng của globulin miễn dịch (ví dụ, chỉ số EU được báo cáo trong Kabat et al, nêu trên). "Chỉ số EU nêu trong Kabat" dùng để chỉ việc đánh số gốc của kháng thể IgG1của người theo EU. Việc đề cập đến số gốc trong miền biến đổi của kháng thể nghĩa là đánh số bằng hệ thống đánh số Kabat. Việc đề cập đến số gốc trong miền ổn định của kháng thể nghĩa là đánh số bằng hệ thống đánh số EU hoặc, Kabat (ví dụ, xem, Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2010-280227).

"Khung thể nhận của người" như được sử dụng trong bản mô tả này là khung chứa trình tự axit amin của khung VL hoặc VH có nguồn gốc từ khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người. Khung thể nhận của người "có nguồn gốc từ" khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người có thể chứa cùng trình tự axit amin của nó, hoặc có thể chứa các thay đổi trình tự axit amin tồn tại trước. Theo một số phương án, số lượng các thay đổi axit amin tồn tại trước là 10 hoặc ít hơn, 9 hoặc ít hơn, 8 hoặc ít hơn, 7 hoặc ít hơn, 6 hoặc ít hơn, 5 hoặc ít hơn, 4 hoặc ít hơn, 3 hoặc ít hơn, hoặc 2 hoặc ít hơn. Khi các thay đổi axit amin tồn tại

trước có mặt trong VH, tốt hơn là các thay đổi này chỉ xảy ra ở ba, hai, hoặc một trong số các vị trí 71H, 73H và 78H; ví dụ, gốc axit amin ở các vị trí này có thể là 71A, 73T và/hoặc 78A. Theo một phương án, khung thể nhận VL của người là giống về trình tự với trình tự khung globulin miễn dịch VL của người hoặc trình tự khung liên ứng của người.

"*Khung liên ứng của người*" là khung có các gốc axit amin xuất hiện phổ biến nhất khi chọn lọc trình tự khung VL hoặc VH globulin miễn dịch của người. Nói chung, việc chọn lọc trình tự VL hoặc VH globulin miễn dịch của người là từ phân nhóm của trình tự miền biến đổi. Nói chung, phân nhóm của các trình tự là phân nhóm nêu trong Kabat et al, *Sequences of Protein of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Các ví dụ bao gồm, đối với VL, phân nhóm có thể là phân nhóm kappa I, kappa II, kappa III hoặc kappa IV như nêu trong Kabat và đồng tác giả, nêu trên. Ngoài ra, đối với VH, phân nhóm có thể là phân nhóm I, phân nhóm II, hoặc phân nhóm III như nêu trong Kabat et al, nêu trên.

"Cải biến axit amin" tại một vị trí xác định, ví dụ, của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, dùng để chỉ sự thay thế hoặc sự khuyết gốc xác định, hoặc sự cài xen ít nhất một gốc axit amin liền kề gốc xác định. Sự cài xen "liền kề" vào gốc xác định nghĩa là sự cài xen trong một đến hai gốc của chúng. Sự cài xen có thể là đầu tận cùng N hoặc đầu tận cùng C với gốc xác định. Sự cải biến axit amin được ưu tiên ở đây là sự thay thế.

Kháng thể "đã trưởng thành ái lực", như kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực theo sáng chế, là kháng thể có một hoặc nhiều sửa đổi trong một hoặc nhiều HVR của chúng dẫn đến sự cải thiện về ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên, so với kháng thể bố mẹ không có (các) sửa đổi này. Theo một phương án, kháng thể đã trưởng thành ái lực có ái lực ở mức nanomol hoặc thậm chí picomol đối với kháng nguyên đích. Kháng thể đã trưởng thành ái lực được tạo ra bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, Marks và đồng tác giả, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992) mô tả sự trưởng thành ái lực bằng cách xáo trộn miền VH và VL. Phương pháp gây đột biến ngẫu nhiên HVR và/hoặc các gốc khung được mô tả bởi, ví dụ: Barbas và đồng tác giả. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier và đồng tác giả. *Gene* 169:147-155 (1995); Yelton và đồng tác giả. *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson và đồng tác giả, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); và Hawkins *et al, J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "*nhận diện đặc hiệu*" hoặc "*liên kết đặc hiệu*" dùng để chỉ các tương tác đo được và lặp lại được như sức hút hoặc sự liên kết giữa đích và kháng thể, như giữa kháng thể kháng TREM2 và TREM2 mà có tính quyết định về sự có mặt của đích khi có mặt quần thể phân tử không đồng nhất bao gồm các phân tử sinh học. Ví dụ, kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, liên kết đặc hiệu hoặc ưu tiên với đích hoặc epitop là kháng thể liên kết đích hoặc epitop này với ái lực, ái lực tổng lớn hơn, dễ dàng hơn, và/hoặc với thời gian dài hơn so với khi nó liên kết với các đích khác hoặc các epitop khác của đích. Khi đọc định nghĩa này cũng được hiểu rằng, ví dụ, kháng thể (hoặc gốc) liên kết đặc hiệu hoặc ưu tiên với đích thứ nhất có thể có hoặc không liên kết đặc hiệu hoặc ưu tiên với đích thứ hai. Như vậy, "*liên kết đặc hiệu*" hoặc "*liên kết ưu tiên*" không nhất thiết cần phải loại trừ (mặc dù nó có thể bao gồm) liên kết. Kháng thể liên kết đặc hiệu với đích có thể có hằng số liên kết ít nhất là khoảng 10^3 M^{-1} hoặc 10^4 M^{-1}, đôi khi là khoảng 10^5 M^{-1} hoặc 10^6 M^{-1}, trong các trường hợp khác là khoảng 10^6 M^{-1} hoặc 10^7 M^{-1}, khoảng 10^8 M^{-1} đến 10^9 M^{-1}, hoặc khoảng 10^{10} M^{-1} đến 10^{11} M^{-1} hoặc cao hơn. Các dạng thử nghiệm miễn dịch khác nhau có thể được sử dụng để chọn lọc các kháng thể có tính phản ứng miễn dịch đặc hiệu với protein cụ thể. Ví dụ, thử nghiệm miễn dịch ELISA pha rắn thường được sử dụng để chọn lọc kháng thể đơn dòng có tính phản ứng miễn dịch đặc hiệu với protein. Xem, ví dụ, Harlow và Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York, đối với mô tả về kiểu và điều kiện của thử nghiệm miễn dịch có thể được sử dụng để xác định tính phản ứng miễn dịch đặc hiệu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "*tương tác*" giữa protein TREM2 và protein thứ hai bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tương tác protein-protein, tương tác vật lý, tương tác hóa học, liên kết, liên kết cộng hóa trị, và liên kết ion. Như được sử dụng trong bản mô tả này, kháng thể "ức chế tương tác" giữa hai protein khi kháng thể phá vỡ, làm giảm, hoặc khử bỏ hoàn toàn tương tác giữa hai protein. Kháng thể theo sáng chế, hoặc mảnh của nó, "ức chế tương tác" giữa hai protein khi kháng thể hoặc mảnh của nó liên kết với một trong số hai protein.

Kháng thể "chủ vận" hoặc kháng thể "hoạt hóa" là kháng thể gây ra (ví dụ, làm tăng) một hoặc nhiều hoạt tính hoặc chức năng của kháng nguyên sau khi kháng thể liên kết với kháng nguyên.

Kháng thể "đối kháng" hoặc kháng thể "*phong bế*" là kháng thể làm giảm hoặc khử bỏ (ví dụ, làm giảm) liên kết kháng nguyên với một hoặc nhiều phối tử sau khi kháng thể liên kết với kháng nguyên, và/hoặc làm giảm hoặc khử bỏ (ví dụ, làm giảm)

một hoặc nhiều hoạt tính hoặc chức năng của kháng nguyên sau khi kháng thể liên kết với kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể đối kháng, hoặc kháng thể phong bế ức chế về cơ bản hoặc hoàn toàn liên kết kháng nguyên với một hoặc nhiều phối tử và/hoặc một hoặc nhiều hoạt tính hoặc chức năng của kháng nguyên.

"Chức năng hiệu ứng" của kháng thể dùng để chỉ các hoạt tính sinh học của kháng thể đóng góp vào vùng Fc (vùng Fc của trình tự tự nhiên hoặc vùng Fc biến thể của trình tự axit amin) của kháng thể, và làm thay đổi isotyp kháng thể.

Thuật ngữ "*vùng Fc*" được sử dụng ở đây để xác định vùng đầu tận cùng C của chuỗi nặng globulin miễn dịch, bao gồm vùng Fc của trình tự tự nhiên và vùng Fc biến thể. Mặc dù ranh giới của vùng Fc của chuỗi nặng globulin miễn dịch có thể thay đổi, vùng Fc chuỗi nặng IgG của người thường được định nghĩa là sự kéo dài từ gốc axit amin ở vị trí Cys226, hoặc từ Pro230, đến đầu tận cùng carboxyl của chúng. Lysin đầu tận cùng C (gốc 447 theo hệ thống đánh số EU hoặc Kabat) của vùng Fc có thể được loại bỏ, ví dụ, trong quá trình tạo ra hoặc tinh chế kháng thể, hoặc bằng cách thao tác tái tổ hợp axit nucleic mã hóa chuỗi nặng của kháng thể. Do đó, chế phẩm chứa kháng thể nguyên vẹn có thể bao gồm quần thể kháng thể với tất cả các gốc K447 được loại bỏ, quần thể kháng thể không có các gốc K447 được loại bỏ, và quần thể kháng thể có hỗn hợp của kháng thể có hoặc không có gốc K447. Vùng Fc thích hợp của trình tự tự nhiên để sử dụng trong kháng thể theo sáng chế bao gồm IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4 của người.

"*Vùng Fc của trình tự tự nhiên*" chứa trình tự axit amin giống với trình tự axit amin của vùng Fc được tìm thấy trong tự nhiên. Vùng Fc của trình tự tự nhiên của người bao gồm vùng Fc IgG1 của trình tự tự nhiên của người (Alotyp A và không phải A); vùng Fc IgG2 của trình tự tự nhiên của người; vùng Fc IgG3 của trình tự tự nhiên của người; và vùng Fc IgG4 của trình tự tự nhiên của người cũng như biến thể có trong tự nhiên của chúng.

"Vùng Fc biến thể" chứa trình tự axit amin khác với trình tự của vùng Fc của trình tự tự nhiên bởi ít nhất một cải biến axit amin, tốt hơn là một hoặc nhiều thay thế axit amin. Tốt hơn là, vùng Fc biến thể có ít nhất một thay thế axit amin so với vùng Fc của trình tự tự nhiên hoặc với vùng Fc của polypeptit bố mẹ, ví dụ, từ khoảng một đến khoảng mười thay thế axit amin, và tốt hơn là từ khoảng một đến khoảng năm thay thế axit amin trong vùng Fc của trình tự tự nhiên hoặc trong vùng Fc của polypeptit bố mẹ. Vùng Fc biến thể ở đây tốt hơn là sẽ có mức tương đồng ít nhất khoảng 80% với

vùng Fc của trình tự tự nhiên và/hoặc với vùng Fc của polypeptit bố mẹ, và tốt nhất là có mức tương đồng ít nhất khoảng 90% với vùng Fc của trình tự tự nhiên và/hoặc với vùng Fc của polypeptit bố mẹ, tốt hơn nữa là có mức tương đồng ít nhất khoảng 95% với vùng Fc của trình tự tự nhiên và/hoặc với vùng Fc của polypeptit bố mẹ.

"*Thụ thể Fc*" hoặc "*FcR*" mô tả thụ thể liên kết với vùng Fc của kháng thể. FcR được ưu tiên là FcR của trình tự tự nhiên của người. Ngoài ra, FcR được ưu tiên là FcR liên kết kháng thể IgG (thụ thể gamma) và bao gồm các thụ thể của phân lớp FcγRI, FcγRII, và FcγRIII, bao gồm các biến thể alen và các dạng ghép thay thế của các thụ thể này, thụ thể FcγRII bao gồm FcγRIIA ("thụ thể hoạt hóa") và FcγRIIB ("thụ thể ức chế"), có trình tự axit amin tương tự mà khác nhau chủ yếu về miền tế bào chất của chúng.

Thụ thể hoạt hóa FcγRIIA chứa motip hoạt hóa gốc tyrosin thụ thể miễn dịch ("ITAM") trong miền tế bào chất của nó. Thụ thể ức chế FcγRIIB chứa motip ức chế gốc tyrosin thụ thể miễn dịch ("ITIM") trong miền tế bào chất của nó. (xem, ví dụ, M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997)). FcR được xem xét trong Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991); Capel và đồng tác giả, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); và de Haas và đồng tác giả, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41 (1995). Các FcR khác, bao gồm các FcR được xác định trong tương lai, được bao hàm bởi thuật ngữ "FcR" ở đây. FcR cũng có thể làm tăng chu kỳ bán rã trong huyết thanh của kháng thể.

Sự liên kết với FcRn *in vivo* và chu kỳ bán rã trong huyết thanh của polypeptit liên kết ái lực cao với FcRn của người có thể được thử nghiệm, ví dụ, ở chuột nhắt chuyển gen hoặc các dòng tế bào đã được gây nhiễm của người biểu hiện FcRn của người, hoặc ở động vật linh trưởng mà polypeptit có vùng Fc biến thể được dùng. WO 2004/42072 (Presta) mô tả các biến thể kháng thể với liên kết với FcR đã được cải thiện hoặc đã được khử bỏ. Cũng xem, ví dụ, Shields và đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tỷ lệ % mức đồng nhất trình tự axit amin" và "mức tương đồng" với trình tự peptit, polypeptit hoặc kháng thể dùng để chỉ tỷ lệ phần trăm các gốc axit amin trong trình tự ứng viên mà giống với gốc axit amin trong trình tự peptit hoặc polypeptit cụ thể, sau khi sắp thẳng trình tự và đưa vào các khoảng trống, nếu cần, để đạt được phần trăm mức đồng nhất tối đa, và không xem xét các thay thế bảo toàn bất kỳ như một phần của tính đồng nhất trình tự. Sự sắp thẳng

nhằm mục đích xác định phần trăm mức tương đồng trình tự axit amin có thể đạt được theo nhiều cách khác nhau nằm trong hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng phần mềm máy tính có sẵn công khai như phần mềm BLAST, BLAST-2, ALIGN hoặc MEGALIGN™ (DNASTAR). Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định các thông số thích hợp để đo sự sắp thẳng, bao gồm các thuật toán bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này cần thiết để đạt được sự sắp thẳng tối đa trên toàn bộ chiều dài của các trình tự được so sánh.

Phân tử axit nucleic "*được phân lập*" mã hóa kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, là phân tử axit nucleic được xác định và được tách khỏi ít nhất một phân tử axit nucleic tạp mà nó thường được liên kết trong môi trường trong đó nó đã được tạo ra. Tốt hơn là, axit nucleic đã được phân lập không liên kết với tất cả các thành phần liên quan đến môi trường sản xuất. Phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa polypeptit và kháng thể ở đây là ở dạng khác với dạng hoặc thiết lập trong đó nó được tìm thấy trong tự nhiên. Phân tử axit nucleic được phân lập vì vậy được phân biệt với axit nucleic mã hóa polypeptit và kháng thể ở đây tồn tại tự nhiên trong tế bào.

Thuật ngữ "*vecto*" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định để chỉ phân tử axit nucleic có khả năng vận chuyển axit nucleic khác mà nó đã được liên kết vào axit nucleic này. Một kiểu vectơ là "plasmit" dùng để chỉ ADN sợi kép dạng vòng mà mảnh ADN bổ sung có thể được nối vào đó. Kiểu khác của vectơ là vectơ thể thực khuẩn. Kiểu khác của vectơ là vectơ virut, trong đó mảnh ADN bổ sung có thể được nối vào bộ gen virut. Các vectơ nhất định có khả năng sao chép tự chủ trong tế bào chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, vectơ vi khuẩn có nguồn gốc sao chép vi khuẩn và vectơ động vật có vú episom). Các vectơ khác (ví dụ, vectơ động vật có vú không episom) có thể được nhập vào bộ gen của tế bào chủ khi đưa vào tế bào chủ, và nhờ đó được sao chép cùng với bộ gen vật chủ. Ngoài ra, các vectơ nhất định có khả năng điều khiển sự biểu hiện của gen mà chúng được liên kết có điều khiển. Vectơ như vậy được dùng trong bản mô tả này được gọi là "vectơ biểu hiện tái tổ hợp" hoặc đơn giản là "vectơ biểu hiện". Nói chung, vectơ biểu hiện được sử dụng trong kỹ thuật ADN tái tổ hợp thường ở dạng plasmit. Trong bản mô tả này, "plasmit" và "vectơ" có thể được sử dụng hoán đổi với nhau vì plasmit là dạng vectơ được sử dụng phổ biến nhất.

"*Polynucleotit*" hoặc "*axit nucleic*" như được sử dụng hoán đổi nhau trong bản mô tả, dùng để chỉ polyme của nucleotit có chiều dài bất kỳ, và bao gồm ADN và ARN. Nucleotit có thể là deoxyribonucleotit, ribonucleotit, nucleotit hoặc bazơ cải biến, và/hoặc dạng tương tự của chúng, hoặc chất bất kỳ có thể được kết hợp vào

polyme bằng ADN hoặc ARN polymeraza hoặc bằng phản ứng tổng hợp. Polynucleotit có thể bao gồm các nucleotit cải biến, như nucleotit được metyl hóa và dạng tương tự của chúng. Nếu có mặt, sự cải biến đối với cấu trúc nucleotit có thể được tạo ra trước khi hoặc sau khi lắp ráp polyme này. Trình tự của nucleotit có thể bị gián đoạn bởi các thành phần không phải nucleotit. Polynucleotit có thể bao gồm (các) cải biến sau khi tổng hợp, như liên hợp với nhãn. Các dạng cải biến khác bao gồm, ví dụ, sự thay thế "mũ" của một hoặc nhiều nucleotit có trong tự nhiên bằng dạng tương tự, cải biến internucleotit như, ví dụ, các cải biến với liên kết không tích điện (ví dụ, metyl phosphonat, phosphotrieste, phosphoamidat, cacbamat, v.v.) và với các liên kết tích điện (ví dụ, phosphorothioat, phosphorodithioat, v.v.), các cải biến chứa các gốc treo như, ví dụ, protein (ví dụ, nucleaza, độc tố, kháng thể, peptit tín hiệu, ply-L-lysin, v.v.), các cải biến với chất cài xen (ví dụ, acridin, psoralen, v.v.), các cải biến chứa chất chelat hóa (ví dụ, kim loại, kim loại phóng xạ, bo, kim loại oxy hóa, v.v.), các cải biến chứa chất alkyl hóa, các cải biến với liên kết cải biến (ví dụ, axit nucleic alpha anome, v.v.), cũng như các dạng chưa được cải biến của polynucleotit. Ngoài ra, nhóm bất kỳ trong số các nhóm hydroxyl có mặt ban đầu trong đường có thể được thay thế, ví dụ, bằng nhóm phosphonat, nhóm phosphat, được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ chuẩn, hoặc được hoạt hóa để tạo liên kết bổ sung với nucleotit bổ sung, hoặc có thể được liên hợp với nền rắn hoặc bán rắn. OH đầu tận cùng 5' và 3' có thể được phosphoryl hóa hoặc được thế bằng amin hoặc các gốc nhóm gắn mũ hữu cơ chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Các hydroxyl khác cũng có thể được tạo dẫn xuất thành các nhóm bảo vệ tiêu chuẩn. Polynucleotit cũng có thể chứa các dạng tương tự của đường riboza hoặc deoxyriboza đã biết thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm, ví dụ, 2'-O-metyl-, 2'-O-alyl-, 2'-flo- hoặc 2'-azido-riboza, chất tương tự đường carboxyclic, đường α-anome, đường epime như arabinoza, xyloza hoặc lyxoza, đường pyranoza, đường furanoza, sedoheptuloza, chất tương tự không vòng, và chất tương tự nucleosit bazơ như metyl ribosit. Một hoặc nhiều liên kết phosphodieste có thể được thay thế bằng nhóm liên kết thay thế. Các nhóm liên kết thay thế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương án trong đó phosphat được thay thế bằng P(O)S ("thioat"), P(S)S ("dithioat"), (O)NR2 ("amidat"), P(O)R, P(O)OR', CO, hoặc CH2 ("formaxetal"), trong đó mỗi R hoặc R' độc lập là H hoặc alkyl (1-20 C) được thế hoặc không được thế tuỳ ý chứa liên kết ete (-O-), aryl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl hoặc araldyl. Không phải tất cả các liên kết trong polynucleotit đều cần phải giống nhau. Phần mô tả trước áp dụng đối với tất cả các polynucleotit được đề cập ở đây, bao gồm ARN và ADN.

"*Tế bào chủ*" bao gồm tế bào hoặc giống cấy tế bào riêng rẽ có thể là hoặc đã từng là thể nhận cho (các) vectơ để đưa vào các cài xen polynucleotit. Tế bào chủ bao gồm thế hệ con của một tế bào chủ duy nhất, và thế hệ con có thể không nhất thiết phải giống nhau hoàn toàn (về hình thái hoặc về phần bổ sung ADN bộ gen) với tế bào bố mẹ ban đầu do đột biến tự nhiên, đột biến ngẫu nhiên, hoặc đột biến cố ý. Tế bào chủ bao gồm tế bào được chuyển nhiễm *in vivo* bằng polynucleotit theo sáng chế này.

"*Chất mang*" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm chất mang dược dụng, tá dược, hoặc chất làm ổn định không độc với tế bào hoặc động vật có vú được tiếp xúc với chúng ở liều lượng và nồng độ được dùng. Thông thường, chất mang được chấp nhận dùng trong cơ thể là dung dịch nước đệm pH. Ví dụ về chất mang được chấp nhận về mặt sinh lý bao gồm chất đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic; polypeptit khối lượng phân tử thấp (thấp hơn khoảng 10 gốc); protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc globulin miễn dịch; polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, arginin hoặc lysin; monosacarit, disacarit, và các hydratcacbon khác bao gồm glucoza, mannoza, hoặc dextrin; chất chelat hóa như EDTA; rượu đường như mannitol hoặc sorbitol; ion đối tạo thành muối như natri; và/hoặc chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, polyetylen glycol (PEG), và PLURONICS™.

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây dùng để chỉ khoảng sai số thông thường cho giá trị tương ứng mà người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Khi nói đến "khoảng" giá trị hoặc thông số trong bản mô tả này bao gồm (và mô tả) các phương án đề cập đến bản thân giá trị hoặc thông số đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít không xác định bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có quy định khác. Ví dụ, khi nói đến kháng thể là nói đến một đến nhiều kháng thể, như lượng mol và bao gồm các dạng tương đương của chúng đã biết với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và v.v.

Cần hiểu rằng các khía cạnh và các phương án theo sáng chế được mô tả ở đây bao gồm các khía cạnh và các phương án "bao gồm", "chứa" và "về cơ bản gồm".

Tổng quan

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng TREM2 (ví dụ, kháng thể đơn dòng) với ái lực và đặc điểm chức năng được cải thiện; phương pháp tạo ra và sử dụng kháng thể này; dược phẩm chứa kháng thể này; axit nucleic mã hóa kháng thể này; và tế bào chủ

chứa axit nucleic mã hóa kháng thể này.

Do đó, các khía cạnh nhất định theo sáng chế dựa vào, ít nhất một phần, việc xác định kháng thể kháng TREM2 có khả năng liên kết với cả hai TREM2 của người và khỉ đuôi dài Cynomolgus với ái lực cao (xem, ví dụ, Ví dụ 2 và 6); có khả năng liên kết với tế bào miễn dịch sơ cấp của người với ái lực cao (xem, ví dụ, Ví dụ 1-3); mà có khả năng gom và hoạt hóa sự truyền tín hiệu TREM2 *in vitro* và *in vivo* được cải thiện (xem, ví dụ, Ví dụ 3, 7, và 11); và có khả năng làm tăng mức sống sót tế bào miễn dịch *in vitro* được cải thiện (xem, ví dụ, Ví dụ 3 và 9). Thuận lợi là, đã thấy rằng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có chu kỳ bán rã *in vivo* cải thiện và có thể làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vitro* và *in vivo* (xem, ví dụ, Ví dụ 4, 8, và 10). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế gây ra, làm tăng, hoặc theo cách khác là tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 theo sáng chế. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có một hoặc nhiều ái lực và đặc điểm chức năng được cải thiện, so với kháng thể kháng TREM2 có vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-h50 hoặc AL2p-h77. Ngoài ra, trên cơ sở kết quả mô tả trong các Ví dụ 2-11, đặc điểm chức năng của kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực theo sáng chế, sẽ không thể dự đoán được từ ái lực đã được cải thiện của chúng đối với TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có ái lực cao đối với TREM2 có các đặc tính chức năng sau: khả năng làm tăng sự truyền tín hiệu TREM2 cả ở dạng hòa tan và ở dạng liên kết với đĩa; khả năng thúc đẩy sự sống sót của đại thực bào sơ cấp của người và tế bào tua sơ cấp của người; khả năng làm giảm sự tạo ra TREM2 hòa tan (sTREM2) cả *in vitro* bởi tế bào tủy sơ cấp của người lẫn *in vivo*; và có tính phản ứng đa đặc hiệu (PSR) tương đối thấp, là phép đo liên kết không đặc hiệu. Như được đề cập trong bản mô tả này, sự trưởng thành ái lực có thể dẫn đến các biến thể kháng thể kháng TREM2 có cả ái lực liên kết tăng lẫn PSR tăng (tức là, sự liên kết không đặc hiệu tương đối cao). Mặc dụ các kháng thể nhất định theo sáng chế, như AL2p-31 và AL2p-60, có ái lực liên kết cao hơn và đặc tính chức năng tốt hơn so với các biến thể kháng thể đã trưởng thành ái lực khác, chúng cũng có PSR cao và có mức liên kết cơ sở với tế bào cao (xem, ví dụ, Ví dụ 12). Bất ngờ là, kháng thể AL2p-58 và AL2p-47 có cả ái lực liên kết cao và PSR tương đối thấp so với các biến thể kháng thể có ái lực cao khác, như AL2p-31 và AL2p-60, mặc dù cũng có khả năng làm tăng sự truyền tín hiệu TREM2 cả ở dạng hòa tan và ở dạng liên kết với đĩa, thúc đẩy khả năng sống sót của đại thực bào sơ cấp của người và tế bào tua sơ cấp của

người; và làm giảm sự tạo ra TREM2 hòa tan (sTREM2) cả *in vitro* bởi tế bào tủy sơ cấp của người lẫn *in vivo* (xem, ví dụ, Ví dụ 2-12). Trên cơ sở các kết quả này, điều bất ngờ là các kháng thể AL2p-58 và AL2p-47 có ái lực cao đối với TREM2 và các đặc tính chức năng tốt mà không có PSR đáng kể và sự liên kết cơ sở với tế bào bất kỳ.

Kết quả trong Ví dụ 9 cũng bất ngờ cho thấy rằng kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực theo sáng chế, như AL2p-58 và AL2p-47, gây ra mức tăng gấp vài trăm lần về khả năng sống sót của đại thực bào và tế bào tua sơ cấp của người (xem, ví dụ, Bảng 14 và FIG. 8A và 8B). Đặc tính chức năng này là bất ngờ, vì kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực, như AL2p-58 và AL2p-47, chỉ có mức cải thiện về ái lực (K_D) đối với liên kết với TREM2-Fc của người là gấp khoảng 10 lần so với kháng thể kháng TREM2 AL2p của chuột nhắt bố mẹ (xem, ví dụ, các Bảng 1 và 8), nhưng có mức tăng vài trăm lần về khả năng thúc đẩy mức sống sót của tế bào. Ngoài ra, bất ngờ là kháng thể AL2p-37, có ái lực liên kết gần tương đương so với AL2p-58 và AL2p-47, có hiệu lực thấp hơn tương đối so với AL2p-58 và AL2p-47 để thúc đẩy khả năng sống sót của tế bào.

Protein TREM2

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể liên kết với protein TREM2 theo sáng chế với ái lực được cải thiện và gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 sau khi liên kết với protein TREM2 biểu hiện trong tế bào.

Protein TREM2 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein TREM2 của người (số truy nhập Uniprot Q9NZC2; SEQ ID NO: 1), và protein TREM2 của động vật có vú không phải là người, như protein TREM2 của chuột nhắt (số truy nhập Uniprot Q99NH8; SEQ ID NO: 2), protein TREM2 của chuột cống (số truy nhập Uniprot D3ZZ89; SEQ ID NO: 3), protein TREM2 của khỉ Rhesus (số truy nhập Uniprot F6QVF2; SEQ ID NO: 4), protein TREM2 của khỉ đuôi dài cynomolgus (số truy nhập NCBI XP_015304909,1; SEQ ID NO: 5), protein TREM2 của ngựa (số truy nhập Uniprot F7D6L0; SEQ ID NO: 6), protein TREM2 của lợn (số truy nhập Uniprot H2EZZ3; SEQ ID NO: 7), và protein TREM2 của chó (số truy nhập Uniprot E2RP46; SEQ ID NO: 8). Như được sử dụng trong bản mô tả này "protein TREM2" dùng để chỉ cả trình tự kiểu dại lẫn trình tự của biến thể có trong tự nhiên.

Thụ thể khởi động được biểu hiện trên tế bào tủy-2 (TREM2) chỉ TREM-2, TREM2a, TREM2b, TREM2c, thụ thể khởi động được biểu hiện trên tế bào tủy-2a, và

thụ thể khởi động được biểu hiện trên bạch cầu đơn nhân-2. TREM2 là protein màng có 230 axit amin. TREM2 là thụ thể giống globulin miễn dịch được biểu hiện cơ bản trên tế bào dòng tủy, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, đại thực bào, tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, tế bào hủy xương, và tế bào vi thần kinh đệm. Theo một số phương án, TREM2 tạo ra phức hợp truyền tín hiệu thụ thể với DAP12. Theo một số phương án, TREM2 phosphoryl hóa và truyền tín hiệu nhờ DAP12 (protein thích ứng miền ITAM). Theo một số phương án, việc truyền tín hiệu TREM2 dẫn đến việc hoạt hóa xuôi chiều PI3K hoặc các tín hiệu nội bào khác. Trên tế bào tủy, các tín hiệu thụ thể giống Toll (TLR) là quan trọng đối với sự hoạt hóa hoạt tính TREM2, ví dụ, trong phạm vi đáp ứng lây nhiễm. TLR cũng đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng viêm bệnh lý, ví dụ, TLR được biểu hiện ở đại thực bào và tế bào tua.

Theo một số phương án, một ví dụ về trình tự axit amin TREM2 của người được nêu dưới đây dưới dạng SEQ ID NO: 1:

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

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

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

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

Theo một số phương án, TREM2 của người là tiền protein bao gồm peptit tín hiệu. Theo một số phương án, TREM2 của người là protein trưởng thành. Theo một số phương án, protein TREM2 trưởng thành không bao gồm peptit tín hiệu. Theo một số phương án, protein TREM2 trưởng thành được biểu hiện trên tế bào. Theo một số phương án, TREM2 chứa peptit tín hiệu nằm tại gốc axit amin 1-18 của TREM2 của người (SEQ ID NO: 1); miền kiểu biến đổi giống globulin miễn dịch (IgV) ngoại bào nằm tại gốc axit amin 29-112 của TREM2 của người (SEQ ID NO: 1); các trình tự ngoại bào bổ sung nằm tại gốc axit amin 113-174 của TREM2 của người (SEQ ID NO: 1); miền xuyên màng nằm tại gốc axit amin 175-195 của TREM2 của người (SEQ ID NO: 1); và miền nội bào nằm tại gốc axit amin 196-230 của TREM2 của người (SEQ ID NO: 1).

Miền xuyên màng của TREM2 của người chứa lysin ở gốc axit amin 186 có thể tương tác với axit aspartic trong DAP12, là protein thích ứng quan trọng để chuyển đổi

việc truyền tín hiệu từ TREM2, TREM1, và các thành viên thuộc họ IgV liên quan khác.

Dạng tương đồng của TREM2 của người bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thụ thể tế bào giết tự nhiên (NK) NK-p44 (NCTR2), thụ thể globulin miễn dịch polyme (pIgR), CD300E, CD300A, CD300C, và TREML1/TLT1. Theo một số phương án, NCTR2 có sự tương đồng với TREM2 trong miền IgV.

Kháng thể kháng TREM2

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng) liên kết đặc hiệu với TREM2 với ái lực được cải thiện. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết với protein TREM2 trưởng thành. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết với protein TREM2 trưởng thành, trong đó protein TREM2 trưởng thành được biểu hiện trên tế bào. Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết với protein TREM2 được biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào của người được chọn từ tế bào tua của người, đại thực bào của người, bạch cầu đơn nhân của người, tế bào hủy xương của người, tế bào Langerhans của da của người, tế bào Kupffer của người, tế bào vi thần kinh đệm của người, và các tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với protein TREM2 mà không cạnh tranh với, ức chế, hoặc theo cách khác là phong bế một hoặc nhiều phối tử TREM2 từ liên kết với protein TREM2. Ví dụ về phối tử TREM2 thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phối tử TREM2 được biểu hiện bởi tế bào *E. coli*, tế bào gây chết theo chương trình, axit nucleic, lipit anion, APOE, APOE2, APOE3, APOE4, APOE anion, APOE2 anion, APOE3 anion, APOE4 anion, APOE được lipit hóa, APOE2 được lipit hóa, APOE3 được lipit hóa, APOE4 được lipit hóa, lipit ion lưỡng tính, phospholipit tích điện âm, phosphatidylserin, sulfatit, phosphatidylcholin, sphingomyelin, phospholipit màng, protein được lipit hóa, proteolipit, peptit được lipit hóa, và amyloit beta peptit được lipit hóa. Do đó, theo một số phương án, một hoặc nhiều phối tử TREM2 bao gồm tế bào *E. coli*, tế bào gây chết theo chương trình, axit nucleic, lipit anion, lipit ion lưỡng tính, phospholipit tích điện âm, phosphatidylserin (PS), sulfatit, phosphatidylcholin, sphingomyelin (SM), phospholipit, protein được lipit hóa, proteolipit, peptit được lipit hóa, và amyloit beta peptit được lipit hóa.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế không ức chế

sự sinh trưởng của một hoặc nhiều tế bào miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều tế bào miễn dịch sơ cấp với ái lực cao hơn 5 lần đến 100 lần so với kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều tế bào miễn dịch sơ cấp với ái lực cao hơn ít nhất 5 lần, cao hơn ít nhất 6 lần, cao hơn ít nhất 7 lần, cao hơn ít nhất 8 lần, cao hơn ít nhất 9 lần, cao hơn ít nhất 10 lần, cao hơn ít nhất 11 lần, cao hơn ít nhất 12 lần, cao hơn ít nhất 13 lần, cao hơn ít nhất 14 lần, cao hơn ít nhất 15 lần, cao hơn ít nhất 16 lần, cao hơn ít nhất 17 lần, cao hơn ít nhất 18 lần, cao hơn ít nhất 19 lần, cao hơn ít nhất 20 lần, cao hơn ít nhất 21 lần, cao hơn ít nhất 22 lần, cao hơn ít nhất 23 lần, cao hơn ít nhất 24 lần, cao hơn ít nhất 25 lần, cao hơn ít nhất 26 lần, cao hơn ít nhất 27 lần, cao hơn ít nhất 28 lần, cao hơn ít nhất 29 lần, cao hơn ít nhất 30 lần, cao hơn ít nhất 35 lần, cao hơn ít nhất 40 lần, cao hơn ít nhất 45 lần, cao hơn ít nhất 50 lần so với kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều tế bào miễn dịch sơ cấp với cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) nằm trong khoảng từ 100 đến 1500, hoặc lớn hơn 1500. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều tế bào miễn dịch sơ cấp với cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) là ít nhất 100, ít nhất 110, ít nhất 120, ít nhất 130, ít nhất 140, ít nhất 141, ít nhất 150, ít nhất 152, ít nhất 155, ít nhất 159, ít nhất 160, ít nhất 170, ít nhất 180, ít nhất 187, ít nhất 190, ít nhất 194, ít nhất 195, ít nhất 200, ít nhất 210, ít nhất 220, ít nhất 224, ít nhất 230, ít

nhất 235, ít nhất 240, ít nhất 250, ít nhất 260, ít nhất 262, ít nhất 270, ít nhất 280, ít nhất 288, ít nhất 290, ít nhất 296, ít nhất 300, ít nhất 310, ít nhất 318, ít nhất 320, ít nhất 322, ít nhất 327, ít nhất 330, ít nhất 340, ít nhất 350, ít nhất 360, ít nhất 370, ít nhất 372, ít nhất 380, ít nhất 390, ít nhất 400, ít nhất 408, ít nhất 410, ít nhất 413, ít nhất 420, ít nhất 430, ít nhất 440, ít nhất 450, ít nhất 460, ít nhất 470, ít nhất 480, ít nhất 490, ít nhất 499, ít nhất 500, ít nhất 510, ít nhất 520, ít nhất 530, ít nhất 534, ít nhất 540, ít nhất 547, ít nhất 550, ít nhất 560, ít nhất 570, ít nhất 580, ít nhất 590, ít nhất 600, ít nhất 610, ít nhất 620, ít nhất 630, ít nhất 640, ít nhất 650, ít nhất 660, ít nhất 662, ít nhất 670, ít nhất 680, ít nhất 690, ít nhất 700, ít nhất 710, ít nhất 720, ít nhất 730, ít nhất 740, ít nhất 750, ít nhất 760, ít nhất 770, ít nhất 780, ít nhất 790, ít nhất 800, ít nhất 810, ít nhất 820, ít nhất 830, ít nhất 840, ít nhất 850, ít nhất 860, ít nhất 870, ít nhất 880, ít nhất 890, ít nhất 900, ít nhất 910, ít nhất 920, ít nhất 930, ít nhất 940, ít nhất 950, ít nhất 960, ít nhất 970, ít nhất 980, ít nhất 990, ít nhất 1000, ít nhất 1035, ít nhất 1110, ít nhất 1120, ít nhất 1130, ít nhất 1140, ít nhất 1150, ít nhất 1160, ít nhất 1170, ít nhất 1180, ít nhất 1190, ít nhất 1200, ít nhất 1210, ít nhất 1220, ít nhất 1230, ít nhất 1240, ít nhất 1250, ít nhất 1260, ít nhất 1270, ít nhất 1280, ít nhất 1290, ít nhất 1300, ít nhất 1310, ít nhất 1320, ít nhất 1330, ít nhất 1340, ít nhất 1350, ít nhất 1360, ít nhất 1370, ít nhất 1380, ít nhất 1390, ít nhất 1400, ít nhất 1410, ít nhất 1420, ít nhất 1430, ít nhất 1440, ít nhất 1450, ít nhất 1460, ít nhất 1467, ít nhất 1470, ít nhất 1480, ít nhất 1490, hoặc ít nhất 1500. Theo một số phương án, MFI được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế gom và hoạt hóa sự truyền tín hiệu TREM2 với lượng cao hơn ít nhất 0,5 lần, cao hơn ít nhất 0,6 lần, cao hơn ít nhất 0,7 lần, cao hơn ít nhất 0,8 lần, cao hơn ít nhất 0,9 lần, cao hơn ít nhất 1 lần, cao hơn ít nhất 2 lần, cao hơn ít nhất 3 lần, cao hơn ít nhất 4 lần, cao hơn ít nhất 5 lần, cao hơn ít nhất 6 lần, cao hơn ít nhất 7 lần, cao hơn ít nhất 8 lần, cao hơn ít nhất 9 lần, hoặc cao hơn ít nhất 10 lần so với lượng của kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng

biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế gom và hoạt hóa tín hiệu TREM2 với lượng gấp khoảng từ 1 lần so với mẫu đối chứng (FOC) đến khoảng 30 lần so với mẫu đối chứng (FOC). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế gom và hoạt hóa tín hiệu TREM2 với lượng gấp ít nhất 1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 1,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 2,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), 3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 3,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), 4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 4,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), 5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 5,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), 6 lần so với mẫu đối chứng

(FOC), ít nhất 6,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 6,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), 7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 7,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), 8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 8,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), 9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,1 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,2 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,3 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,4 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,5 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,6 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,7 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,8 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 9,9 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 10 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 11 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 12 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 13 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 14 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 15 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 16 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 17 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 18 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 19 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 20 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 21 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 22 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 23 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 24 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 25 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 26 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 27 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 28 lần so với mẫu đối chứng (FOC), ít nhất 29 lần so với mẫu đối chứng (FOC), hoặc ít nhất 30 lần so với mẫu đối chứng (FOC). Theo một số phương án, việc gom và hoạt hóa tín hiệu TREM2 được xác định ở 37°C bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp đo sự gom và hoạt hóa tín hiệu TREM2 được mô tả ở đây (ví dụ, xem, Ví dụ 3).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng khả năng sống sót của tế bào miễn dịch *in vitro* đến mức cao hơn ít nhất 1,5 lần, cao hơn ít nhất 2 lần, cao hơn ít nhất 3 lần, cao hơn ít nhất 4 lần, cao hơn ít nhất 5 lần, cao hơn ít nhất 6 lần, cao hơn ít nhất 7 lần, cao hơn ít nhất 8 lần, cao hơn ít nhất 9 lần, cao hơn ít nhất 10 lần, cao hơn ít nhất 11 lần, cao hơn ít nhất 12 lần, cao hơn ít nhất 13 lần, cao hơn ít nhất 14 lần, cao hơn ít nhất 15 lần, cao hơn ít nhất 16 lần, cao hơn ít nhất 17 lần, cao hơn ít nhất 18 lần, cao hơn ít nhất 19 lần, cao hơn ít nhất 20 lần, cao hơn ít nhất 21 lần, cao hơn ít nhất 22 lần, cao hơn ít nhất 23 lần, cao hơn ít nhất 24 lần, cao hơn ít nhất 25 lần, cao hơn ít nhất 26 lần, cao hơn ít nhất 27 lần, cao hơn ít nhất 28 lần, cao hơn ít nhất 29 lần, cao hơn ít nhất 30 lần, cao hơn ít nhất 35 lần, cao hơn ít nhất 40 lần, cao hơn ít nhất 45 lần, cao hơn ít nhất 50 lần, cao hơn ít nhất 55 lần, cao hơn ít nhất 60 lần, cao hơn ít nhất 65 lần, cao hơn ít nhất 70 lần, cao hơn ít nhất 75 lần, cao hơn ít nhất 80 lần, cao hơn ít nhất 85 lần, cao hơn ít nhất 90 lần, cao hơn ít nhất 95 lần, hoặc cao hơn ít nhất 100 lần so với kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120.

Theo một số phương án, khả năng của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng mức sống sót tế bào miễn dịch *in vitro* được đo bằng cách xác định vùng dưới đường cong (AUC) của các đường cong sinh trưởng của tế bào miễn dịch sơ cấp trong môi trường nuôi cấy đã được xử lý bằng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng khả năng sống sót của tế bào miễn dịch *in vitro* với AUC nằm trong khoảng từ 200000 đến khoảng 1500000. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng khả năng sống sót tế bào miễn dịch *in vitro* có AUC là ít nhất 200000, ít nhất 210000, ít nhất 220000, ít nhất 230000, ít nhất 240000, ít nhất 250000, ít nhất 260000, ít nhất 270000, ít nhất 280000, ít nhất 290000, ít nhất 300000, ít nhất 310000, ít nhất 320000, ít nhất 330000, ít nhất 340000, ít nhất 350000, ít nhất 360000, ít nhất 370000, ít nhất 380000, ít nhất 390000, ít nhất 400000, ít nhất 410000, ít nhất 420000, ít nhất 430000, ít nhất 440000, ít nhất 450000, ít nhất 460000, ít nhất 470000, ít nhất 480000,

ít nhất 490000, ít nhất 500000, ít nhất 510000, ít nhất 520000, ít nhất 530000, ít nhất 540000, ít nhất 550000, ít nhất 560000, ít nhất 570000, ít nhất 580000, ít nhất 590000, ít nhất 600000, ít nhất 610000, ít nhất 620000, ít nhất 630000, ít nhất 640000, ít nhất 650000, ít nhất 660000, ít nhất 670000, ít nhất 680000, ít nhất 690000, ít nhất 700000, ít nhất 710000, ít nhất 720000, ít nhất 730000, ít nhất 740000, ít nhất 750000, ít nhất 760000, ít nhất 770000, ít nhất 780000, ít nhất 790000, ít nhất 800000, ít nhất 810000, ít nhất 820000, ít nhất 830000, ít nhất 840000, ít nhất 850000, ít nhất 860000, ít nhất 870000, ít nhất 880000, ít nhất 890000, ít nhất 900000, ít nhất 910000, ít nhất 920000, ít nhất 930000, ít nhất 940000, ít nhất 950000, ít nhất 960000, ít nhất 970000, ít nhất 980000, ít nhất 990000, ít nhất 1000000, ít nhất 1010000, ít nhất 1020000, ít nhất 1030000, ít nhất 1040000, ít nhất 1050000, ít nhất 1060000, ít nhất 1070000, ít nhất 1080000, ít nhất 1090000, ít nhất 1100000, ít nhất 1110000, ít nhất 1120000, ít nhất 1130000, ít nhất 1140000, ít nhất 1150000, ít nhất 1160000, ít nhất 1170000, ít nhất 1180000, ít nhất 1190000, ít nhất 1200000, ít nhất 1210000, ít nhất 1220000, ít nhất 1230000, ít nhất 1240000, ít nhất 1250000, ít nhất 1260000, ít nhất 1270000, ít nhất 1280000, ít nhất 1290000, ít nhất 1300000, ít nhất 1310000, ít nhất 1320000, ít nhất 1330000, ít nhất 1340000, ít nhất 1350000, ít nhất 1360000, ít nhất 1370000, ít nhất 1380000, ít nhất 1390000, ít nhất 1400000, ít nhất 1410000, ít nhất 1420000, ít nhất 1430000, ít nhất 1440000, ít nhất 1450000, ít nhất 1460000, ít nhất 1470000, ít nhất 1480000, ít nhất 1490000, hoặc ít nhất 1500000. Theo một số phương án, khả năng sống sót của tế bào miễn dịch *in vitro* được đo ở 4°C bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp đo khả năng sống sót của tế bào miễn dịch *in vitro* được mô tả ở đây (ví dụ, xem, Ví dụ 3).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có chu kỳ bán rã *in vivo* thấp hơn so với kháng thể IgG1 đối chứng của người. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có chu kỳ bán rã *in vivo* thấp hơn ít nhất 1,5 lần, thấp hơn ít nhất hai lần, thấp hơn ít nhất ba lần, thấp hơn ít nhất bốn lần, thấp hơn ít nhất năm lần, thấp hơn ít nhất sáu lần, thấp hơn ít nhất 7 lần, thấp hơn ít nhất 8 lần, thấp hơn ít nhất 9 lần, thấp hơn ít nhất 10 lần, thấp hơn ít nhất 11 lần, thấp hơn ít nhất 12 lần, thấp hơn ít nhất 13 lần, thấp hơn ít nhất 14 lần, thấp hơn ít nhất 15 lần, thấp hơn ít nhất 16 lần, thấp hơn ít nhất 17 lần, thấp hơn ít nhất 18 lần, thấp hơn ít nhất 19 lần, thấp hơn ít nhất 20 lần, thấp hơn ít nhất 21 lần, thấp hơn ít nhất 22 lần, thấp hơn ít nhất 23 lần, thấp hơn ít nhất 24 lần, thấp hơn ít nhất 25 lần, thấp hơn ít nhất 26

lần, thấp hơn ít nhất 27 lần, thấp hơn ít nhất 28 lần, thấp hơn ít nhất 29 lần, thấp hơn ít nhất 30 lần, thấp hơn ít nhất 35 lần, thấp hơn ít nhất 40 lần, thấp hơn ít nhất 45 lần, thấp hơn ít nhất 50 lần, thấp hơn ít nhất 55 lần, thấp hơn ít nhất 60 lần, thấp hơn ít nhất 65 lần, thấp hơn ít nhất 70 lần, thấp hơn ít nhất 75 lần, thấp hơn ít nhất 80 lần, thấp hơn ít nhất 85 lần, thấp hơn ít nhất 90 lần, thấp hơn ít nhất 95 lần, hoặc thấp hơn ít nhất 100 lần so với kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có chu kỳ bán rã *in vivo* nằm trong khoảng từ 0,1 ngày đến khoảng 10 ngày. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có chu kỳ bán rã *in vivo* là khoảng 0,1 ngày, khoảng 0,2 ngày, khoảng 0,3 ngày, khoảng 0,4 ngày, khoảng 0,5 ngày, khoảng 0,6 ngày, khoảng 0,7 ngày, khoảng 0,8 ngày, khoảng 0,9 ngày, khoảng 1 ngày, khoảng 1,1 ngày, khoảng 1,2 ngày, khoảng 1,3 ngày, khoảng 1,4 ngày, khoảng 1,5 ngày, khoảng 1,6 ngày, khoảng 1,7 ngày, khoảng 1,8 ngày, khoảng 1,9 ngày, khoảng 2 ngày, khoảng 2,1 ngày, khoảng 2,2 ngày, khoảng 2,3 ngày, khoảng 2,4 ngày, khoảng 2,5 ngày, khoảng 2,6 ngày, khoảng 2,7 ngày, khoảng 2,8 ngày, khoảng 2,9 ngày, khoảng 3 ngày, khoảng 3,1 ngày, khoảng 3,2 ngày, khoảng 3,3 ngày, khoảng 3,4 ngày, khoảng 3,5 ngày, khoảng 3,6 ngày, khoảng 3,7 ngày, khoảng 3,8 ngày, khoảng 3,9 ngày, khoảng 4 ngày, khoảng 4,1 ngày, khoảng 4,2 ngày, khoảng 4,3 ngày, khoảng 4,4 ngày, khoảng 4,5 ngày, khoảng 4,6 ngày, khoảng 4,7 ngày, khoảng 4,8 ngày, khoảng 4,9 ngày, khoảng 5 ngày, khoảng 5,1 ngày, khoảng 5,2 ngày, khoảng 5,3 ngày, khoảng 5,4 ngày, khoảng 5,5 ngày, khoảng 5,6 ngày, khoảng 5,7 ngày, khoảng 5,8 ngày, khoảng 5,9 ngày, khoảng 6 ngày, khoảng 6,1 ngày, khoảng 6,2 ngày, khoảng 6,3 ngày, khoảng 6,4 ngày, khoảng 6,5 ngày, khoảng 6,6 ngày, khoảng 6,7 ngày, khoảng 6,8 ngày, khoảng 6,9 ngày, khoảng 7 ngày, khoảng 7,1 ngày, khoảng 7,2 ngày, khoảng 7,3 ngày, khoảng 7,4 ngày, khoảng 7,5 ngày, khoảng 7,6 ngày, khoảng 7,7 ngày, khoảng 7,8 ngày, khoảng 7,9 ngày, khoảng 8 ngày, khoảng 8,1 ngày, khoảng 8,2 ngày, khoảng 8,3 ngày, khoảng 8,4 ngày, khoảng 8,5 ngày, khoảng 8,6 ngày, khoảng 8,7 ngày, khoảng 8,8

ngày, khoảng 8,9 ngày, khoảng 9 ngày, khoảng 9,1 ngày, khoảng 9,2 ngày, khoảng 9,3 ngày, khoảng 9,4 ngày, khoảng 9,5 ngày, khoảng 9,6 ngày, khoảng 9,7 ngày, khoảng 9,8 ngày, khoảng 9,9 ngày, hoặc khoảng 10 ngày. Theo một số phương án, chu kỳ bán rã *in vivo* được đo bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp đo chu kỳ bán rã *in vivo* được mô tả ở đây (ví dụ, xem, Ví dụ 4).

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế thường liên kết với một hoặc nhiều protein TREM2 biểu hiện trên tế bào với ái lực cao. Ví dụ, được cho rằng thụ thể TREM2 cần kết cụm trên bề mặt tế bào để chuyển đổi tín hiệu. Do đó, kháng thể chủ vận có thể có đặc điểm đặc trưng để kích thích, ví dụ, thụ thể TREM2. Ví dụ, chúng có thể có tính đặc hiệu epitop đúng tương thích với sự hoạt hóa thụ thể, cũng như khả năng gây ra hoặc giữ lại tính gom thụ thể trên bề mặt tế bào. Ngoài ra, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể hiển thị khả năng liên kết với TREM2 mà không phong bế đồng thời liên kết của một hoặc nhiều phối tử TREM2. Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể còn hiển thị tương tác bổ sung và/hoặc hiệp đồng về chức năng với một hoặc nhiều phối tử TREM2. Do đó, theo một số phương án, hoạt tính tối đa của TREM2 khi liên kết với kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế kết hợp với một hoặc nhiều phối tử TREM2 theo sáng chế có thể là lớn hơn (ví dụ, tăng cường) so với hoạt tính tối đa của TREM2 khi được tiếp xúc với nồng độ bão hòa của một mình phối tử hoặc nồng độ bão hòa của một mình kháng thể. Ngoài ra, hoạt tính của TREM2 ở nồng độ đã cho của phối tử TREM2 có thể là lớn hơn (ví dụ, tăng cường) với sự có mặt của kháng thể. Do đó, theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có hiệu quả bổ sung với một hoặc nhiều phối tử TREM2 để tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 khi liên kết với protein TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế hiệp đồng với một hoặc nhiều phối tử TREM2 để tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng hiệu lực của một hoặc nhiều phối tử TREM2 để gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2, so với hiệu lực của một hoặc nhiều phối tử TREM2 để gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 khi không có mặt của kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 khi không có sự gom TREM2 trên bề mặt tế bào. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 bằng cách gây ra hoặc giữ lại sự gom TREM2 trên bề mặt tế bào. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo

sáng chế được gom bằng một hoặc nhiều thụ thể Fc-gamma biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào miễn dịch, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào B và tế bào vi thần kinh đệm. Theo một số phương án, sự tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2 được đo trên các tế bào sơ cấp, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào tua, tế bào tua có nguồn gốc từ tủy xương, bạch cầu đơn nhân, tế bào vi thần kinh đệm, đại thực bào, tế bào ưa trung tính, tế bào NK, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, và tế bào Kupffer, hoặc trên dòng tế bào, và sự tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2 được đo, ví dụ, bằng cách sử dụng thử nghiệm tế bào *in vitro*.

Kháng thể kháng TREM2 *in vivo* theo sáng chế có thể hoạt hóa thụ thể bằng nhiều cơ chế tiềm năng. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, có, do tính đặc hiệu epitop đúng, khả năng hoạt hóa TREM2 trong dung dịch mà không cần phải được gom với kháng thể thứ cấp, liên kết trên đĩa, hoặc được gom nhờ thụ thể Fcg. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có isotyp của kháng thể của người, như IgG2, mà có, do cấu trúc độc đáo của chúng, khả năng nội tại để gom thụ thể hoặc giữ lại thụ thể trong cấu hình đã được gom, nhờ đó hoạt hóa thụ thể như TREM2 mà không cần liên kết với thụ thể Fc (ví dụ, White và đồng tác giả, (2015) *Cancer Cell* 27, 138–148).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế gom thụ thể (ví dụ, TREM2) bằng cách liên kết với thụ thể Fcg trên các tế bào liền kề. Liên kết của phần IgG Fc cố định của kháng thể với thụ thể Fcg dẫn đến việc kết tụ kháng thể, và kháng thể quay trở lại kết tụ thụ thể mà chúng liên kết qua vùng biến đổi của chúng (Chu et al (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933; và Wilson và đồng tác giả, (2011) Cancer Cell 19, 101–113). Sự liên kết với thụ thể Fcg ức chế FcgR (FcgRIIB) không gây ra sự tiết xytokin, sự bùng nổ oxy hóa, sự thực bào tăng, và tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể tăng (ADCC) thường là cách ưu tiên để gom kháng thể *in vivo*, do liên kết với FcgRIIB không liên quan đến tác dụng miễn dịch bất lợi. Thử nghiệm thích hợp bất kỳ được mô tả ở đây có thể được sử dụng để xác định sự gom kháng thể .

Các cơ chế khác cũng có thể được sử dụng để gom thụ thể (ví dụ, TREM2). Ví dụ, theo một số phương án, mảnh kháng thể (ví dụ, mảnh Fab) được tạo liên kết ngang cùng nhau có thể được sử dụng để gom thụ thể (ví dụ, TREM2) theo cách tương tự với kháng thể có vùng Fc liên kết thụ thể Fcg, như được mô tả trên đây. Theo một số

phương án, mảnh kháng thể đã được tạo liên kết ngang (ví dụ, mảnh Fab) có thể có chức năng như kháng thể chủ vận nếu chúng gây ra sự gom thụ thể trên bề mặt tế bào và liên kết epitop thích hợp trên đích (ví dụ, TREM2).

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế liên kết với protein TREM2 có thể bao gồm kháng thể, mà do tính đặc hiệu epitop của chúng, liên kết với TREM2 và hoạt hóa một hoặc nhiều hoạt tính TREM2. Theo một số phương án, kháng thể như vậy có thể liên kết với vị trí liên kết phối tử trên TREM2 và bắt chước tác động của một hoặc nhiều phối tử TREM2, hoặc kích thích kháng nguyên đích để biến nạp tín hiệu bằng cách liên kết với một hoặc nhiều miền không phải là vị trí liên kết phối tử. Theo một số phương án, kháng thể không cạnh tranh với hoặc theo cách khác phong bế phối tử liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể, tác động bổ sung hoặc hiệp đồng với một hoặc nhiều phối tử TREM2 để hoạt hóa và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2.

Theo một số phương án, hoạt tính TREM2 mà có thể được gây ra và/hoặc được tăng cường bởi kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế và/hoặc một hoặc nhiều phối tử TREM2 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, TREM2 liên kết với DAP12; phosphoryl hóa DAP12; hoạt hóa Syk kinaza; sự điều biến một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm được chọn từ IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, thành viên thuộc họ IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, và IL-23, tại đó sự điều biến có thể xảy ra trong một hoặc nhiều tế bào được chọn từ đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và tế bào vi thần kinh đệm; tuyển chọn Syk vào phức hợp DAP12/TREM2; làm tăng hoạt tính của một hoặc nhiều gen phụ thuộc TREM2, tại đó một hoặc nhiều gen phụ thuộc TREM2 bao gồm yếu tố nhân của yếu tố phiên mã tế bào T đã được hoạt hóa (NFAT); làm tăng sự sống sót của tế bào tua, đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, tế bào vi thần kinh đệm, tế bào vi thần kinh đệm M1, tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; sự biểu hiện đã được điều biến của một hoặc nhiều phân tử kích thích được chọn từ CD83, CD86 MHC lớp II, CD40, và tổ hợp bất kỳ của chúng, tại đó CD40 có thể được biểu hiện trên tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, và tại

đó tế bào tua có thể bao gồm tế bào tua có nguồn gốc từ tủy xương; làm tăng trí nhớ; và làm giảm chứng suy giảm nhận thức.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2 nếu nó gây ra mức tăng ít nhất 2 lần, ít nhất 3 lần, ít nhất 4 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 6 lần, ít nhất 7 lần, ít nhất 8 lần, ít nhất 9 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 11 lần, ít nhất 12 lần, ít nhất 13 lần, ít nhất 14 lần, ít nhất 15 lần, ít nhất 16 lần, ít nhất 17 lần, ít nhất 18 lần, ít nhất 19 lần, ít nhất 20 lần hoặc cao hơn về một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 so với mức một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2 khi không có mặt của kháng thể kháng TREM2. Theo một số phương án, mức tăng ở một hoặc nhiều hoạt tính TEM2 có thể được đo bằng thử nghiệm trên cơ sở tế bào *in vitro* thích hợp hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách sử dụng thử nghiệm chất chỉ thị trên cơ sở luxiferaza để đo sự biểu hiện gen phụ thuộc vào TREM2, bằng cách sử dụng phương pháp phân tích thấm tách Western để đo mức tăng quá trình phosphoryl hóa gây ra bởi TREM2 của đối tác truyền tín hiệu xuôi chiều, như Syk, hoặc bằng cách sử dụng phép phân tích tế bào theo dòng chảy, như phân loại tế bào được hoạt hóa bằng huỳnh quang (FACS) để đo các thay đổi mức gen đánh dấu bề mặt tế bào của quá trình hoạt hóa TREM2. Thử nghiệm trên cơ sở tế bào *in vitro* bất kỳ hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng để đo sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết phối tử TREM2 với protein TREM2 nếu nó gây ra mức tăng nằm trong khoảng từ 1 lần đến khoảng 6 lần, hoặc lớn hơn 6 lần trong quá trình phiên mã gen phụ thuộc vào TREM2 gây ra bởi phối tử khi được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 nM đến khoảng 50 nM, hoặc lớn hơn 50 nM, và so với mức phiên mã gen phụ thuộc vào TREM2 gây ra bởi sự liên kết phối tử TREM2 với protein TREM2 khi không có mặt kháng thể kháng TREM2 khi phối tử TREM2 được sử dụng ở nồng độ EC_{50} của nó. Theo một số phương án, mức tăng quá trình phiên mã gây ra bởi phối tử gen phụ thuộc vào TREM2 là gấp ít nhất 1 lần, ít nhất 2 lần, ít nhất 3 lần, ít nhất 4 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 6 lần, ít nhất 7 lần, ít nhất 8 lần, ít nhất 9 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 11 lần, ít nhất 12 lần, ít nhất 13 lần, ít nhất 14 lần, ít nhất 15 lần, ít nhất 16 lần, ít nhất 17 lần, ít nhất 18 lần, ít nhất 19 lần, ít

nhất 20 lần hoặc lớn hơn khi được sử dụng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5 nM đến khoảng 50 nM, hoặc lớn hơn 50 nM, và so với mức phiên mã gen phụ thuộc vào TREM2 gây ra bởi sự liên kết phối tử TREM2 với protein TREM2 khi không có mặt kháng thể kháng TREM2 khi phối tử TREM2 được sử dụng ở nồng độ EC_{50} của nó. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 được sử dụng ở nồng độ gấp ít nhất 0,5 nM, ít nhất 0,6 nM, ít nhất 0,7 nM, ít nhất 0,8 nM, ít nhất 0,9 nM, ít nhất 1 nM, ít nhất 2 nM, ít nhất 3 nM, ít nhất 4 nM, ít nhất 5 nM, ít nhất 6 nM, ít nhất 7 nM, ít nhất 8 nM, ít nhất 9 nM, ít nhất 10 nM, ít nhất 15 nM, ít nhất 20 nM, ít nhất 25 nM, ít nhất 30 nM, ít nhất 35 nM, ít nhất 40 nM, ít nhất 45 nM, ít nhất 46 nM, ít nhất 47 nM, ít nhất 48 nM, ít nhất 49 nM, hoặc ít nhất 50 nM. Theo một số phương án, phối tử TREM2 là phosphatidylserin (PS). Theo một số phương án, phối tử TREM2 là sphingomyelin (SM). Theo một số phương án, mức tăng một hoặc nhiều hoạt tính TEM2 có thể được đo bằng thử nghiệm trên cơ sở tế bào *in vitro* thích hợp hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, thử nghiệm chất chỉ thị trên cơ sở luxiferaza được sử dụng để đo mức tăng của sự biểu hiện gen phụ thuộc vào TREM2 gây ra bởi phối tử với sự có mặt và không có mặt của kháng thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế không cạnh tranh với, ức chế, hoặc theo cách khác là phong bế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa một hoặc nhiều phối tử TREM2 và TREM2 nếu nó làm giảm phối tử liên kết với TREM2 thấp hơn 20% ở nồng độ kháng thể bão hòa bằng cách sử dụng thử nghiệm *in vitro* bất kỳ hoặc thử nghiệm nuôi cấy trên cơ sở tế bào được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế sự tương tác (ví dụ, liên kết) giữa một hoặc nhiều phối tử TREM2 và TREM2 thấp hơn 20%, thấp hơn 19%, thấp hơn 18%, thấp hơn 17%, thấp hơn 16%, thấp hơn 15%, thấp hơn 14%, thấp hơn 13%, thấp hơn 12%, thấp hơn 11%, thấp hơn 10%, thấp hơn 9%, thấp hơn 8%, thấp hơn 7%, thấp hơn 6%, thấp hơn 5%, thấp hơn 4%, thấp hơn 3%, thấp hơn 2%, hoặc thấp hơn 1% ở nồng độ kháng thể bão hòa bằng cách sử dụng thử nghiệm *in vitro* hoặc thử nghiệm nuôi cấy trên cơ sở tế bào bất kỳ được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2. Theo một số phương án, kháng thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính của TREM2 sau khi liên kết với protein TREM2 được biểu hiện trên tế bào. Theo một số phương án, kháng thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính của TREM2

sau khi liên kết với protein TREM2 hòa tan không liên kết với màng tế bào. Theo một số phương án, protein TREM2 được biểu hiện trên bề mặt tế bào. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) có thể được tìm thấy, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong môi trường ngoại bào, trong huyết thanh, trong dịch não tủy (CSF), và trong không gian kẽ trong các mô. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) là không thuộc tế bào. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) theo sáng chế tương ứng với gốc axit amin 19-160 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) theo sáng chế tương ứng với gốc axit amin 19-159 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) theo sáng chế tương ứng với gốc axit amin 19-158 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) theo sáng chế tương ứng với gốc axit amin 19-157 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) theo sáng chế tương ứng với gốc axit amin 19-156 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) theo sáng chế tương ứng với gốc axit amin 19-155 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1. Theo một số phương án, protein TREM2 hòa tan (sTREM2) theo sáng chế tương ứng với gốc axit amin 19-154 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1.

Theo một số phương án, TREM2 hòa tan (sTREM2) protein theo sáng chế có thể là biến thể bất hoạt của thụ thể TREM2 tế bào. Theo một số phương án, sTREM2 có thể có mặt ở ngoại vi, như trong huyết tương, não của đối tượng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo*. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* bằng cách phong bế sự phân tách, bằng cách ức chế một hoặc nhiều metalloproteaza, hoặc bằng cách gây ra sự nội bộ hóa.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* một lượng nằm trong khoảng từ lớn hơn khoảng 5% đến lớn hơn khoảng 50% mức này của kháng thể IgG1 đối chứng của người. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* với lượng là lớn hơn ít nhất 5%, ít nhất 6%, ít nhất 7%, ít nhất 8%, ít nhất 9%, ít nhất 10%, ít nhất 11%, ít nhất 12%, ít nhất 13%, ít nhất 14%, ít nhất 15%, ít nhất 16%, ít nhất 17%, ít nhất 18%, ít nhất 19%, ít nhất 20%, ít nhất 21%, ít nhất 22%, ít nhất 23%, ít nhất 24%, ít nhất 25%, ít nhất 26%, ít nhất

27%, ít nhất 28%, ít nhất 29%, ít nhất 30%, ít nhất 31%, ít nhất 32%, ít nhất 33%, ít nhất 34%, ít nhất 35%, ít nhất 36%, ít nhất 37%, ít nhất 38%, ít nhất 39%, ít nhất 40%, ít nhất 41%, ít nhất 42%, ít nhất 43%, ít nhất 44%, ít nhất 45%, ít nhất 46%, ít nhất 47%, ít nhất 48%, ít nhất 49%, hoặc ít nhất 50% mức này của kháng thể IgG1 đối chứng của người.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* sao cho mức TREM2 hòa tan trong huyết tương dưới dạng tỷ lệ phần trăm của mức cơ sở sáu ngày sau khi xử lý bằng kháng thể là ít nhất 5%, ít nhất 6%, ít nhất 7%, ít nhất 8%, ít nhất 9%,ít nhất 10%, ít nhất 11%, ít nhất 12%, ít nhất 13%, ít nhất 14%, ít nhất 15%, ít nhất 16%, ít nhất 17%, ít nhất 18%, ít nhất 19%, ít nhất 20%, ít nhất 21%, ít nhất 22%, ít nhất 23%, ít nhất 24%, ít nhất 25%, ít nhất 26%, ít nhất 27%, ít nhất 28%, ít nhất 29%, ít nhất 30%, ít nhất 31%, ít nhất 32%, ít nhất 33%, ít nhất 34%, ít nhất 35%, ít nhất 36%, ít nhất 37%, ít nhất 38%, ít nhất 39%, ít nhất 40%, ít nhất 41%, ít nhất 42%, ít nhất 43%, ít nhất 44%, ít nhất 45%, ít nhất 46%, ít nhất 47%, ít nhất 48%, ít nhất 49%, ít nhất 50%, ít nhất 51%, ít nhất 52%, ít nhất 53%, ít nhất 54%, ít nhất 55%, ít nhất 56%, ít nhất 57%, ít nhất 58%, ít nhất 59%, ít nhất 60%, ít nhất 61%, ít nhất 62%, ít nhất 63%, ít nhất 64%, ít nhất 65%, ít nhất 66%, ít nhất 67%, ít nhất 68%, ít nhất 69%, ít nhất 70%, ít nhất 71%, ít nhất 72%, ít nhất 73%, ít nhất 74%, ít nhất 75%, ít nhất 76%, ít nhất 77%, ít nhất 78%, ít nhất 79%, hoặc ít nhất 80%. Theo một số phương án, mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* được đo bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp đo mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* được mô tả ở đây (ví dụ, xem, Ví dụ 4).

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa, giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu não, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não

tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư mô cứng và máu, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu tạo lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy sống cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy sống mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus. Phương pháp đề xuất ở đây cũng thấy là được sử dụng nhằm gây ra hoặc tăng cường sự sống sót, sự trưởng thành, chức năng, sự di trú, hoặc sự tăng sinh của một hoặc nhiều tế bào miễn dịch ở cá thể cần điều trị bệnh này. Phương pháp đề xuất ở đây còn thấy là được sử dụng nhằm làm giảm sự hoạt hóa, chức năng, hoặc sự sống sót của tế bào điều hòa T, tế bào tua ức chế miễn dịch bao vây khối u, đại thực bào ức chế miễn dịch bao vây khối u, tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy sống, đại thực bào có liên quan đến khối u, tế bào bệnh bạch cầu tủy sống cấp (AML), tế bào bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), hoặc tế bào bệnh bạch cầu tủy sống mãn tính (CML) ở cá thể cần điều trị bệnh này. Phương pháp đề xuất ở đây còn thấy là được sử dụng nhằm làm tăng trí nhớ và/hoặc làm giảm chứng suy giảm nhận thức.

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong chăm sóc vết thương tiên tiến. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế là kháng thể đơn dòng. Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được thử nghiệm để gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2. Các thử nghiệm hữu ích có thể bao gồm thấm tách Western (ví dụ, đối với chất DAP12 được phosphoryl hóa tyrosin

hoặc chất PI3K-kinaza được phosphoryl hóa threonin/serin), ELISA (ví dụ, đối với intơlơkin tiết hoặc tiết xytokin), FACS (ví dụ, đối với kháng thể kháng TREM2 liên kết với TREM2), hóa mô miễn dịch (ví dụ, đối với DAP12 được phosphoryl hóa tyrosin hoặc chất PI3K-kinaza được phosphoryl hóa threonin/serin), thử nghiệm gen báo cáo (ví dụ, để hoạt hóa TLR), sự sống sót và/hoặc chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm tăng, sự thực bào của tế bào thần kinh chết theo chương trình tăng, khớp thần kinh bị phá hủy, amyloit beta hoặc mảnh của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, FUS protein, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit dismutaza, ataxin, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ, amyloit polypeptit của đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloit A huyết thanh, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 vi globulin, gelsolin, keratoepithelin, cystatin, AL chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, protein S-IBM, sản phẩm dịch mã không ATG không liên quan đến đoạn lặp lại (RAN), peptit đoạn lặp dipeptit (DPR), peptit đoạn lặp glyxin-alanin (GA), peptit đoạn lặp glyxin-prolin (GP), peptit đoạn lặp glyxin-arginin (GR), peptit đoạn lặp prolin-alanin (PA), và peptit đoạn lặp prolin-arginin (PR), mảnh vụn mô thần kinh, mảnh vụn mô không phải dây thần kinh, vi khuẩn, các cơ quan bên ngoài khác, protein gây bệnh, peptit gây bệnh, axit nucleic gây bệnh, hoặc tế bào khối u bởi đại thực bào, tế bào tua, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm, tái tổ chức khung tế bào tăng, và đáp ứng tiền viêm tế bào vi thần kinh đệm giảm, hoặc các thử nghiệm khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Kháng thể phụ thuộc vào liên kết với thụ thể FcgR để hoạt hóa thụ thể đích có thể làm mất hoạt tính chủ vận của nó nếu được thao tác di truyền để khử bỏ liên kết FcgR (xem, ví dụ, Wilson và đồng tác giả, (2011) Cancer Cell 19, 101–113; Armour at al., (2003) Immunology 40 (2003) 585–593); và White và đồng tác giả, (2015) *Cancer Cell* 27, 138–148). Như vậy, được cho rằng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế với tính đặc hiệu epitop đúng có thể hoạt hóa kháng nguyên đích, với tác dụng bất lợi tối thiểu, khi kháng thể có miền Fc từ isotyp IgG2 của người (CH1 và vùng bản lề) hoặc dạng khác của miền Fc có khả năng liên kết ưu tiên thụ thể FcgRIIB r ức chế, hoặc biến thể của chúng.

Các isotyp Fc kháng thể và các cải biến được lấy làm ví dụ được cung cấp trong Bảng A dưới đây. Theo một số phương án, kháng thể có Fc isotyp được liệt kê trong Bảng A dưới đây.

Bảng A: Isotyp Fc kháng thể được lấy làm ví dụ có khả năng liên kết thụ thể Fc gamma

Isotyp Fc	Đột biến (Sơ đồ đánh số theo EU)
IgG1	N297A
IgG1	D265A và N297A
IgG1	D270A
IgG1	L234A và L235A L234A và G237A L234A và L235A và G237A
IgG1	P238D và/hoặc L328E và/hoặc S267E/L328F và/hoặc E233 và/hoặc G237D và/hoặc H268D và/hoặc P271G và/hoặc A330R
IgG1	P238D và L328E và E233D và G237D và H268D và P271G và A330R
IgG1	P238D và L328E và G237D và H268D và P271G và A330R
IgG1	P238D và S267E và L328F và E233D và G237D và H268D và P271G và A330R
IgG1	P238D và S267E và L328F và G237D và H268D và P271G và A330R
IgG2	V234A và G237A
IgG4	L235A và G237A và E318A
IgG4	S228P và L236E
Thể lai IgG2/4	IgG2 aa 118 đến 260 và IgG4 aa 261 đến 447
	H268Q và V309L; và A330S và P331S
IgG1	C226S và C229S và E233P và L234V và L235A
IgG1	L234F và L235E và P331S
IgG2	C232S hoặc C233S
IgG2	A330S và P331S
IgG1	S267E, và L328F S267E một mình
IgG2	S267E và L328F
IgG4	S267E và L328F
IgG2	WT HC với Kappa (chuỗi nhẹ) LC HC C127S với Kappa LC Kappa LC C214S Kappa LC C214S và HC C233S Kappa LC C214S và HC C232S Đột biến bất kỳ trong số các đột biến nêu trên cùng với các đột biến A330S và P331S

Isotyp Fc	Đột biến (Sơ đồ đánh số theo EU)
	Mảnh F(ab')2 của WT IgG1 và đột biến bất kỳ trong số các đột biến nêu trên
IgG1	Thay thế vùng ổn định 1 (CH1) và vùng bản lề của IgG1 bằng CH1 và vùng bản lề của IGg2 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145) Với Kappa LC
IgG1	Đột biến bất kỳ trong số các đột biến nêu trên cùng với A330L/A330S và/hoặc L234F và/hoặc L235E và/hoặc P331S
IgG1, IgG2, hoặc IgG4	Đột biến bất kỳ trong số các đột biến nêu trên cùng với M252Y và/hoặc S254T và/hoặc T256E
IgG1 của chuột nhắt	Đối với các mô hình bệnh ở chuột nhắt
IgG4	WT
IgG1	Đột biến bất kỳ trong số đột biến nêu trên cùng với E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W và/hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.
IgG2	Đột biến bất kỳ trong số đột biến nêu trên cùng với E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W và/hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

Ngoài các isotyp được mô tả trong Bảng A, và không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, được cho rằng kháng thể với isotyp IgG1 hoặc IgG3 của người và các thể đột biến của chúng (ví dụ, Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685–691) mà liên kết với thụ thể Fcg hoạt hóa I, IIA, IIC, IIIA, IIIB ở người và/hoặc thụ thể Fcg I, III và IV ở chuột nhắt, có thể cũng tác động như kháng thể chủ vận *in vivo* nhưng có thể liên quan đến các tác dụng bất lợi liên quan đến ADCC. Tuy nhiên, thụ thể Fcg như vậy dường như ít sẵn có đối với kháng thể liên kết *in vivo*, so với thụ thể Fcg ức chế FcgRIIB (xem, ví dụ, White, và đồng tác giả, (2013) Cancer Immunol. Immunother. 62, 941–948; và Li và đồng tác giả, (2011) Science 333(6045):1030–1034.).

Theo một số phương án, kháng thể thuộc lớp IgG, lớp IgM, hoặc lớp IgA. Theo một số phương án, kháng thể có isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

Theo một số phương án, kháng thể có isotyp IgG2. Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng ổn định IgG2 của người. Theo một số phương án, vùng ổn định IgG2 của người bao gồm vùng Fc. Theo một số phương án, kháng thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2, hoạt tính DAP12, hoặc cả hai độc lập liên kết với thụ thể Fc. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với thụ thể Fc ức chế. Theo một số phương án, thụ thể Fc ức chế là thụ thể Fc-gamma ức chế IIB (FcγIIB). Theo một số phương án, vùng Fc chứa một hoặc nhiều cải biến. Ví dụ, theo một số phương án, vùng Fc chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin (ví dụ, so với vùng Fc kiểu dại của cùng isotyp). Theo một số phương án, một hoặc nhiều thay thế axit amin được chọn từ V234A (Alegre và đồng tác giả, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu và đồng tác giả, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A (Cole và đồng tác giả. (1999) *Transplantation*, 68:563-571), H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour và đồng tác giả. (1999) *Eur J Immunol* 29: 2613-2624; Armour và đồng tác giả. (2000) *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27; Armour và đồng tác giả. (2000) *The Haematology Journal* 1(Suppl.1):27), C232S, và/hoặc C233S (White và đồng tác giả, (2015) *Cancer Cell* 27, 138–148), S267E, L328F (Chu và đồng tác giả, (2008) *Mol Immunol*, 45:3926-3933), M252Y, S254T, và/hoặc T256E, tại đó các vị trí axit amin tuân theo quy ước đánh số EU hoặc Kabat.

Theo một số phương án, kháng thể có isotyp IgG2 với miền ổn định chuỗi nặng chứa thay thế axit amin C127S, tại đó vị trí axit amin tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat (White và đồng tác giả, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle và đồng tác giả, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; và WO2008079246).

Theo một số phương án, kháng thể có isotyp IgG2 với chuỗi nhẹ miền ổn định Kappa chứa thay thế axit amin C214S, tại đó vị trí axit amin tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat (White và đồng tác giả,(2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle và đồng tác giả, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; và WO2008079246).

Theo một số phương án, kháng thể có isotyp IgG1. Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng ổn định IgG1 của chuột nhắt. Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng ổn định IgG1 của người. Theo một số phương án, vùng ổn định IgG1 của người bao gồm vùng Fc. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với thụ thể Fc ức chế. Theo một số phương án, thụ thể Fc ức chế là thụ thể Fc-gamma ức chế IIB (FcγIIB). Theo một số phương án, vùng Fc chứa một hoặc nhiều cải biến. Ví dụ, theo một số phương án, vùng Fc chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin (ví dụ, so với vùng Fc kiểu dại của cùng isotyp). Theo một số phương án, một hoặc nhiều thay thế axit

amin được chọn từ N297A (Bolt S và đồng tác giả. (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A (Shields và đồng tác giả. (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591–6604), L234A, L235A (Hutchins và đồng tác giả. (1995) *Proc Natl Acad Sci* USA, 92:11980-11984; Alegre và đồng tác giả, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu và đồng tác giả, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A (Alegre và đồng tác giả. (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu và đồng tác giả. (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern và đồng tác giả, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky và đồng tác giả, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, và/hoặc T256E, tại đó vị trí axit amin tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm miền ổn định chuỗi nặng isotyp IgG2 1(CH1) và vùng bản lề (White và đồng tác giả, (2015) *Cancer Cell* 27, 138–148). Theo một số phương án, CH1 isotyp IgG2 và vùng bản lề chứa trình tự axit amin ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP PCP (SEQ ID NO: 145). Theo một số phương án, vùng Fc của kháng thể chứa thay thế axit amin S267E, thay thế axit amin L328F, hoặc cả hai, và/hoặc thay thế axit amin N297A hoặc N297Q, tại đó vị trí axit amin tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat.

Theo phương án nhất định, kháng thể có isotyp IgG4. Theo một số phương án, kháng thể chứa vùng ổn định IgG4 của người. Theo một số phương án, vùng ổn định IgG4 của người bao gồm vùng Fc. Theo một số phương án, kháng thể liên kết thụ thể Fc ức chế. Theo một số phương án, thụ thể Fc ức chế là thụ thể Fc-gamma ức chế IIB (FcγIIB). Theo một số phương án, vùng Fc chứa một hoặc nhiều cải biến. Ví dụ, theo một số phương án, vùng Fc chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin (ví dụ, so với vùng Fc kiểu dại của cùng isotyp). Theo một số phương án, một hoặc nhiều thay thế axit amin được chọn từ L235A, G237A, S228P, L236E (Reddy và đồng tác giả, (2000) *J Immunol*,164:1925-1933), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, và/hoặc T256E, tại đó vị trí axit amin tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat.

Theo phương án nhất định, kháng thể có isotyp IgG2/4 lai. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm trình tự axit amin chứa axit amin 118 đến 260 tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat IgG2 của người và axit amin 261-447 tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat IgG4 của người (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

Theo phương án nhất định, kháng thể chứa vùng ổn định IgG4 của chuột nhắt

(Bartholomaeus, và đồng tác giả. (2014). J. Immunol. 192, 2091–2098).

Theo một số phương án, vùng Fc còn chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin bổ sung được chọn từ A330L, L234F; L235E, hoặc P331S tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat; và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo phương án nhất định, kháng thể chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin trong vùng Fc ở vị trí gốc được chọn từ C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, và tổ hợp bất kỳ của chúng, trong đó việc đánh số các gốc tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở vị trí C127S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E345R, E430G và S440Y, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU.

Đột biến IgG khác nữa

Theo một số phương án, một hoặc nhiều biến thể IgG1 được mô tả ở đây có thể được kết hợp với đột biến A330L (Lazar và đồng tác giả, (2006) Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010), hoặc một hoặc nhiều đột biến L234F, L235E, và/hoặc P331S (Sazinsky và đồng tác giả, (2008) Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172), tại đó vị trí axit amin tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat, để khử bỏ sự hoạt hóa bổ sung.

Theo một số phương án, biến thể IgG được mô tả ở đây có thể được kết hợp với một hoặc nhiều đột biến để tăng cường chu kỳ bán rã của kháng thể trong huyết thanh của người (ví dụ, đột biến M252Y, S254T, T256E tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat) (Dall'Acqua và đồng tác giả, (2006) J Biol Chem, 281:23514-23524; và Strohl e al., (2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685–691).

Theo một số phương án, biến thể IgG4 theo sáng chế có thể được kết hợp với đột biến S228P tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat (Angal và đồng tác giả, (1993) Mol Immunol, 30:105-108) và/hoặc với một hoặc nhiều đột biến được mô tả trong Peters và đồng tác giả, (2012) J Biol Chem. 13;287(29):24525-33) để tăng cường độ ổn định kháng thể.

Kháng thể kháng TREM2 được lấy làm ví dụ

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 đã được phân lập theo sáng chế liên kết với TREM2 với ái lực cao và tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2, so với một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2 khi không có mặt kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 mà không cạnh tranh với hoặc theo cách khác là phong bế liên kết của một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể được làm tương thích với người, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể đa trị, hoặc kháng thể khảm. Các phần mô tả ví dụ về kháng thể như vậy được tìm thấy xuyên suốt trong bản mô tả. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu kép nhận biết kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với TREM2 của người, hoặc dạng tương đồng của nó, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở protein TREM2 của động vật có vú (ví dụ, động vật có vú không phải là người), protein TREM2 của chuột nhắt (số truy nhập Uniprot Q99NH8), protein TREM2 của chuột cống (số truy nhập Uniprot D3ZZ89), protein TREM2 của khỉ Rhesus (số truy nhập Uniprot F6QVF2), protein TREM2 của khỉ đuôi dài cynomolgus (số truy nhập NCBI XP_015304909,1), protein TREM2 của ngựa (số truy nhập Uniprot F7D6L0), protein TREM2 của lợn (số truy nhập Uniprot H2EZZ3), và protein TREM2 của chó (số truy nhập Uniprot E2RP46). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết đặc hiệu với TREM2 của người. Theo một số phương án, kháng

thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết đặc hiệu với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết đặc hiệu với cả TREM2 của người lẫn TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế gây ra ít nhất một hoạt tính của TREM2 theo sáng chế.

Vùng liên kết kháng thể kháng TREM2

Các khía cạnh nhất định của sáng chế đề xuất kháng thể kháng TREM2 liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều axit amin trong các gốc axit amin SFEDAHVEH (gốc axit amin 149-157 được nêu trong SEQ ID NO: 1). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều gốc axit amin được chọn từ E151, D152, và E156 được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với các gốc axit amin E151, D152, và E156 được nêu trong SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120 để liên kết với TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của ít nhất một kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ được nêu trong các Bảng 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, và 7. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của ít nhất một kháng thể được

chọn từ 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, và AL2p-h90. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế ức chế cạnh tranh liên kết của kháng thể AL2p-62.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ được nêu trong các Bảng 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, và 7. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với TREM2 epitop được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ 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, và AL2p-h90. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với epitop của TREM2 của người là giống hoặc trùng lặp với epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-62.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ kháng thể bất kỳ được nêu trong các Bảng 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, và 7. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi ít nhất một kháng thể được chọn từ 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, và AL2p-h90. Phương pháp chi tiết được lấy làm ví dụ để lập bản đồ epitop mà kháng thể liên kết với epitop đó được cung cấp trong Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," trong *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế về cơ bản liên kết với cùng epitop TREM2 được liên kết bởi kháng thể AL2p-62.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với một hoặc nhiều kháng thể được chọn từ 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, và AL2p-h90, và tổ hợp bất kỳ của chúng để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể AL2p-31 để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể AL2p-37 để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh

với kháng thể AL2p-47 để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể AL2p-58 để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể AL2p-60 để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể AL2p-61 để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cạnh tranh với kháng thể AL2p-62 để liên kết với TREM2.

Theo một thử nghiệm cạnh tranh được lấy làm ví dụ, TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 trên bề mặt tế bào được ủ trong dung dịch bao gồm kháng thể được dán nhãn thứ nhất liên kết với TREM2 (ví dụ, người hoặc động vật linh trưởng không phải là người) và kháng thể không được dán nhãn thứ hai đang được thử nghiệm về khả năng cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với TREM2. Kháng thể thứ hai có thể có mặt trong dịch nổi bề mặt tế bào lai. Dùng làm mẫu đối chứng, TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 được ủ trong dung dịch bao gồm kháng thể được dán nhãn thứ nhất mà không phải là kháng thể không được dán nhãn thứ hai. Sau khi ủ trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể thứ nhất với TREM2, kháng thể không được liên kết thừa được loại bỏ, và lượng nhãn liên quan đến TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 được đo. Nếu lượng nhãn liên quan đến TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 về cơ bản được giảm trong mẫu thử nghiệm so với mẫu đối chứng, thì điều đó chỉ ra rằng kháng thể thứ hai đang cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với TREM2. Xem, Harlow và Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng kháng thể kháng TREM2

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm (a) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn từ HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được nêu trong các Bảng 2A-2C, hoặc được chọn từ 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, hoặc AL2p-62, và tổ hợp bất kỳ của chúng; và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm ít nhất một, hai, hoặc ba HVR được chọn từ HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được nêu trong các Bảng 3A-3C, hoặc được chọn từ 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, hoặc AL2p-62, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 bao gồm EU hoặc Kabat HVR, Chothia HVR, hoặc trình tự HVR tiếp xúc như được thể hiện trong các Bảng 2A-2C, 3A-3C, 6, và 7, hoặc từ kháng thể được chọn từ 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, hoặc AL2p-62, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm: HVR-H1 chứa trình tự có Công thức I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, trong đó X_1 là S hoặc W, X_2 là S, L, hoặc R, và X_3 là S, D, H, Q, hoặc E (SEQ ID NO: 121); HVR-H2 chứa trình tự có Công thức II: $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$, trong đó X_1 là D, G, E, Q, hoặc V, X_2 là D hoặc Q, X_3 là Q, R, H, W, Y, hoặc G, X_4 là F, R, hoặc W, và X_5 là Q, R, K, hoặc H (SEQ ID NO: 122); và HVR-H3 chứa trình tự có Công thức III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, trong đó X_1 là Q hoặc K, X_2 là E, S, hoặc A, và X_3 là M hoặc H (SEQ ID NO: 123), và trong đó kháng thể này không phải là kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2 chứa trình tự RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), và HVR-H3 chứa trình tự là ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm: HVR-L1 chứa trình tự có Công thức IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, trong đó X_1 là S hoặc T, X_2 là Q, R, hoặc S, X_3 là V hoặc I, và X_4 là G, R, W, Q, hoặc A (SEQ ID NO: 127), HVR-L2 chứa trình tự có Công thức V: $KVSNRX_1S$, trong đó X_1 là F, R, V, hoặc K (SEQ ID NO: 128); và HVR-L3 chứa trình tự có Công thức V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), và trong đó kháng thể này không phải là kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm: HVR-H1 chứa trình tự có Công thức I, trong đó X_1 là S hoặc W, X_2 là S, L, hoặc R, và X_3 là S, D, H, Q, hoặc E; HVR-H2 chứa trình tự có Công thức II, trong đó X_1 là D, G, E, Q, hoặc V, X_2 là D hoặc Q, X_3 là Q, R, H, W, Y, hoặc G, X_4 là F, R, hoặc W, và X_5 là Q, R, K, hoặc H; và HVR-H3 chứa trình tự có Công thức III, trong đó X_1 là Q hoặc K, X_2 là E, S, hoặc A, và X_3 là M hoặc H, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm: HVR-L1 chứa trình tự có Công thức IV, trong đó X_1 là S hoặc T, X_2 là Q, R, hoặc S, X_3 là V hoặc I, và X_4 là G, R, W, Q, hoặc A; HVR-L2 chứa trình tự có Công thức V, trong đó X_1 là F, R, V, hoặc K; và HVR-L3 chứa trình tự: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), và trong đó kháng thể này không phải là kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2 chứa trình tự RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), và HVR-H3 chứa trình tự ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm một hoặc nhiều: (a) HVR-H1 chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62; (b) HVR-H2 chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62; và (c) HVR-H3 chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62; và/hoặc trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm một hoặc nhiều: (a) HVR-L1 chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62; (b) HVR-L2 chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62; và (c) HVR-L3 chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể 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, hoặc AL2p-62.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ

và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự axit amin RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 chứa trình tự axit amin

ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1 chứa trình tự axit amin YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 chứa trình tự axit amin RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 chứa trình tự axit amin ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), và vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1 chứa trình tự axit amin RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 chứa trình tự axit amin KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), và HVR-L3 chứa trình tự axit amin SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm một, hai, ba hoặc bốn vùng khung hoạt động được chọn từ FR1 VH, FR2 VH, FR3 VH, và FR4 VH, trong đó: FR1 VH chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID No: 9-11, FR2 VH chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID No: 12 và 13, FR3 VH chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID No: 14 và 15, và FR4 VH chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 16; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm một, hai, ba hoặc bốn vùng khung hoạt động được chọn từ FR1 VL, FR2 VL, FR3 VL, và FR4 VL, trong đó: FR1 VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID No: 17-20, FR2 VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID No: 21 và 22, FR3 VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID No: 23 và 24, và FR4 của VL chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID No: 25 và 26.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được liệt kê trong Bảng 6A, hoặc được chọn từ 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, và AL2p-h90; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ của một kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được liệt kê trong Bảng 7A, hoặc được chọn từ 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, và AL2p-h90. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 27-71 và 91; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 92-113 và 118. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 27, 56 và 72-90; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO: 92, 104, và 114-117.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-2 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của

miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-2 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-2 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-2 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-2 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-2 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-2 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 28. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-2 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 28, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-2, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-

2, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-2 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-2 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-2 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-2 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 92, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-2, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-2, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-3 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-3 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng

chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-3 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-3. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-3 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-3. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-3 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-3 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-3 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 29. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-3 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 29, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-3, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-3, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-3. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ

(VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-3 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-3 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-3 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-3 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 92, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-3, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-3, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-3.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-4 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-4 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%,

ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-4 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-4 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-4 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-4 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-4 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 30. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-4 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 30, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-4, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-4, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất

96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-4 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-4 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-4 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-4 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 92, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-4, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-4, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-4.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-7 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 31; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-7 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng

thể AL2p-7 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 31, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-7. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-7 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-7. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-7 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 31 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-7 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 31. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-7 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 31. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-7 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 31, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-7, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-7, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-7. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-7 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong

SEQ ID NO: 95 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-7 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-7 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-7 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 95, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-7, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-7, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-7.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-8 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 32; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-8 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-8 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 32, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của

kháng thể AL2p-8. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-8 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-8. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-8 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 32 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-8 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 32. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-8 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 32. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-8 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 32, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-8, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-8, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-8. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-8 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này

vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc khuyết đoạn trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-8 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-8 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-8 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 95, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-8, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-8, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-8.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-9 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 33; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-9 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-9 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 33, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-9. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%,

ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-9 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-9. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-9 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 33 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-9 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 33. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-9 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 33. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-9 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 33, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-9, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-9, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-9. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ tương đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-9 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến

đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-9 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-9 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-9 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-9, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-9, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-9.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-10 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 34; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-10 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-10 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 34, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%,

ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-10 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-10 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 34 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-10 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 34. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-10 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 34. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-10 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 34, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-10, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-10, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-10. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-10 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-10 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã

được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-10 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-10 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 97, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-10, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-10, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-10.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-11 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 35; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-11 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-11 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 35, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-11 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98, trong đó

miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-11 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 35 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-11 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 35. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-11 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 35. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-11 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 35, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-11, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-11, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-11. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-11 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-11 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-11 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98.

Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-11 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 98, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-11, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-11, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-11.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-12 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 36; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-12 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-12 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 36, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-12 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3

của kháng thể AL2p-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-12 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 36 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-12 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 36. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-12 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 36. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-12 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 36, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-12, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-12, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-12. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-12 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-12 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã

được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-12 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trongtrong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-12 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 97, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-12, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-12, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-12.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-13 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 37; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-13 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-13 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 37, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%,

ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-13 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-13 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 37 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-13 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 37. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-13 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 37. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-13 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 37, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-13, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-13, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-13. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-13 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng

từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-13 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-13 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-13 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 95, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-13, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-13, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-13.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-14 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-14 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-14 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng

chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-14 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-14 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-14 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-14 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-14 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 38, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-14, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-14, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-14. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-14 hoặc với trình tự axit

amin được nêu trong SEQ ID NO: 99 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-14 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-14 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-14 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 99, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-14, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-14, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-14.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-15 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-15 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng

thể AL2p-15 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-15 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-15 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-15 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-15 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 38. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-15 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 38, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-15, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-15, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-15. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít

nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-15 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-15 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-15 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-15 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 100, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-15, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-15, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-15.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-16 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 39; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-16 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất

85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-16 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 39, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-16 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-16 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 39 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-16 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 39. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-16 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 39. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-16 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 39, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-16, (b) trình tự axit amin HVR-H2

của kháng thể AL2p-16, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-16. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-16 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-16 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-16 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-16 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-16, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-16, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-16.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-17 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 40; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của

miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-17 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-17 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 40, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-17. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-17 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-17. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-17 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 40 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-17 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 40. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-17 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 40. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-17 hoặc

của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 40, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-17, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-17, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-17. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-17 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-17 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-17 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-17 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 98, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-17, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-17, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-17.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-18 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 41; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự

axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-18 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-18 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 41, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-18 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-18 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 41 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-18 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 41. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-18 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 41. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc

sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-18 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 41, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-18, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-18, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-18. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-18 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-18 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-18 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-18 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-18, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-18, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-18.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít

nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-19 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-19 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-19 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-19 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-19 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-19 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42. Theo phương án nhất định,

tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-19 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-19 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 42, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-19, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-19, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-19. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-19 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-19 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-19 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 98. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-19 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 98, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-19, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-19, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-19.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền

biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-20 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-20 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-20 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-20. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-20 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-20. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-20 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2.

Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-20 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-20 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 42. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-20 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 42, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-20, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-20, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-20. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-20 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-20 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-20 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-20 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng

thể AL2p-20, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-20, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-20.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-21 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 43; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-21 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-21 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 43, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-21. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-21 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-21. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-21

hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 43 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-21 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 43. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-21 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 43. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-21 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 43, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-21, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-21, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-21. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-21 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-21 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-21 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2

bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-21 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 100, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-21, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-21, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-21.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-22 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 44; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-22 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 101. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-22 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 44, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-22. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-22 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 101, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-22. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít

nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-22 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 44 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-22 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 44. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-22 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 44. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-22 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 44, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-22, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-22, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-22. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-22 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 101 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-22 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 101. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-22 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 101.

Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-22 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 101, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-22, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-22, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-22.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-23 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 45; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-23 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-23 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 45, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-23. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-23 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96, trong đó

miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-23. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-23 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 45 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-23 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 45. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-23 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 45. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-23 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 45, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-23, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-23, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-23. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-23 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-23 hoặc trình tự axit amin được

nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-23 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-23 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-23, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-23, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-23.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-24 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 46; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-24 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-24 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 46, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít

nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-24 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-24 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 46 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-24 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 46. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-24 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 46. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-24 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 46, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-24, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-24, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-24. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-24 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2

chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-24 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-24 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-24 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 99, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-24, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-24, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-24.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-25 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 47; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-25 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-25 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 47, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3

của kháng thể AL2p-25. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-25 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-25. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-25 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 47 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-25 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 47. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-25 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 47. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-25 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 47, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-25, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-25, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-25. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự

axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-25 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-25 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-25 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-25 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-25, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-25, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-25.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-26 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 48; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-26 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%,

ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-26 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 48, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-26. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-26 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-26. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-26 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 48 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-26 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 48. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-26 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 48. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-26 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 48, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-26, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-26, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-26. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự

miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-26 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế, cài xen, hoặc khuyết đoạn bảo toàn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-26 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-26 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 95. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-26 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 95, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-26, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-26, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-26.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-27 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 49; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-27 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 102. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng

chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-27 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 49, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-27. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-27 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 102, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-27. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-27 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 49 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-27 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 49. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-27 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 49. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-27 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 49, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a)

trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-27, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-27, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-27. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-27 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 102 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc khuyết đoạn trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-27 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 102. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc khuyết đoạn trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-27 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 102. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-27 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 102, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-27, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-27, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-27.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-28 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 50; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít

nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-28 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-28 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 50, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-28. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-28 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-28. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-28 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 50 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-28 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 50. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-28 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 50. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR.

Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-28 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 50, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-28, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-28, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-28. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-28 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-28 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-28 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 96. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-28 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-28, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-28, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-28.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-29 hoặc với trình tự axit

amin được nêu trong SEQ ID NO: 51; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-29 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-29 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 51, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-29. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-29 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-29. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-29 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 51 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-29 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 51. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-29 hoặc trình tự axit amin

được nêu trong SEQ ID NO: 51. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-29 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 51, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-29, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-29, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-29. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-29 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-29 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-29 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 99. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-29 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 99, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-29, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-29, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-29.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất

88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-30 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 52; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-30 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-30 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 52, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-30. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-30 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-30. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-30 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 52 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-30

hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 52. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-30 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 52. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-30 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 52, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-30, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-30, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-30. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-30 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-30 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-30 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 100. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-30 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 100, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-30, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-30, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-30.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-31 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-31 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-31 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-31 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-31 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng

kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-31 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-31 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-31 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 53, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-31, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-31, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-31 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-31 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-31 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-31 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 97, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao

gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-31, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-31, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-31.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-32 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 54; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-32 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-32 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 54, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-32. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-32 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-32. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc

100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-32 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 54 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-32 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 54. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-32 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 54. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-32 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 54, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-32, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-32, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-32. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-32 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-32 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-32 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự

cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-32 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 97, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-32, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-32, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-32.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-33 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 55; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-33 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-33 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 55, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-33. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-33 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-33. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm

trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-33 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 55 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-33 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 55. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-33 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 55. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-33 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 55, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-33, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-33, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-33. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-33 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-33 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi

nhẹ của kháng thể AL2p-33 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-33 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 103, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-33, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-33, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-33.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-35 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 57; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-35 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-35 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 57, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-35. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng

thể AL2p-35 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-35. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-35 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 57 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-35 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 57. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-35 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 57. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-35 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 57, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-35, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-35, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-35. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-35 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit

amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-35 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-35 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-35 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 104, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-35, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-35, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-35.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-36 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 58; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-36 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-36 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 58, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-36. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất

85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-36 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-36. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-36 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 58 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-36 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 58. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-36 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 58. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-36 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 58, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-36, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-36, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-36. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-36 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn,

cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-36 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-36 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-36 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 104, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-36, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-36, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-36.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-37 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-37 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-37 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59, trong đó

miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-37 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-37 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-37 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-37 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-37 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-37, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-37, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%,

ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-37 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-37 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-37 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-37 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 104, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-37, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-37, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-37.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-38 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-38 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có tương đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít

nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-38 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-38. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-38 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-38. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-38 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-38 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-38 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-38 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-38, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-38, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-38.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-38 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-38 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-38 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-38 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 105, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-38, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-38, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-38.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-39 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-39 hoặc với trình tự axit amin được nêu

trong SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-39 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-39. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-39 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-39. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-39 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-39 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-39 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-39 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự

đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-39, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-39, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-39. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-39 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-39 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-39 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-39 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 106, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-39, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-39, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-39.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-40 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất

89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-40 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-40 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-40. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-40 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-40. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-40 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-40 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-40 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 60. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo

một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-40 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 60, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-40, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-40, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-40. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-40 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-40 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-40 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-40 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 107, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-40, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-40, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-40.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự

axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-41 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-41 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-41 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-41. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-41 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-41. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-41 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-41 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit

amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-41 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-41 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 61, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-41, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-41, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-41. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-41 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-41 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-41 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 106. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-41 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 106, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-41, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-41, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-41.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng

chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-42 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-42 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-42 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-42. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-42 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-42. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-42 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc

xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-42 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-42 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 61. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-42 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 61, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-42, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-42, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-42. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-42 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-42 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-42 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-42 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 107, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-42, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-42, và (c) trình tự

axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-42.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-43 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-43 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-43 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-43. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-43 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-43. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-43 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62 và chứa các thay thế (ví

dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-43 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-43 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-43 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-43, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-43, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-43. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-43 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-43 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-43 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 105. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-43 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO:

105, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-43, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-43, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-43.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-44 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-44 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-44 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-44. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-44 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-44. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%,

ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-44 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-44 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-44 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 62. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-44 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 62, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-44, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-44, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-44. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-44 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-44 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-44 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 107. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các

vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-44 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 107, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-44, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-44, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-44.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-45 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-45 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-45 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-45. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-45 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3

của kháng thể AL2p-45. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-45 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-45 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-45 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-45 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 63, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-45, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-45, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-45. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-45 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-45 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã

được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-45 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-45 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 108, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-45, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-45, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-45.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-46 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-46 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-46 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-46. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%,

ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-46 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-46. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-46 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-46 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-46 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 63. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-46 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 63, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-46, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-46, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-46. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-46 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng

từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-46 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-46 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-46 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 109, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-46, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-46, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-46.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-47 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-47 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-47 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng

chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-47 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-47 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-47 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-47 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-47 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 64, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-47, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-47, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-47 hoặc với trình tự axit

amin được nêu trong SEQ ID NO: 108 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-47 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-47 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-47 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 108, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-47, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-47, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-47.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-48 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-48 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng

thể AL2p-48 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-48. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-48 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-48. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-48 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-48 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-48 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-48 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 64, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-48, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-48, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-48. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít

nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-48 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-48 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-48 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-48 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 109, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-48, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-48, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-48.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-49 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 65; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-49 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất

85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-49 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 65, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-49. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-49 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-49. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-49 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 65 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-49 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 65. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-49 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 65. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-49 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 65, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-49, (b) trình tự axit amin HVR-H2

của kháng thể AL2p-49, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-49. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-49 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-49 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-49 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-49 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 109, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-49, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-49, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-49.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-50 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền

biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-50 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-50 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-50. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-50 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-50. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-50 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-50 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-50 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-50 hoặc

của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 66, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-50, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-50, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-50. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-50 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-50 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-50 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-50 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 108, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-50, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-50, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-50.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-51 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự

axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-51 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-51 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-51. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-51 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-51. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-51 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-51 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-51 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 66. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc

sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-51 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 66, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-51, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-51, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-51. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-51 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-51 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-51 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-51 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 109, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-51, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-51, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-51.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít

nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-52 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-52 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-52 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-52. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-52 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-52. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-52 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-52 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67. Theo phương án nhất định,

tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-52 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-52 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 67, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-52, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-52, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-52. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-52 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-52 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-52 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-52 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 108, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-52, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-52, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-52.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền

biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-53 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-53 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-53 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-53. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-53 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-53. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-53 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2.

Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-53 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-53 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 67. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-53 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 67, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-53, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-53, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-53. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-53 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-53 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-53 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-53 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 109, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng

thể AL2p-53, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-53, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-53.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-54 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 68; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-54 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-54 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 68, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-54. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-54 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-54. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-54

hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 68 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-54 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 68. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-54 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 68. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-54 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 68, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-54, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-54, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-54. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-54 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-54 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-54 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2

bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-54 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 109, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-54, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-54, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-54.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-55 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-55 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-55 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-55. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-55 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-55. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít

nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-55 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-55 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-55 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-55 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 69, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-55, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-55, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-55. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-55 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-55 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-55 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108.

Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-55 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 108, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-55, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-55, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-55.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-56 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-56 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-56 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-56. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-56 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108, trong đó

miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-56. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-56 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-56 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-56 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-56 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 69, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-56, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-56, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-56. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-56 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-56 hoặc trình tự axit amin được

nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-56 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-56 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 108, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-56, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-56, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-56.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-57 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-57 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-57 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-57. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít

nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-57 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-57. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-57 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-57 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-57 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 69. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-57 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 69, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-57, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-57, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-57. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-57 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2

chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-57 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-57 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 109. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-57 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 109, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-57, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-57, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-57.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-58 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-58 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-58 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3

của kháng thể AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-58 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-58 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-58 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-58 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-58 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 59, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-58, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-58, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự

axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-58 hoặc với trình tự axit amin ðýợc nêu trong SEQ ID NO: 112 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-58 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-58 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-58 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 112, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-58, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-58, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-58.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-59 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-59 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 118. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%,

ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-59 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-59. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-59 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 118, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-59. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-59 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-59 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-59 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-59 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 91, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-59, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-59, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-59. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự

miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-59 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 118 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-59 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 118. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc khuyết đoạn trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-59 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 118. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-59 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 118, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-59, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-59, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-59.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-60 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-60 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng

chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-60 hoặc với trình tự axit amin ðýợc nêu trong SEQ ID NO: 53, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-60 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-60 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-60 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-60 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-60 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 53, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a)

trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-60, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-60, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-60 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-60 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-60 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-60 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 113, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-60, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-60, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-60.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-61 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít

nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-61 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-61 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-61 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-61 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-61 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-61 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR.

Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-61 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 70, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-61, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-61, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-61 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-61 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-61 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-61 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 110, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-61, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-61, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-61.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-62 hoặc với trình tự axit

amin được nêu trong SEQ ID NO: 71; và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-62 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 111. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-62 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 71, trong đó miền biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của kháng thể AL2p-62. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-62 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 111, trong đó miền biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của kháng thể AL2p-62. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nặng (VH) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-62 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 71 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-62 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 71. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc khuyết đoạnxóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể AL2p-62 hoặc trình tự

axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 71. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VH của kháng thể AL2p-62 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 71, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VH bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-H1 của kháng thể AL2p-62, (b) trình tự axit amin HVR-H2 của kháng thể AL2p-62, và (c) trình tự axit amin HVR-H3 của kháng thể AL2p-62. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm trình tự miền biến đổi chuỗi nhẹ (VL) có độ đồng nhất ít nhất 85%, ít nhất 86%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-62 hoặc với trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 111 và chứa các thay thế (ví dụ, thay thế bảo toàn, cài xen, hoặc khuyết đoạn so với trình tự tham chiếu), nhưng kháng thể kháng TREM2 chứa trình tự này vẫn giữ khả năng liên kết với TREM2. Theo một số phương án, tổng từ 1 đến 10 axit amin đã được thay thế, cài xen, và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-62 hoặc trình tự axit amin ðýợc nêu trong SEQ ID NO: 111. Theo phương án nhất định, tổng từ 1 đến 5 axit amin đã được thay thế, cài xen và/hoặc xóa bỏ trong trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-62 hoặc trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 111. Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong các vùng nằm ngoài HVR (tức là, trong vùng FR). Theo một số phương án, sự thay thế, sự cài xen, hoặc sự khuyết đoạn xảy ra trong vùng FR. Tuỳ ý, kháng thể kháng TREM2 bao gồm trình tự VL của kháng thể AL2p-62 hoặc của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 111, bao gồm các cải biến sau dịch mã của trình tự đó. Theo phương án cụ thể, VL bao gồm một, hai hoặc ba HVR được chọn từ: (a) trình tự axit amin HVR-L1 của kháng thể AL2p-62, (b) trình tự axit amin HVR-L2 của kháng thể AL2p-62, và (c) trình tự axit amin HVR-L3 của kháng thể AL2p-62.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 được đề xuất, trong đó kháng thể này bao gồm VH theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây, và VL theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây. Theo

một số phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng TREM2, trong đó kháng thể này bao gồm VH theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây, và VL theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đề xuất trên đây. Theo một phương án, kháng thể bao gồm các trình tự VH và VL lần lượt trong SEQ ID NO: 27-71 và 91 và SEQ ID NO: 92-113 và 118, bao gồm các cải biến sau dịch mã của các trình tự này.

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53, và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 97. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 64; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 108. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 70; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 110. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 71; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 111. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 53; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 113.

Kháng thể bất kỳ theo sáng chế có thể được tạo ra bằng dòng tế bào. Theo một số phương án, dòng tế bào có thể là dòng tế bào của động vật có vú. Theo một số phương án, dòng tế bào có thể là dòng tế bào lai. Theo các phương án khác, dòng tế bào có thể là dòng tế bào nấm men. Dòng tế bào bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này thích hợp cho việc tạo ra kháng thể có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể theo sáng chế. Các dòng tế bào được lấy làm ví dụ để tạo ra kháng thể được mô tả xuyên suốt sáng chế.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 được chọn từ 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, và AL2p-h90.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-31. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng và HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-31.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-37. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là

kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng và HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-37.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-47. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng và HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-47.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-58. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng và HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-58.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của

kháng thể đơn dòng AL2p-60. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng và HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-60.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-61. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng và HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-61.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đơn dòng kháng TREM2 AL2p-62. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập liên kết về cơ bản với cùng epitop TREM2 như AL2p-62. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng AL2p-62. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-62. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể đã được phân lập bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 của miền biến đổi chuỗi nặng và HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 của miền biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng AL2p-62.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế không cạnh tranh với một hoặc nhiều phối tử TREM2 để liên kết với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có khả năng liên kết với TREM2 mà không phong bế đồng thời liên kết của một hoặc nhiều phối tử TREM2 với TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có khả năng tương tác bổ sung và/hoặc hiệp đồng về chức năng với một hoặc nhiều phối tử

TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng hoạt tính tối đa của TREM2 được tiếp xúc với nồng độ bão hòa của một hoặc nhiều phối tử TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng hoạt tính của TREM2 thu được ở nồng độ bất kỳ của một hoặc nhiều phối tử TREM2.

Ái lực liên kết kháng thể kháng TREM2

Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người và TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể thấp hơn ít nhất 1 lần, thấp hơn ít nhất 2 lần, thấp hơn ít nhất 3 lần, thấp hơn ít nhất 4 lần, thấp hơn ít nhất 5 lần, thấp hơn ít nhất 6 lần, thấp hơn ít nhất 7 lần, thấp hơn ít nhất 8 lần, thấp hơn ít nhất 9 lần, thấp hơn ít nhất 10 lần, thấp hơn ít nhất 11 lần, thấp hơn ít nhất 12 lần, thấp hơn ít nhất 13 lần, thấp hơn ít nhất 14 lần, thấp hơn ít nhất 15 lần, thấp hơn ít nhất 16 lần, thấp hơn ít nhất 17 lần, thấp hơn ít nhất 18 lần, thấp hơn ít nhất 19 lần, thấp hơn ít nhất 20 lần hoặc thấp hơn so với kháng thể kháng TREM2 được chọn từ kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56; kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 103; và kháng thể kháng TREM2 chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 119 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 120. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây. (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 300 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 30 nM

đến khoảng 100 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 100 pM, từ 900 pM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 800 pM đến khoảng 100 pM, từ 700 pM đến khoảng 100 pM, từ 600 pM đến khoảng 500 pM, từ 400 pM đến khoảng 100 pM, từ 300 pM đến khoảng 100 pM, từ 200 pM đến khoảng 100 pM, từ 900 pM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây. (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 300 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 200 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 200 nM đến

khoảng 4 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 100 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 90 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 80 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 70 nM đến

khoảng 90 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 60 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 50 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 40 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 40 nM đến

khoảng 10 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 30 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 20 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 10

nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 5 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 nM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 500 pM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 500 pM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 250 pM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 60 pM, từ

khoảng 250 pM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 250 pM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể nằm trong khoảng từ khoảng 100 pM đến khoảng 90 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 80 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 70 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 60 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 50 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 40 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 30 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 20 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 10 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 9 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 8 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 7 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 6 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 5 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 4 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 3 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 2 pM, từ khoảng 100 pM đến khoảng 1 pM, hoặc thấp hơn 1 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây. (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của người có thể thấp hơn 260 nM, có thể thấp hơn 225 nM, có thể thấp hơn 200 nM, có thể thấp hơn 150 nM, có thể thấp hơn 135 nM, có thể thấp hơn 125 nM, có thể thấp hơn100 nM, có thể thấp hơn 95 nM, có thể thấp hơn 90 nM, có thể thấp hơn 85 nM, có thể thấp hơn 80 nM, có thể thấp hơn 75 nM, có thể thấp hơn 70 nM, có thể thấp hơn 65 nM, có thể thấp hơn 60 nM, có thể thấp hơn 55 nM, có thể thấp hơn 50 nM, có thể thấp hơn 45 nM, có thể thấp hơn 40 nM, có thể thấp hơn 36 nM, có thể thấp hơn 35 nM, có thể thấp hơn 30 nM, có thể thấp hơn 29 nM, có thể thấp hơn 28 nM, có thể thấp hơn 27 nM, có thể thấp hơn 26 nM, có thể thấp hơn 25 nM, có thể thấp hơn 24 nM, có thể thấp hơn 23 nM, có thể thấp hơn 22 nM, có thể thấp hơn 21 nM, có thể thấp hơn 20 nM, có thể thấp hơn 19 nM, có thể thấp hơn 18,5

nM, có thể thấp hơn 18 nM, có thể thấp hơn 15 nM, có thể thấp hơn 14 nM, có thể thấp hơn 13 nM, có thể thấp hơn 12 nM, có thể thấp hơn 11 nM, có thể thấp hơn 10 nM, có thể thấp hơn 9,5 nM, có thể thấp hơn 9 nM, có thể thấp hơn 8,5 nM, có thể thấp hơn 8 nM, có thể thấp hơn 7,5 nM, có thể thấp hơn 7 nM, có thể thấp hơn 6,5 nM, có thể thấp hơn 6 nM, có thể thấp hơn 5,5 nM, có thể thấp hơn 5 nM, có thể thấp hơn 4,5 nM, có thể thấp hơn 4 nM, có thể thấp hơn 3,5 nM, có thể thấp hơn 3 nM, có thể thấp hơn 2,5 nM, có thể thấp hơn 2 nM, có thể thấp hơn 1,5 nM, có thể thấp hơn 1 nM, có thể thấp hơn 950 pM, có thể thấp hơn 900 pM, có thể thấp hơn 850 pM, có thể thấp hơn 830 pM, có thể thấp hơn 800 pM, có thể thấp hơn 750 pM, có thể thấp hơn 730 pM, có thể thấp hơn 700 pM, có thể thấp hơn 650 pM, có thể thấp hơn 630 pM, có thể thấp hơn 600 pM, có thể thấp hơn 550 pM, có thể thấp hơn 500 pM, có thể thấp hơn 450 pM, có thể thấp hơn 415 pM, có thể thấp hơn 400 pM, có thể thấp hơn 350 pM, có thể thấp hơn 300 pM, có thể thấp hơn 250 pM, có thể thấp hơn 200 pM, có thể thấp hơn 150 pM, có thể thấp hơn 100 pM, có thể thấp hơn 95 pM, có thể thấp hơn 90 pM, có thể thấp hơn 85 pM, có thể thấp hơn 80 pM, có thể thấp hơn 75pM, có thể thấp hơn 70 pM, có thể thấp hơn 65 pM, có thể thấp hơn 60 pM, có thể thấp hơn 55 pM, có thể thấp hơn 50 pM, có thể thấp hơn 45 pM, có thể thấp hơn 40 pM, có thể thấp hơn 35 pM, có thể thấp hơn 30 pM, có thể thấp hơn 25 pM, có thể thấp hơn 20 pM, có thể thấp hơn 15 pM, có thể thấp hơn 10 pM, có thể thấp hơn 9 pM, có thể thấp hơn 8 pM, có thể thấp hơn 7 pM, có thể thấp hơn 6 pM, có thể thấp hơn 5 pM, có thể thấp hơn 4 pM, có thể thấp hơn 3 pM, có thể thấp hơn 2 pM, hoặc có thể thấp hơn 1 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây. (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 µM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 100 pM, từ

khoảng 30 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 100 pM, từ 900 pM đến khoảng 100 pM, từ khoảng 800 pM đến khoảng 100 pM, từ 700 pM đến khoảng 100 pM, từ 600 pM đến khoảng 500 pM, từ 400 pM đến khoảng 100 pM, từ 300 pM đến khoảng 100 pM, từ 200 pM đến khoảng 100 pM, từ 900 pM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây. (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 μM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 10 μM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 5 μM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 5 μM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 μM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 1 μM đến khoảng 100 pM,

hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 900 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 900 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 800 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 800 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 700 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 700 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 600 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 600 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 500 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 500 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 500 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 500 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 500 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 500 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 500 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 500 nM đến khoảng 200 pM, từ

khoảng 500 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 400 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 400 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 300 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 300 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 200 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 200 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 100 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 100 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 90 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 90 nM đến

khoảng 200 pM, từ khoảng 90 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 80 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 80 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 70 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 70 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 60 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 60 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 50 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 50 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 40 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 40 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án,

hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 30 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 30 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 20 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 10 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 10 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 9 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 9 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 8 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 8 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 7 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 7 nM đến

khoảng 600 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 7 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 6 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 6 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 5 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 5 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 4 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 4 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 3 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 3 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 2 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 2 nM đến khoảng 200 pM, từ

khoảng 2 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 nM đến khoảng 900 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 800 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 700 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 600 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 500 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 400 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 300 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 200 pM, từ khoảng 1 nM đến khoảng 100 pM, hoặc thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây. (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) của kháng thể kháng TREM2 đối với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus có thể thấp hơn 6 μM, có thể thấp hơn 5 μM, có thể thấp hơn 4,6 μM, có thể thấp hơn 4 μM, có thể thấp hơn 3 μM, có thể thấp hơn 2 μM, có thể thấp hơn 1,5 μM, có thể thấp hơn 1 μM, có thể thấp hơn 900 nM, có thể thấp hơn 800 nM, có thể thấp hơn 700 nM, có thể thấp hơn 600 nM, có thể thấp hơn 500 nM, có thể thấp hơn 400 nM, có thể thấp hơn 300 nM, có thể thấp hơn 200 nM, có thể thấp hơn100 nM, có thể thấp hơn 95 nM, có thể thấp hơn 90 nM, có thể thấp hơn 85 nM, có thể thấp hơn 80 nM, có thể thấp hơn 75 nM, có thể thấp hơn 70 nM, có thể thấp hơn 65 nM, có thể thấp hơn 60 nM, có thể thấp hơn 55 nM, có thể thấp hơn 50 nM, có thể thấp hơn 45 nM, có thể thấp hơn 40 nM, có thể thấp hơn 36 nM, có thể thấp hơn 35 nM, có thể thấp hơn 31 nM, có thể thấp hơn 30 nM, có thể thấp hơn 29 nM, có thể thấp hơn 28 nM, có thể thấp hơn 27 nM, có thể thấp hơn 26 nM, có thể thấp hơn 25 nM, có thể thấp hơn 24 nM, có thể thấp hơn 23 nM, có thể thấp hơn 22 nM, có thể thấp hơn 21 nM, có thể thấp hơn 20 nM, có thể thấp hơn 19 nM, có thể thấp hơn 18,5 nM, có thể thấp hơn 18 nM, có thể thấp hơn, có thể là 17 nM, có thể cao hơn 16,5 nM, có thể thấp hơn 16 nM, có thể thấp hơn 15,5 nM, có thể thấp hơn 15 nM, có thể thấp hơn 14,5 nM, có thể thấp hơn 14 nM, có thể thấp hơn 13 nM, có thể thấp hơn 12 nM, có thể thấp hơn 11 nM, có thể thấp hơn 10 nM, có thể thấp hơn 9,5 nM, có thể thấp hơn 9 nM, có thể thấp hơn 8,5 nM, có thể thấp hơn 8 nM, có thể thấp hơn 7,5 nM, có thể thấp hơn 7 nM, có thể thấp hơn 6,5 nM, có thể thấp hơn

6 nM, có thể thấp hơn 5,5 nM, có thể thấp hơn 5 nM, có thể thấp hơn 4,5 nM, có thể thấp hơn 4 nM, có thể thấp hơn 3,5 nM, có thể thấp hơn 3 nM, có thể thấp hơn 2,5 nM, có thể thấp hơn 2 nM, có thể thấp hơn 1,5 nM, có thể thấp hơn 1 nM, có thể thấp hơn 950 pM, có thể thấp hơn 900 pM, có thể thấp hơn 890 pM, có thể thấp hơn 850 pM, có thể thấp hơn 800 pM, có thể thấp hơn 750 pM, có thể thấp hơn 700 pM, có thể thấp hơn 650 pM, có thể thấp hơn 600 pM, có thể thấp hơn 550 pM, có thể thấp hơn 500 pM, có thể thấp hơn 450 pM, có thể thấp hơn 400 pM, có thể thấp hơn 375 pM, có thể thấp hơn 350 pM, có thể thấp hơn 325 pM, có thể thấp hơn 300 pM, có thể thấp hơn 270 pM, có thể thấp hơn 250 pM, có thể thấp hơn 225 pM, có thể thấp hơn 200 pM, có thể thấp hơn 150 pM, hoặc có thể thấp hơn 100 pM. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Phương pháp tạo ra và chọn lọc kháng thể tương tác và/hoặc liên kết có tính đặc hiệu với TREM2 được mô tả ở đây. (ví dụ, xem, Ví dụ 1 và 2).

Hằng số phân ly có thể được xác định bằng kỹ thuật phân tích bất kỳ, bao gồm kỹ thuật hóa sinh hoặc lý sinh bất kỳ như ELISA, cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), giao thoa lớp sinh học (xem, ví dụ, Octet System của ForteBio), phép đo nhiệt lượng chuẩn hóa đẳng nhiệt (ITC), phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phép đo lưỡng sắc tròn (CD), phân tích dừng dòng chảy, phép đo màu hoặc phân tích nóng chảy protein huỳnh quang. Theo một số phương án, hằng số phân ly (K_D) đối với TREM2 được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng (ví dụ, Fab) hoặc kháng thể có chiều dài đầy đủ. Theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách sử dụng kháng thể có chiều dài đầy đủ ở dạng hóa trị một. Sử dụng, ví dụ, thử nghiệm bất kỳ được mô tả ở đây (xem, ví dụ, Ví dụ 1 và 2).

Kháng thể kháng TREM2 bổ sung, ví dụ, kháng thể liên kết đặc hiệu với protein TREM2 theo sáng chế, có thể được xác định, sàng lọc, và/hoặc xác định đặc điểm về các đặc tính vật lý/hóa học của chúng và/hoặc hoạt tính sinh học bằng các thử nghiệm khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Kháng thể đặc hiệu kép

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất kháng thể đặc hiệu kép liên kết với protein TREM2 theo sáng chế và kháng nguyên thứ hai. Phương pháp tạo ra kháng thể đặc hiệu kép đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả ở đây. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều gốc axit amin của TREM2 của người (SEQ ID NO: 1), hoặc gốc axit amin trên protein TREM2 tương ứng với gốc axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 1. Theo các phương án khác, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế cũng liên kết với một hoặc nhiều gốc axit amin của DAP12 của người.

Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép theo sáng chế nhận diện kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai. Theo một số phương án, kháng nguyên thứ nhất là TREM2 của người hoặc biến thể có trong tự nhiên của nó, hoặc DAP12 của người hoặc biến thể có trong tự nhiên của nó. Theo một số phương án, kháng nguyên thứ hai là a) kháng nguyên tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não; (b) kháng nguyên tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não được chọn từ thụ thể transferin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein có mật độ thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bệnh bạch cầu, CRM197, kháng thể đơn miền của lạc đà không bướu, TMEM 30(A), miền tải nạp protein, TAT, Syn-B, penetratin, poly-arginin peptit, angiopep peptit, và ANG1005; (c) protein gây bệnh được chọn từ amyloit beta, amyloit beta oligome, mảnh amyloit beta, protein tiền chất amyloit hoặc mảnh của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, protein FUS, C9orf72 (nhiễm sắc thể 9 khung đọc mở 72), protein c9RAN, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit đismutaza, ataxin, ataxin 1, ataxin 2, ataxin 3, ataxin 7, ataxin 8, ataxin 10, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ, amyloit polypeptit của đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloit A huyết thanh, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 vi globulin, gelsolin, keratoepithelin, cystatin, AL chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, protein S-IBM, sản phẩm dịch mã không ATG không liên quan đến đoạn lặp lại (RAN), peptit lặp lại đipeptit (DPR), peptit lặp lại glyxin-alanin (GA), peptit lặp lại glyxin-prolin (GP), peptit lặp lại glyxin-arginin (GR), peptit lặp lại prolin-alanin (PA), ubiquitin, và peptit lặp lại prolin-arginin (PR); và (d) phối tử và/hoặc protein biểu hiện trên tế bào miễn dịch, trong đó phối tử và/hoặc protein được chọn từ 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, và phosphatidylserin; và (e) protein, lipit, polysacarit, hoặc glycolipit biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào khối u và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Mảnh kháng thể

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất mảnh kháng thể liên kết với một hoặc nhiều TREM2 của người, biến thể có trong tự nhiên của TREM2 của người, và biến thể bệnh của TREM2 của người. Theo một số phương án, mảnh kháng thể là mảnh Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv hoặc scFv. Theo một số phương án, mảnh kháng thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều kháng thể liên kết đặc hiệu với protein gây bệnh được chọn từ: a) kháng nguyên tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não; (b) kháng nguyên tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não được chọn từ thụ thể transferin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein có mật độ thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bệnh bạch cầu, CRM197, kháng thể đơn miền của lạc đà không bướu, TMEM 30(A), miền tải nạp protein, TAT, Syn-B, penetratin, poly-arginin peptit, angiopep peptit, và ANG1005; (c) protein gây bệnh được chọn từ amyloit beta, amyloit beta oligome, mảnh amyloit beta, protein tiền chất amyloit hoặc mảnh của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, protein FUS, C9orf72 (nhiễm sắc thể 9 khung đọc mở 72), protein c9RAN, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit dismutaza, ataxin, ataxin 1, ataxin 2, ataxin 3, ataxin 7, ataxin 8, ataxin 10, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ, amyloit polypeptit của đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloit A huyết thanh, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 vi globulin, gelsolin, keratoepithelin, cystatin, AL chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, protein S-IBM, sản phẩm dịch mã không ATG liên quan đến đoạn lặp (RAN), peptit đoạn lặp dipeptit (DPR), peptit đoạn lặp glyxin-alanin (GA), peptit đoạn lặp glyxin-prolin (GP), peptit đoạn lặp glyxin-arginin (GR), peptit đoạn lặp prolin-alanin (PA), ubiquitin, và peptit đoạn lặp prolin-arginin (PR); và (d) phối tử và/hoặc protein biểu hiện trên tế bào miễn dịch, trong đó phối tử và/hoặc protein được chọn từ 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, và phosphatidylserin; và (e) protein, lipit, polysacarit, hoặc glycolipit biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào khối u, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Khung kháng thể

Kháng thể bất kỳ được mô tả ở đây còn bao gồm khung. Theo một số phương án, khung này là khung globulin miễn dịch của người. Ví dụ, theo một số phương án, kháng thể (ví dụ, kháng thể kháng TREM2) bao gồm HVR theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và còn bao gồm khung của người nhận, ví dụ, khung globulin miễn dịch của người hoặc khung liên ứng của người. Khung globulin miễn dịch của người có thể là một phần của kháng thể của người, hoặc kháng thể không phải của người có thể được làm tương thích người bằng cách thay thế một hoặc nhiều khung nội sinh bằng vùng khung của người. Vùng khung của người mà có thể được sử dụng để làm giống như của người bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: vùng khung được chọn bằng cách sử dụng phương pháp "phù hợp nhất" (xem, ví dụ, Sims và đồng tác giả. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); vùng khung có nguồn gốc từ trình tự liên ứng của kháng thể của người của phân nhóm cụ thể của vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng (xem, ví dụ, Carter và đồng tác giả. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); và Presta và đồng tác giả. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); vùng khung trưởng thành của người (đột biến soma) hoặc vùng khung dòng mầm của người (xem, ví dụ, Almagro và Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); và vùng khung thu được từ việc sàng lọc thư viện FR (xem, ví dụ, Baca và đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) và Rosok và đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 theo sáng chế và một, hai, ba hoặc bốn trong số các vùng khung chuỗi nặng như được thể hiện trong các Bảng 4A đến 4D. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 theo sáng chế và một, hai, ba hoặc bốn trong số các vùng khung chuỗi nhẹ như được thể hiện trong các Bảng 5A đến 5D. Theo một số phương án, kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 theo sáng chế và một, hai, ba hoặc bốn trong số các vùng khung chuỗi nặng như được thể hiện trong các Bảng 4A đến 4D và còn chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3 theo sáng chế và một, hai, ba hoặc bốn trong số các vùng khung chuỗi nhẹ như được thể hiện trong các Bảng 5A đến 5D.

Sự biểu hiện đã được điều biến của chất trung gian tiền viêm

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể điều biến (ví dụ, làm tăng hoặc làm giảm) sự biểu hiện của chất trung gian tiền viêm sau khi liên kết với protein TREM2 biểu hiện trong tế bào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chất trung gian tiền viêm là protein có liên quan hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp (ví dụ, bằng con đường truyền tín hiệu tiền viêm) trong cơ chế gây ra, hoạt hóa, thúc đẩy, hoặc theo cách khác là làm tăng đáp ứng viêm. Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để nhận diện và xác định đặc điểm chất trung gian tiền viêm có thể được sử dụng. Ví dụ về chất trung gian tiền viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các xytokin như IFN-α, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, thành viên họ IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, và IL-23.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể điều biến sự biểu hiện chức năng và/hoặc tiết chất trung gian tiền viêm, như FN-β, IL-1α, IL-1β, CD86, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, thành viên họ IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, và IL-23. Theo một số phương án, sự biểu hiện đã được điều biến của chất trung gian tiền viêm xảy ra trong đại thực bào, tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm. Sự biểu hiện đã được điều biến có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự biểu hiện gen đã được điều biến, sự biểu hiện phiên mã đã được điều biến, hoặc sự biểu hiện protein đã được điều biến. Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để xác định sự biểu hiện gen, sản phẩm phiên mã (ví dụ, mARN), và/hoặc protein có thể được sử dụng. Ví dụ, phương pháp phân tích thấm tách Northern có thể được sử dụng để xác định mức biểu hiện gen của chất trung gian tiền viêm, RT-PCR có thể được sử dụng để xác định mức phiên mã chất trung gian tiền viêm, và phương pháp phân tích thấm tách Western có thể được sử dụng để xác định mức protein của chất trung gian tiền viêm.

Theo phương án nhất định, chất trung gian tiền viêm bao gồm xytokin viêm. Do đó, theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể điều biến sự tiết một hoặc nhiều xytokin viêm. Ví dụ về xytokin viêm có sự tiết có thể được giảm bởi kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, FN-

β, IL-1α, IL-1β, CD86, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, thành viên họ IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, và IL-23.

Theo phương án nhất định, chất trung gian tiền viêm bao gồm thụ thể viêm. Do đó, theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể điều biến sự biểu hiện của một hoặc nhiều thụ thể viêm. Ví dụ về thụ thể viêm có sự biểu hiện có thể được giảm bởi kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, CD86.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chất trung gian tiền viêm có thể có sự biểu hiện đã được điều biến nếu sự biểu hiện của nó trong một hoặc nhiều tế bào của đối tượng được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế được điều biến (ví dụ, được tăng hoặc giảm) so với sự biểu hiện của cùng chất trung gian tiền viêm biểu hiện trong một hoặc nhiều tế bào của đối tượng tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể điều biến sự biểu hiện của chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của đối tượng ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200%, ví dụ, so với sự biểu hiện của chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của đối tượng tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 có thể điều biến sự biểu hiện của chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của đối tượng ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với sự biểu hiện của chất trung gian tiền viêm trong một hoặc nhiều tế bào của đối tượng tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể hữu ích để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị tình trạng bệnh lý và/hoặc bệnh liên quan đến mức bất thường của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm, bao gồm bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, bệnh lu-pút hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn nhóm B *Streptococcus*, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị bệnh này dùng lượng có hiệu quả

điều trị của tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của ít nhất một phối tử TREM2. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của ít nhất một phối tử TREM2, để sử dụng trong ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu tạo nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm

khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn nhóm B *Streptococcus*, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus.

Phosphoryl hóa Syk

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể gây phosphoryl hóa tyrosin kinaza lá lách (Syk) sau khi liên kết với protein TREM2 biểu hiện trong tế bào.

Tyrosin kinaza lá lách (Syk) là phân tử truyền tín hiệu nội bào có chức năng xuôi chiều của TREM2 bằng cách phosphoryl hóa một vài cơ chất, nhờ đó tạo thuận lợi cho quá trình hình thành phức hợp truyền tín hiệu dẫn đến các quy trình hoạt hóa tế bào và viêm.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể hữu ích để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị tình trạng bệnh lý và/hoặc bệnh liên quan đến mức giảm của quá trình phosphoryl hóa Syk, bao gồm bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung

thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị bệnh này dùng lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của ít nhất một phối tử TREM2. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của ít nhất một phối tử TREM2, để sử dụng trong ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật

độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn nhóm B *Streptococcus*, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus.

Liên kết và phosphoryl hóa DAP12

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể gây ra liên kết của TREM2 với DAP12. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể gây ra DAP12 phosphoryl hóa sau khi liên kết với protein TREM2 biểu hiện trong tế bào. Theo các phương án khác, phosphoryl hóa DAP12 qua trung gian TREM2 được gây ra bởi một hoặc nhiều tyrosin kinaza họ SRC. Ví dụ về tyrosin kinaza thuộc họ Src bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Src, Syk, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn, và Frk.

DAP12 được đề cập khác nhau để chỉ protein liên kết TYRO protein tyrosin kinaza, TYROBP, KARAP, và PLOSL. DAP12 là protein truyền tín hiệu xuyên màng chứa motip hoạt hóa trên cơ sở tyrosin thụ thể miễn dịch (ITAM) trong miền tế bào chất của nó. Theo phương án nhất định, kháng thể kháng TREM2 có thể gây phosphoryl hóa DAP12 trong motip ITAM của nó. Phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để xác định quá trình phosphoryl hóa protein, như phosphoryl hóa DAP12, có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, DAP12 được phosphoryl hóa bởi kinaza thuộc họ

SRC, dẫn đến việc tuyển chọn và hoạt hóa Syk kinaza, ZAP70 kinaza, hoặc cả hai, vào phức hợp DAP12/TREM2. Do đó, theo phương án nhất định, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể tuyển chọn Syk, ZAP70, hoặc cả hai vào phức hợp DAP12/TREM2. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, tin rằng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế là hữu ích để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị tình trạng bệnh lý và/hoặc bệnh liên quan đến mức giảm của hoạt tính DAP12, phosphoryl hóa DAP12, hoặc tuyển chọn Syk, ZAP70, hoặc cả hai vào phức hợp DAP12/TREM2, bao gồm bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng,

nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị bệnh này dùng lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của một hoặc nhiều phối tử TREM2, Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của một hoặc nhiều phối tử TREM2, sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu

cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus.

Sự tăng sinh, sự sống sót và chức năng của tế bào biểu hiện TREM2

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng sự tăng sinh, sự sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và tế bào vi thần kinh đệm (tế bào vi thần kinh đệm) sau khi liên kết với protein TREM2 biểu hiện trong tế bào. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế không ức chế sự sinh trưởng (ví dụ, sự tăng sinh và/hoặc sự sống sót) của một hoặc nhiều tế bào miễn dịch bẩm sinh.

Tế bào vi thần kinh đệm là một loại tế bào thần kinh đệm mà là đại thực bào cư trú ở não và tủy sống, do đó hoạt động như một dạng bảo vệ miễn dịch chủ động đầu tiên và chính trong hệ thống thần kinh trung ương (CNS). Tế bào vi thần kinh đệm chiếm 20% tổng quần thể tế bào thần kinh đệm trong não. Tế bào vi thần kinh đệm liên tục dọn dẹp các mảng bám, tế bào thần kinh bị hư hại và các tác nhân truyền nhiễm cho CNS. Não và tủy sống được coi là các cơ quan "đặc quyền miễn dịch" ở chỗ chúng được tách ra khỏi phần còn lại của cơ thể bởi một loạt các tế bào nội mô đã được biết là hàng rào máu não, ngăn chặn hầu hết các bệnh nhiễm trùng không cho đến mô thần kinh dễ bị tổn thương. Trong trường hợp các tác nhân truyền nhiễm được đưa trực tiếp vào não hoặc vượt qua hàng rào máu não, tế bào vi thần kinh đệm phải phản ứng nhanh để giảm viêm và tiêu diệt các tác nhân truyền nhiễm trước khi chúng làm hỏng mô thần kinh nhạy cảm. Do không có kháng thể từ phần còn lại của cơ thể (một số kháng thể đủ nhỏ để vượt qua hàng rào máu não), tế bào vi thần kinh đệm phải có khả năng nhận ra được các vật thể lạ, nuốt chúng và hoạt động như các tế bào trình diện kháng nguyên khởi động tế bào T. Vì quá trình này phải được thực hiện nhanh chóng để ngăn ngừa thiệt hại có thể gây tử vong, tế bào vi thần kinh đệm cực kỳ nhạy cảm với các thay đổi bệnh lý nhỏ trong CNS. Chúng đạt được độ nhạy này một phần

nhờ có các kênh kali đặc trưng đáp ứng với cả các thay đổi nhỏ về kali ngoại bào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, đại thực bào theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, và đại thực bào M2. Như được sử dụng trong bản mô tả này, tế bào vi thần kinh đệm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào vi thần kinh đệm M1, tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể có lợi để, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị tình trạng bệnh lý và/hoặc bệnh liên quan đến sự tăng sinh hoặc sự sống sót giảm, của tế bào miễn dịch, bao gồm bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn

gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị bệnh này dùng lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của một hoặc nhiều phối tử TREM2. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của một hoặc nhiều phối tử TREM2 để sử dụng trong ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu

lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng sự biểu hiện của CD83 và/hoặc CD86 trên tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, và/hoặc đại thực bào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tỷ lệ tăng sinh, sống sót, và/hoặc chức năng của đại thực bào, tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm có thể bao gồm sự biểu hiện tăng nếu tỷ lệ tăng sinh, sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm ở đối tượng được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế là cao hơn so với tỷ lệ tăng sinh, sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm ở đối tượng tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng tỷ lệ tăng sinh, sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm ở đối tượng ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với tỷ lệ tăng sinh, sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm ở đối tượng tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng tỷ lệ tăng sinh, sống sót, và/hoặc chức năng của

tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm ở đối tượng ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với tỷ lệ tăng sinh, sống sót, và/hoặc chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm ở đối tượng tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể hữu ích để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị tình trạng bệnh lý và/hoặc bệnh liên quan đến sự giảm chức năng của tế bào tua, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và/hoặc tế bào vi thần kinh đệm bao gồm bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng

trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị bệnh này dùng lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của ít nhất một phối tử TREM2. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của ít nhất một phối tử TREM2 để sử dụng trong ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi,

bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus.

Sự biểu hiện gen phụ thuộc vào TREM2

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng hoạt tính và/hoặc sự biểu hiện của gen phụ thuộc TREM2, như một hoặc nhiều yếu tố phiên mã của yếu tố nhân của họ tế bào T đã được hoạt hóa (NFAT) của yếu tố phiên mã.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể hữu ích để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị tình trạng bệnh lý và/hoặc bệnh liên quan đến mức giảm của gen phụ thuộc TREM2, bao gồm bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết,

ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị bệnh này dùng lượng có hiệu quả điều trị của tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều phối tử TREM2, và/hoặc tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính của ít nhất một phối tử TREM2. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân không ức chế tương tác giữa TREM2 và một hoặc nhiều CD33 phối tử để sử dụng trong ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, hệ thần kinh trung ương bệnh lu-pút, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, sự nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ thống, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung

thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus.

Tạo kháng thể

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể bao gồm kháng thể đa dòng, kháng thể đơn dòng, kháng thể được làm tương thích với người và kháng thể khảm, kháng thể của người, mảnh kháng thể (ví dụ, Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, và $F(ab')_2$), kháng thể đặc hiệu kép và đa đặc hiệu, kháng thể đa trị, kháng thể có nguồn gốc từ thư viện, kháng thể có chức năng hiệu ứng đã được cải biến, protein dung hợp chứa phần kháng thể, và cấu hình đã được cải biến khác bất kỳ của phân tử globulin miễn dịch bao gồm vị trí nhận diện kháng nguyên, như epitop có gốc axit amin của protein TREM2 theo sáng chế, bao gồm các biến thể glycosyl hóa của kháng thể, các biến thể trình tự axit amin của kháng thể, và kháng thể đã được cải biến cộng hóa trị. Kháng thể kháng TREM2 có thể có nguồn gốc từ người, loài chuột, chuột cống, hoặc nguồn gốc khác bất kỳ (bao gồm kháng thể khảm hoặc kháng thể được làm tương thích với người).

(1) Kháng thể đa dòng

Kháng thể đa dòng, như kháng thể đa dòng kháng TREM2, thường được tạo ra ở động vật bằng nhiều lần tiêm dưới da (sc) hoặc tiêm trong màng bụng (ip) kháng nguyên liên quan và chất bổ trợ. Có thể hữu ích khi liên hợp kháng nguyên liên quan (ví dụ, protein TREM2 tinh chế hoặc tái tổ hợp theo sáng chế) với protein gây miễn dịch ở loài cần được chủng ngừa, ví dụ, hemoxyanin của loài ốc biển keyhole limpet (KLH), albumin huyết thanh, thyroglobulin bò, hoặc chất ức chế trypsin đậu nành, bằng cách sử dụng chất hai chức hoặc chất dẫn xuất, ví dụ, maleimidobenzoyl

sulfosuxinimit este (liên hợp nhờ gốc xystein), N-hydroxysuxinimit (qua gốc lysin), glutaraldehyt, suxinic anhydrit, $SOCl_2$, hoặc $R^1N=C=NR$, trong đó R và R^1 độc lập là nhóm alkyl bậc thấp. Ví dụ về chất bổ trợ có thể được dùng bao gồm tá dược hoàn chỉnh Freund và tá dược MPL-TDM (monophosphoryl Lipit A, trehaloza dicorynomycolat tổng hợp). Quy trình gây miễn dịch có thể được chọn bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không cần thử nghiệm quá mức.

Các động vật được chủng ngừa kháng nguyên, thể liên hợp miễn dịch, hoặc dẫn xuất mong muốn bằng cách kết hợp, ví dụ, 100 µg (đối với thỏ) hoặc 5 µg (đối với chuột) protein hoặc thể liên hợp với 3 thể tích tá dược hoàn chỉnh Freund và tiêm dung dịch trong da tại nhiều vị trí. Một tháng sau, động vật được tiêm nhắc lại tăng cường với lượng bằng 1/5 đến 1/10 lượng ban đầu của peptit hoặc thể liên hợp trong tá dược hoàn chỉnh Freund bằng cách tiêm dưới da tại nhiều vị trí. Bảy đến mười bốn ngày sau, các con vật được lấy máu và huyết thanh được phân tích về hiệu giá kháng thể. Các con vật được tiêm nhắc lại tăng cường cho đến khi đạt trạng thái ổn định của hiệu giá. Thể liên hợp cũng có thể được tạo ra trong môi trường nuôi cấy tế bào tái tổ hợp dưới dạng thể dung hợp protein. Ngoài ra, các tác nhân gây kết tụ như phèn thích hợp để tăng cường đáp ứng miễn dịch.

(2) Kháng thể đơn dòng

Kháng thể đơn dòng, như kháng thể đơn dòng kháng TREM2, thu được từ quần thể các kháng thể gần như tương đồng, tức là, các kháng thể riêng lẻ bao gồm quần thể này là giống nhau ngoại trừ các đột biến có thể có trong tự nhiên và/hoặc các cải biến sau dịch mã (ví dụ, đồng phân hóa, amit hóa) mà có thể có mặt với mức nhỏ. Do đó, thành phần cải biến "đơn dòng" chỉ đặc điểm của kháng thể không phải là hỗn hợp của kháng thể rời rạc.

Ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng TREM2 có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp tế bào lai được mô tả đầu tiên bởi Köhler và đồng tác giả, *Nature,* 256:495 (1975), hoặc có thể được tạo ra bằng phương pháp ADN tái tổ hợp (patent Mỹ số 4,816,567).

Trong phương pháp tế bào lai, chuột hoặc động vật chủ thích hợp khác, như chuột hamster, được gây miễn dịch như được mô tả trên đây để làm cho lympho bào sản xuất hoặc có khả năng tạo ra kháng thể mà sẽ liên kết đặc hiệu với protein được sử dụng để gây miễn dịch (ví dụ, protein TREM2 tinh chế hoặc tái tổ hợp theo sáng chế). Theo cách khác, lympho bào có thể được gây miễn dịch *in vitro*. Lympho bào sau đó

được dung hợp với tế bào u tủy bằng cách sử dụng chất dung hợp thích hợp, như polyetylen glycol, để tạo ra tế bào lai (Goding, Monoclonal Antibodies*: Principles and Practice*, pp.59-103 (Academic Press, 1986)).

Chất gây miễn dịch sẽ thường bao gồm protein kháng nguyên (ví dụ, protein TREM2 tinh chế hoặc tái tổ hợp theo sáng chế) hoặc biến thể dung hợp của chúng. Lympho bào máu ngoại vi ("PBL") thường được sử dụng nếu mong muốn tế bào có nguồn gốc từ người, trong khi đó tế bào lá lách hoặc hạch bạch huyết được sử dụng nếu mong muốn nguồn từ động vật có vú không phải là người. Lympho bào sau đó được dung hợp với dòng tế bào bất tử bằng cách sử dụng chất dung hợp thích hợp, như polyetylen glycol, để tạo ra tế bào lai. Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press (1986), pp. 59-103.

Dòng tế bào bất tử thường là tế bào động vật có vú đã được biến nạp, đặc biệt là tế bào u tủy có nguồn gốc từ loài gặm nhấm, bò hoặc người. Thông thường, dòng tế bào u tủy của chuột nhắt và chuột cống được dùng. Tế bào lai được tạo ra như vậy được gieo và sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy thích hợp mà tốt hơn là chứa một hoặc nhiều chất ức chế sự sinh trưởng hoặc sự sống sót của tế bào u tủy bố mẹ không được dung hợp. Ví dụ, nếu tế bào u tủy bố mẹ thiếu enzym hypoxanthin guanin phosphoribosyl transferaza (HGPRT hoặc HPRT), môi trường nuôi cấy cho thể lai thường sẽ bao gồm hypoxanthin, aminopterin, và thymidin (môi trường HAT), là chất ngăn ngừa sự sinh trưởng của các tế bào thiếu hụt HGPRT.

Tế bào u tủy bất tử được ưu tiên là các tế bào dung hợp hiệu quả, hỗ trợ sự sản xuất kháng thể ở mức cao ổn định bằng tế bào sản xuất kháng thể được chọn, và nhạy với môi trường như môi trường HAT. Trong số đó, được ưu tiên là dòng u tủy của chuột, như dòng u tủy có nguồn gốc từ khối u chuột nhắt MOPC-21 và MPC-11 (có sẵn từ Trung tâm phân phối tế bào của Viện Salk, San Diego, California, Mỹ), cũng như tế bào SP-2 và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, X63-Ag8-653) (có sẵn từ American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, Mỹ). Dòng tế bào u tủy của người và dòng tế bào u tủy khác loài chuột nhắt-người cũng đã được mô tả để tạo ra kháng thể đơn dòng của người (Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur và đồng tác giả, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).

Môi trường nuôi cấy trong đó tế bào lai đang sinh trưởng được phân tích để sản xuất kháng thể đơn dòng nhắm đến kháng nguyên (ví dụ, protein TREM2 theo sáng

chế). Tốt hơn là, tính đặc hiệu liên kết của kháng thể đơn dòng được tạo ra bằng tế bào lai được xác định bằng thử nghiệm kết tủa miễn dịch hoặc bằng thử nghiệm liên kết *in vitro*, như thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA).

Môi trường nuôi cấy trong đó tế bào lai được nuôi cấy có thể được phân tích sự có mặt của kháng thể đơn dòng nhắm đến kháng nguyên mong muốn (ví dụ, protein TREM2 theo sáng chế). Tốt hơn là, ái lực liên kết và tính đặc hiệu của kháng thể đơn dòng có thể được xác định bằng thử nghiệm kết tủa miễn dịch hoặc bằng thử nghiệm liên kết *in vitro*, như thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc thử nghiệm liên kết với enzym (ELISA). Các kỹ thuật và thử nghiệm này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, liên kết ái lực có thể được xác định bằng phân tích Scatchard của Munson và đồng tác giả, *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980).

Sau khi tế bào lai được xác định là tạo ra kháng thể có tính đặc hiệu, ái lực, và/hoặc hoạt tính mong muốn, dòng vô tính có thể được tách dòng phụ bằng các quy trình pha loãng giới hạn và được sinh trưởng bằng các phương pháp chuẩn (Goding, nêu trên). Môi trường nuôi cấy thích hợp cho mục đích này bao gồm, ví dụ, môi trường D-MEM hoặc RPMI-1640. Ngoài ra, tế bào lai có thể được sinh trưởng *in vivo* dưới dạng khối u ở động vật có vú.

Kháng thể đơn dòng đã tiết bởi các dòng vô tính phụ được tách thích hợp ra khỏi môi trường nuôi cấy, dịch cổ trướng, hoặc huyết thanh bằng quy trình tinh chế globulin miễn dịch thông thường như, ví dụ, sắc ký protein A-Sepharoza, sắc ký hydroxylapatit, điện di gel, thẩm tách, sắc ký ái lực, và các phương pháp khác như được mô tả trên đây.

Kháng thể đơn dòng kháng TREM2 cũng có thể được tạo ra bằng phương pháp ADN tái tổ hợp, như các phương pháp được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,816,567, và như được mô tả trên đây. ADN mã hóa kháng thể đơn dòng dễ dàng được phân lập và giải trình tự bằng cách sử dụng các quy trình thông thường (ví dụ, bằng cách sử dụng các đoạn dò oligonucleotit liên kết đặc hiệu với gen mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể loài chuột). Tế bào lai đóng vai trò như nguồn ưu tiên của ADN này. Khi đã phân lập, ADN có thể được đặt vào vectơ biểu hiện, sau đó được chuyển nhiễm vào các tế bào chủ như tế bào *E. coli*, tế bào COS của khỉ, tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO), hoặc tế bào u tủy mà không tạo ra protein globulin miễn dịch, để tổng hợp kháng thể đơn dòng trong các tế bào chủ tái tổ hợp như vậy. Xem

xét các bài báo về biểu hiện tái tổ hợp ở vi khuẩn chứa ADN mã hóa kháng thể bao gồm Skerra và đồng tác giả, *Curr. Opin. Immunol.*, 5:256-262 (1993) và Plückthun, *Immunol. Rev.* 130:151-188 (1992).

Theo phương án nhất định, kháng thể kháng TREM2 có thể được phân lập từ thư viện thể thực khuẩn kháng thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong McCafferty và đồng tác giả, *Nature*, 348:552-554 (1990). Clackson và đồng tác giả, *Nature*, 352:624-628 (1991) và Marks và đồng tác giả, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991) mô tả quá trình phân lập lần lượt kháng thể của chuột và kháng thể của người, từ thư viện thể thực khuẩn. Các công bố sau đó mô tả việc tạo ra kháng thể của người có ái lực cao (khoảng giá trị nanomol ("nM")) bằng cách xáo trộn chuỗi (Marks và đồng tác giả, *Bio/Technology*, 10:779-783 (1992)), cũng như sự lây nhiễm kết hợp và sự tái tổ hợp *in vivo* làm tiêu chí để tạo cấu trúc thư viện thể thực khuẩn rất lớn (Waterhouse và đồng tác giả, *Nucl. Acids Res.*, 21:2265-2266 (1993)). Do đó, các kỹ thuật này là các lựa chọn thay thế khả thi đối với công nghệ lai kháng thể đơn dòng truyền thống để phân lập kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu mong muốn (ví dụ, kháng thể liên kết protein TREM2 theo sáng chế).

ADN mã hóa kháng thể hoặc mảnh của nó cũng có thể được cải biến, ví dụ, bằng cách thay thế trình tự mã hóa miền ổn định chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của người bằng trình tự tương đồng của chuột (patent Mỹ số 4,816,567; Morrison, và đồng tác giả, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 81:6851 (1984)), hoặc bằng cách liên kết cộng hóa trị với trình tự mã hóa globulin miễn dịch tất cả hoặc một phần trình tự mã hóa polypeptit không globulin miễn dịch. Thông thường, polypeptit không globulin miễn dịch như vậy được thay thế cho miền ổn định của kháng thể, hoặc chúng được thay thế cho miền biến đổi của một vị trí kết hợp kháng nguyên của kháng thể để tạo ra kháng thể khảm hóa trị hai bao gồm một vị trí kết hợp kháng nguyên có tính đặc hiệu đối với kháng nguyên và một vị trí kết hợp kháng nguyên khác có tính đặc hiệu đối với kháng nguyên khác.

Kháng thể đơn dòng được mô tả ở đây (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế hoặc mảnh của nó) có thể có hóa trị một, việc tạo ra kháng thể này là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, một phương pháp liên quan đến sự biểu hiện tái tổ hợp của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch và chuỗi nặng cải biến. Chuỗi nặng được cắt cụt thường ở điểm bất kỳ trong vùng Fc để ngăn sự tạo liên kết ngang của chuỗi nặng. Theo cách khác, các gốc xystein liên quan có thể được thế bằng gốc axit amin khác hoặc được làm khuyết đoạn để ngăn sự liên kết ngang. Các phương pháp *in vitro* cũng

thích hợp để điều chế kháng thể có hóa trị một. Việc phân cắt kháng thể để tạo ra mảnh của nó, đặc biệt là các mảnh Fab, có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Kháng thể kháng TREM2 khảm hoặc lai hóa cũng có thể được tạo ra *in vitro* bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong hóa học protein tổng hợp, bao gồm các phương pháp liên quan đến chất tạo liên kết ngang. Ví dụ, độc tố miễn dịch có thể được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng phản ứng trao đổi disulfua hoặc bằng cách tạo ra liên kết thioete. Ví dụ về chất phản ứng thích hợp cho mục đích này bao gồm iminothiolat và metyl-4-mercaptobutyrimiđat.

(3) Kháng thể được làm tương thích với người

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế hoặc mảnh kháng thể của nó có thể còn bao gồm kháng thể được làm tương thích với người hoặc kháng thể của người. Dạng được làm tương thích với người của kháng thể không phải của người (ví dụ, chuột) là globulin miễn dịch khảm, chuỗi globulin miễn dịch hoặc mảnh của nó (như Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, $F(ab')_2$ hoặc trình tự liên kết kháng nguyên khác của kháng thể) chứa trình tự tối thiểu có nguồn gốc từ globulin miễn dịch không phải của người. Kháng thể được làm tương thích với người bao gồm globulin miễn dịch của người (kháng thể thể nhận) trong đó các gốc từ vùng xác định bổ thể (complementarity determining region - CDR) của thể nhận được thay thế bằng các gốc từ CDR của loài không phải là người (kháng thể thể cho) như chuột nhắt, chuột cống hoặc thỏ có tính đặc hiệu, ái lực và hiệu suất mong muốn. Trong một số trường hợp, các gốc khung Fv của globulin miễn dịch của người được thay thế bằng các gốc không phải của người tương ứng. Kháng thể được làm tương thích với người cũng có thể bao gồm các gốc được phát hiện không phải trong kháng thể thể nhận cũng không phải trong CDR được nhập hoặc trình tự khung. Nói chung, kháng thể được làm tương thích với người về cơ bản sẽ bao gồm tất cả trong số ít nhất một, và thông thường là hai, miền biến đổi, trong đó tất cả hoặc về cơ bản tất cả các vùng CDR tương ứng với vùng của globulin miễn dịch không phải của người và tất cả hoặc về cơ bản tất cả các vùng FR là các vùng của trình tự liên ứng của globulin miễn dịch của người. Kháng thể được làm tương thích với người tối ưu là cũng sẽ bao gồm ít nhất một phần của vùng ổn định của globulin miễn dịch (Fc), thông thường là vùng của globulin miễn dịch của người. Jones và đồng tác giả, *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann và đồng tác giả, *Nature* 332: 323-329 (1988) và Presta, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2: 593-596 (1992).

Phương pháp làm giống như kháng thể của người đối với kháng thể kháng TREM2 không phải của người là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nói chung, kháng thể được làm tương thích với người có một hoặc nhiều gốc axit amin được đưa vào nó từ nguồn không phải của người. Các gốc axit amin không phải của người này thường được dùng để chỉ các gốc "nhập", thường thu nhận được từ miền biến đổi "nhập". Việc làm giống như kháng thể của người về cơ bản có thể được thực hiện theo phương pháp của Winter và các cộng sự, Jones và đồng tác giả, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann và đồng tác giả, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen và đồng tác giả, *Science* 239:1534-1536 (1988), hoặc bằng cách thay thế trình tự trình tự CDR hoặc CDR của loài gặm nhấm cho các trình tự tương ứng của kháng thể của người. Do đó, kháng thể "được làm tương thích với người" như vậy là kháng thể khảm (patent Mỹ số 4,816,567), trong đó về cơ bản ít hơn miền biến đổi nguyên vẹn của người đã được thay thế bằng trình tự tương ứng từ loài không phải là người. Trên thực tế, kháng thể được làm tương thích với người thường là kháng thể của người trong đó một số gốc CDR và có thể là một số gốc FR được thay thế bằng các gốc từ các vị trí tương tự ở kháng thể của loài gặm nhấm.

Việc chọn lựa miền biến đổi của người, cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, để được sử dụng để tạo ra kháng thể được làm tương thích với người là rất quan trọng để làm giảm tính sinh kháng nguyên. Theo phương pháp được gọi là "phù hợp nhất" (best-fit), trình tự miền biến đổi của kháng thể của loài gặm nhấm được sàng lọc dựa vào toàn bộ thư viện trình tự miền biến đối của người đã biết. Trình tự của người gần nhất với trình tự của loài gặm nhấm sau đó được chấp nhận dùng làm khung của người (FR) cho kháng thể được làm tương thích với người. Sims và đồng tác giả, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia và đồng tác giả, *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987). Phương pháp khác sử dụng khung cụ thể có nguồn gốc từ trình tự liên ứng của tất cả kháng thể của người chứa phân nhóm cụ thể của chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng. Khung giống nhau có thể được sử dụng cho vài kháng thể được làm tương thích với người khác nhau. Carter và đồng tác giả, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); Presta và đồng tác giả, *J. Immunol.* 151:2623 (1993).

Hơn nữa, điều quan trọng là kháng thể được làm tương thích với người với việc duy trì ái lực cao với kháng nguyên và các đặc tính sinh học thuận lợi khác. Để đạt được mục tiêu này, theo phương pháp được ưu tiên, kháng thể được làm tương thích với người được tạo ra bằng quy trình phân tích các trình tự bố mẹ và sản phẩm đã được làm tương thích với người về mặt khái niệm khác nhau bằng cách sử dụng mô

hình ba chiều của các trình tự bố mẹ và trình tự đã được làm tương thích với người. Mô hình globulin miễn dịch ba chiều là sẵn có và đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chương trình máy tính sẵn có minh họa và hiển thị cấu trúc hình dạng ba chiều có thể xảy ra của trình tự globulin miễn dịch ứng viên được chọn. Việc thử nghiệm các hiển thị này cho phép phân tích vai trò có thể có của các gốc trong việc tạo chức năng của trình tự globulin miễn dịch ứng viên, tức là phân tích các gốc ảnh hưởng đến khả năng của globulin miễn dịch ứng viên trong việc liên kết với kháng nguyên của nó. Bằng cách này, các gốc FR có thể được chọn và kết hợp từ trình tự thể nhận và trình tự nhập sao cho đạt được các đặc tính mong muốn của kháng thể, như việc làm tăng ái lực đối với kháng nguyên hoặc các kháng nguyên đích (ví dụ, protein TREM2 theo sáng chế). Nói chung, các gốc CDR liên quan trực tiếp và cơ bản nhất đến sự ảnh hưởng đến liên kết kháng nguyên.

Các dạng khác nhau của kháng thể được làm giống với kháng thể kháng TREM2 của người được dự tính. Ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được làm tương thích người có thể là mảnh kháng thể, như Fab, tuỳ ý được liên hợp với một hoặc nhiều phối tử TREM2, như HSP60. Theo cách khác, kháng thể kháng TREM2 được làm tương thích người có thể là kháng thể nguyên vẹn, như kháng thể IgG1 nguyên vẹn.

(4) Mảnh kháng thể

Theo một số phương án, có nhiều lợi ích khi sử dụng các mảnh kháng thể kháng TREM2, hơn là khi sử dụng toàn bộ kháng thể kháng TREM2. Theo một số phương án, các kích cỡ mảnh càng nhỏ cho phép mức thanh thải nhanh và độ thấm vào não tốt hơn.

Các kỹ thuật khác nhau đã được phát triển để tạo ra mảnh kháng thể. Theo truyền thống, các mảnh này có nguồn gốc từ quá trình phân giải protein của kháng thể nguyên vẹn (xem, ví dụ, Morimoto và đồng tác giả, *J. Biochem. Biophys. Method.* 24:107-117 (1992); và Brennan và đồng tác giả, *Science* 229:81 (1985)). Tuy nhiên, các mảnh này hiện có thể được sản xuất trực tiếp bởi các tế bào chủ tái tổ hợp, ví dụ, bằng cách sử dụng axit nucleic mã hóa kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Các mảnh kháng thể Fab, Fv và scFv đều có thể được biểu hiện trong và được tiết từ *E. coli*, do đó cho phép sản xuất đơn giản với số lượng lớn các mảnh này. Mảnh kháng thể kháng TREM2 cũng có thể được phân lập từ thư viện thể thực khuẩn kháng thể như được thảo luận trên đây. Theo cách khác, các mảnh Fab'-SH có thể được thu hồi

trực tiếp từ *E. coli* và kết hợp hóa học để tạo ra các mảnh $F(ab')_2$ (Carter và đồng tác giả, *Bio/Technology* 10:163-167 (1992)). Theo phương pháp khác, các mảnh $F(ab')_2$ có thể được phân lập trực tiếp từ môi trường nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp. Việc tạo ra các mảnh kháng thể Fab và $F(ab')_2$ với chu kỳ bán rã *in vivo* tăng được mô tả trong patent Mỹ số 5,869,046. Theo các phương án khác, kháng thể được chọn là mảnh Fv chuỗi đơn (scFv). Xem WO 93/16185; patent Mỹ số 5,571,894 và patent Mỹ số 5,587,458. Mảnh kháng thể kháng TREM2 cũng có thể là "kháng thể dạng thẳng", ví dụ, như được mô tả trong Patent Mỹ số 5,641,870. Mảnh kháng thể dạng thẳng như vậy có thể là mảnh kháng thể đơn đặc hiệu hoặc đặc hiệu kép.

(5) Kháng thể đặc hiệu kép và đa đặc hiệu

Kháng thể đặc hiệu kép (BsAb) là kháng thể có tính đặc hiệu liên kết đối với ít nhất hai epitop khác nhau, bao gồm epitop trên cùng một protein hoặc trên protein khác (ví dụ, một hoặc nhiều protein TREM2 theo sáng chế). Theo cách khác, một phần của BsAb có thể được tạo nhánh để liên kết với kháng nguyên TREM2 đích, và phần kia có thể được kết hợp với nhánh liên kết với protein thứ hai. Kháng thể như vậy có thể có nguồn gốc từ kháng thể có chiều dài đầy đủ hoặc mảnh kháng thể (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép $F(ab')_2$).

Phương pháp tạo ra kháng thể đặc hiệu kép đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp truyền thống tạo ra kháng thể có chiều dài đầy đủ đặc hiệu kép dựa trên sự biểu hiện đồng thời của hai cặp chuỗi nặng/chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, trong đó hai chuỗi này có tính đặc hiệu khác nhau. Millstein và đồng tác giả, *Nature*, 305:537-539 (1983). Do sự phân loại ngẫu nhiên của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, các thể lai hóa này (quadromas) tạo ra một hỗn hợp tiềm năng của 10 phân tử kháng thể khác nhau, trong đó chỉ một phân tử kháng thể có cấu trúc đặc hiệu kép chính xác. Việc tinh chế phân tử chính xác, thường được thực hiện bằng các bước sắc ký của ái lực, khá cồng kềnh và năng suất sản phẩm thấp. Các quy trình tương tự được bộc lộ trong WO 93/08829 và trong Traunecker và đồng tác giả, *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991).

Theo một phương pháp khác, miền biến đổi kháng thể với tính đặc hiệu liên kết mong muốn (vị trí kết hợp kháng thể-kháng nguyên) được dung hợp với trình tự miền ổn định globulin miễn dịch. Tốt hơn là, sự dung hợp này là với miền ổn định chuỗi nặng globulin miễn dịch, bao gồm ít nhất một phần của vùng bản lề, C_H2, và C_H3. Tốt hơn là có vùng ổn định chuỗi nặng (C_H1) thứ nhất chứa vị trí cần thiết cho liên kết

chuỗi nhẹ, có mặt trong ít nhất một trong số các thể dung hợp. ADN mã hóa các thể dung hợp chuỗi nặng globulin miễn dịch và, nếu muốn, chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, được cài xen vào vectơ biểu hiện riêng biệt, và được đồng chuyển nhiễm vào sinh vật chủ thích hợp. Điều này mang lại sự linh hoạt cao trong việc điều chỉnh tỷ lệ tương hỗ của ba mảnh polypeptit trong các phương án khi tỷ lệ không đồng đều của ba chuỗi polypeptit được sử dụng trong cấu trúc tạo ra năng suất tối ưu. Tuy nhiên, có thể cài xen trình tự mã hóa cho hai hoặc cả ba chuỗi polypeptit trong một vectơ biểu hiện khi sự biểu hiện của ít nhất hai chuỗi polypeptit ở các tỷ lệ bằng nhau dẫn đến năng suất cao hoặc khi các tỷ lệ này không có ý nghĩa đặc biệt.

Theo một phương án được ưu tiên của phương pháp này, kháng thể đặc hiệu kép gồm chuỗi nặng globulin miễn dịch thể lai với tính đặc hiệu liên kết thứ nhất trong một nhánh, và cặp chuỗi nặng-chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thể lai (tạo ra tính đặc hiệu liên kết thứ hai) ở nhánh còn lại. Đã phát hiện ra rằng cấu trúc bất đối xứng này tạo điều kiện cho việc tách hợp chất đặc hiệu kép mong muốn khỏi tổ hợp chuỗi globulin miễn dịch không mong muốn, vì sự có mặt của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch chỉ trong một nửa của phân tử đặc hiệu kép cung cấp một phương pháp dễ dàng để tách. Phương pháp này được bộc lộ trong WO 94/04690. Để xem xét chi tiết về việc tạo ra kháng thể đặc hiệu kép, xem, ví dụ, Suresh và đồng tác giả, *Methods in Enzymology* 121: 210 (1986); và Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014).

Theo phương pháp khác được mô tả trong WO 96/27011 hoặc patent Mỹ số 5,731,168, mặt phân cách giữa cặp phân tử kháng thể có thể được thiết kế để tối đa hóa tỷ lệ phần trăm của đime khác loại được thu hồi từ môi trường nuôi cấy tế bào tái tổ hợp. Mặt phân cách được ưu tiên bao gồm ít nhất một phần của vùng C_H3 của miền ổn định kháng thể. Trong phương pháp này, một hoặc nhiều chuỗi bên axit amin nhỏ từ mặt phân cách của phân tử kháng thể thứ nhất được thay thế bằng các chuỗi bên lớn hơn (ví dụ, tyrosin hoặc tryptophan). "Các khoang" bù có kích cỡ giống hoặc tương tự với các chuỗi bên lớn được tạo ra trên mặt phân cách của phân tử kháng thể thứ hai bằng cách thay thế chuỗi bên axit amin lớn bằng chuỗi bên nhỏ hơn (ví dụ, alanin hoặc threonin). Điều này tạo ra một cơ chế để làm tăng hiệu suất của đime khác loại so với các sản phẩm cuối không mong muốn khác như đime đồng nhất.

Kỹ thuật tạo ra kháng thể đặc hiệu kép từ mảnh kháng thể đã được mô tả trong tài liệu. Ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép có thể được tạo ra bằng cách sử dụng liên kết hóa học. Brennan và đồng tác giả, *Science* 229:81 (1985) mô tả quy trình trong đó

kháng thể nguyên vẹn được phân cắt protein để tạo ra các mảnh $F(ab')_2$. Các mảnh này được giảm khi có mặt chất tạo phức dithiol natri arsenit để làm ổn định dithiol lân cận và ngăn ngừa sự tạo thành disulfua liên phân tử. Các mảnh Fab' được tạo ra sau đó được chuyển hóa thành các dẫn xuất thionitrobenzoat (TNB). Một trong số các dẫn xuất Fab'-TNB sau đó được chuyển hóa thành dẫn xuất Fab'-TNB để tạo thành kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể đặc hiệu kép tạo ra có thể được sử dụng làm các chất để cố định chọn lọc enzym.

Các mảnh Fab'có thể được thu hồi trực tiếp từ *E. coli* và được kết hợp hóa học để tạo thành kháng thể đặc hiệu kép. Shalaby và đồng tác giả, *J. Exp. Med.* 175: 217-225 (1992) mô tả sự sản xuất phân tử kháng thể đặc hiệu kép $F(ab')_2$ được làm tương thích người. Mỗi mảnh Fab' được tiết riêng biệt ra từ *E. coli* và đưa vào kết hợp hóa học *in vitro* để tạo thành kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể đặc hiệu kép được tạo thành như vậy có thể liên kết với tế bào biểu hiện quá mức thụ thể ErbB2 của người và tế bào T bình thường của người, cũng như khởi động hoạt tính ly giải của lympho bào gây độc tế bào của người dựa vào đích khối u vú của người.

Các kỹ thuật khác nhau để tạo ra và phân lập mảnh kháng thể có hóa trị hai trực tiếp từ môi trường nuôi cấy tế bào tái tổ hợp cũng đã được mô tả. Ví dụ, đime khác loại có hóa trị hai đã được tạo ra bằng cách sử dụng khóa kéo leuxin. Kostelny *và đồng tác giả, J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992). Các peptit khóa kéo leuxin từ protein Fos và Jun được liên kết với các phần Fab' của hai kháng thể khác nhau bằng cách dung hợp gen. Đime đồng nhất kháng thể được khử ở vùng bản lề để tạo ra monome và sau đó được tái oxy hóa để tạo ra kháng thể đime khác loại. Công nghệ "kháng thể kép" (diabody) được mô tả bởi Hollinger và đồng tác giả, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 90: 6444-6448 (1993) đã cung cấp một cơ chế thay thế để tạo ra mảnh kháng thể đặc hiệu kép/có hóa trị hai. Các mảnh này bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) được nối với miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) bằng liên kết mà là quá ngắn để cho phép bắt cặp giữa hai miền trên cùng chuỗi. Do đó, các miền V_H và V_L của một mảnh bị buộc phải bắt cặp với các miền V_L và V_H bổ sung của một mảnh khác, nhờ đó tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên. Phương pháp khác để tạo ra mảnh kháng thể đặc hiệu kép/có hóa trị hai bằng cách sử dụng đime Fv chuỗi đơn (sFv) cũng đã được báo cáo. Xem Gruber và đồng tác giả, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994).

Một phương pháp khác để tạo kháng thể đặc hiệu kép được thiết kế là trao đổi nhánh Fab có kiểm soát (cFAE), là một phương pháp dễ sử dụng để tạo ra IgG1 đặc hiệu kép (bsIgG1). Phương pháp này bao gồm các bước sau: (i) tách sự biểu hiện của

hai IgG1 bố mẹ chứa một đột biến điểm phù hợp duy nhất trong miền CH3; (ii) trộn IgG1 bố mẹ trong điều kiện oxy hóa khử cho phép *in vitro* để cho phép tái hợp các bán phân tử; (iii) loại bỏ chất khử để cho phép tái oxy hóa liên kết disulfua liên chuỗi; và (iv) phân tích hiệu quả trao đổi và sản phẩm cuối bằng cách sử dụng phương pháp dựa vào sắc ký hoặc phương pháp dựa vào khối phổ (MS). Phương pháp này tạo ra bsAb với cấu trúc IgG thông thường, các đặc tính và thuộc tính chất lượng ở cả quy mô chuẩn (microgam đến miligam) và quy mô thiết bị phản ứng sinh học nhỏ (miligam đến gam) mà được thiết kế cho mô hình sản xuất quy mô lớn (kilôgam). Bắt đầu từ protein tinh khiết chất lượng tốt, hiệu suất trao đổi ≥95% có thể đạt được trong vòng 2-3 ngày (bao gồm kiểm soát chất lượng). Xem Labrijn và đồng tác giả, *Natur Protocols* 9, 2450-2463 (2014); và Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014).

Các kháng thể có nhiều hơn hai hóa trị cũng được dự tính. Ví dụ, kháng thể đặc hiệu ba có thể được tạo ra. Tutt và đồng tác giả, *J. Immunol.* 147:60 (1991).

Kháng thể đặc hiệu kép được lấy làm ví dụ có thể liên kết với hai epitop khác nhau trên một phân tử nhất định (ví dụ, protein TREM2 theo sáng chế). Theo một số phương án kháng thể đặc hiệu kép liên kết với kháng nguyên thứ nhất, như protein TREM2 hoặc DAP12 theo sáng chế, và kháng nguyên thứ hai tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não. Nhiều kháng nguyên đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não (xem, ví dụ, Gabathuler R., Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases, Neurobiol. Dis. 37 (2010) 48-57). Các kháng nguyên thứ hai như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thụ thể transferin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein có mật độ thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bệnh bạch cầu, bao gồm CRM197 (đột biến không độc của độc tố bạch hầu), kháng thể miền đơn của lạc đà không bướu như TMEM 30(A) (Flippase), miền tải nạp protein như TAT, Syn-B, hoặc penetratin, poly-arginin hoặc thường là peptit tích điện dương, Angiopep peptit như ANG1005 (xem, ví dụ, Gabathuler, 2010), và protein bề mặt tế bào khác được làm giàu trên tế bào nội mô hàng rào máu não (xem, ví dụ, Daneman và đồng tác giả, PLoS One. 2010 Oct 29;5(10):e13741). Theo một số phương án, kháng nguyên thứ hai cho kháng thể kháng TREM2 có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng nguyên DAP12 theo sáng chế. Theo các phương án khác, kháng thể đặc hiệu kép liên kết với cả hai TREM2 và DAP12 có thể tạo điều kiện thuận lợi và tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2. Theo các phương án khác, kháng nguyên thứ

hai cho kháng thể kháng TREM2 có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, A beta peptit, kháng nguyên hoặc kháng nguyên protein alpha synuclein hoặc, kháng nguyên protein Tau hoặc, kháng nguyên protein TDP-43 hoặc, kháng nguyên protein prion hoặc, kháng nguyên protein huntingtin, hoặc RAN, kháng nguyên sản phẩm dịch mã, bao gồm các đơn vị đoạn lặp dipeptit, (peptit DPR) gồm glyxin-alanin (GA), glyxin-prolin (GP), glyxin-arginin (GR), prolin-alanin (PA), hoặc prolin-arginin (PR).

(6) Kháng thể đa trị

Kháng thể đa trị có thể được nhập nội (và/hoặc được dị hóa) nhanh hơn so với kháng thể có hóa trị hai nhờ tế bào biểu hiện kháng nguyên mà kháng thể liên kết với nó. Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế hoặc mảnh kháng thể của chúng có thể là kháng thể đa trị (là các kháng thể khác với lớp IgM) với ba hoặc nhiều vị trí liên kết các kháng nguyên (ví dụ, kháng thể tứ trị), có thể dễ dàng được tạo ra bằng sự biểu hiện tái tổ hợp của axit nucleic mã hóa chuỗi polypeptit của kháng thể. Kháng thể đa trị có thể bao gồm miền đime hóa và ba hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên. Miền đime hóa được ưu tiên bao gồm vùng Fc hoặc vùng bản lề. Trong trường hợp này, kháng thể sẽ bao gồm vùng Fc và ba hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên đầu tận cùng amino với vùng Fc. Kháng thể đa trị được ưu tiên ở đây chứa ba đến khoảng tám, nhưng tốt hơn là bốn, vị trí liên kết kháng nguyên. Kháng thể đa trị chứa ít nhất một chuỗi polypeptit (và tốt hơn là hai chuỗi polypeptit), trong đó chuỗi hoặc các chuỗi polypeptit bao gồm hai hoặc nhiều miền biến đổi. Ví dụ, chuỗi hoặc các chuỗi polypeptit có thể bao gồm VD1-(X1)n-VD2-(X2)n-Fc, trong đó VD1 là miền biến đổi thứ nhất, VD2 là miền biến đổi thứ hai, Fc là một chuỗi polypeptit của vùng Fc, X1 và X2 là axit amin hoặc polypeptit, và n bằng 0 hoặc 1. Tương tự, chuỗi hoặc các chuỗi polypeptit có thể bao gồm chuỗi của vùng V_H-C_H1-liên kết cầu nối linh hoạt-V_H-C_H1-Fc; hoặc chuỗi của vùng V_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc. Tốt hơn là, kháng thể đa trị ở đây còn bao gồm ít nhất hai (và tốt hơn là bốn) polypeptit của miền biến đổi chuỗi nhẹ. Kháng thể đa trị ở đây có thể, ví dụ, bao gồm từ khoảng hai đến khoảng tám polypeptit của miền biến đổi chuỗi nhẹ. Polypeptit của miền biến đổi chuỗi nhẹ được dự tính ở đây bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ và, tuỳ ý, còn bao gồm miền CL. Kháng thể đa trị có thể nhận diện kháng nguyên TREM2 cũng như, không không chỉ giới hạn ở, peptit kháng nguyên A beta bổ sung, kháng nguyên hoặc kháng nguyên protein alpha synuclein hoặc, kháng nguyên protein Tau hoặc, kháng nguyên protein TDP-43 hoặc, kháng nguyên protein prion hoặc, kháng nguyên protein huntingtin, hoặc RAN, kháng nguyên sản phẩm dịch mã, bao gồm các đơn vị đoạn lặp dipeptit, (DPR peptit) gồm

glyxin-alanin (GA), glyxin-prolin (GP), glyxin-arginin (GR), prolin-alanin (PA), hoặc prolin-arginin (PR), thụ thể insulin, thụ thể của yếu tố tăng trưởng giống insulin. Thụ thể transferin hoặc kháng nguyên khác bất kỳ tạo điều kiện thuận lợi cho kháng thể vận chuyển qua hàng rào máu não.

(7) Thao tác di truyền chức năng hiệu ứng

Cũng có thể mong muốn cải biến kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế để cải biến chức năng hiệu ứng và/hoặc để làm tăng chu kỳ bán rã huyết thanh của kháng thể. Ví dụ, vị trí liên kết thụ thể Fc trên vùng ổn định có thể được cải biến hoặc được gây đột biến để loại bỏ hoặc khử ái lực liên kết với thụ thể Fc nhất định như FcγRI, FcγRII, và/hoặc FcγRIII để khử tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể. Theo một số phương án, chức năng hiệu ứng bị suy yếu bằng cách loại bỏ quá trình N-glycosyl hóa vùng Fc (ví dụ, trong miền CH2 của IgG) của kháng thể. Theo một số phương án, chức năng hiệu ứng bị suy biến bằng cách cải biến các vùng như 233-236, 297, và/hoặc 327-331 của IgG của người như được mô tả trong PCT WO 99/58572 và Armour và đồng tác giả, *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003); Reddy và đồng tác giả, *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000). Theo các phương án khác, cũng có thể mong muốn cải biến kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế để cải biến chức năng hiệu ứng nhằm làm tăng việc tìm kiếm sự chọn lọc đối với FcgRIIb chứa ITIM (CD32b) để làm tăng sự gom kháng thể TREM2 trên các tế bào liền kề mà không làm hoạt hóa các đáp ứng dịch thể bao gồm tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể và sự thực bào phụ thuộc kháng thể.

Để làm tăng chu kỳ bán rã trong huyết thanh của kháng thể, có thể kết hợp thụ thể dọn dẹp được liên kết epitop vào kháng thể (cụ thể là mảnh kháng thể) như được mô tả trong Patent Mỹ 5,739,277, ví dụ. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "*thụ thể dọn dẹp liên kết epitop*" dùng để chỉ epitop của vùng Fc của phân tử IgG (ví dụ, IgG_1, IgG_2, IgG_3, hoặc IgG_4) chịu trách nhiệm làm tăng chu kỳ bán rã trong huyết thanh *in vivo* của phân tử IgG.

(8) Các cải biến trình tự axit amin khác

Các cải biến trình tự axit amin của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, hoặc mảnh kháng thể của chúng, cũng được dự tính. Ví dụ, có thể mong muốn cải thiện ái lực liên kết và/hoặc các đặc tính sinh học khác của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Các biến thể trình tự axit amin của kháng thể hoặc mảnh kháng thể được tạo ra bằng cách đưa các thay đổi nucleotit thích hợp vào axit nucleic mã hóa kháng

thể hoặc mảnh kháng thể, hoặc bằng cách tổng hợp peptit. Các cải biến như vậy bao gồm, ví dụ, xóa, và/hoặc cài xen và/hoặc thay thế, các gốc trong các trình tự axit amin của kháng thể. Tổ hợp bất kỳ của cải biến xóa, cài xen, và thay thế được tạo ra để đạt được cấu trúc cuối, với điều kiện cấu trúc cuối này có các đặc tính mong muốn (tức là, khả năng liên kết hoặc tương tác vật lý với protein TREM2 theo sáng chế). Các thay đổi về axit amin cũng có thể làm thay đổi các quy trình sau dịch mã của kháng thể, như làm thay đổi số lượng hoặc vị trí của các vị trí glycosyl hóa.

Phương pháp hữu ích để xác định các gốc hoặc các vùng nhất định của kháng thể kháng TREM2 là các vị trí được ưu tiên để gây đột biến được gọi là "gây đột biến quét alanin" như được mô tả bởi Cunningham và Wells in *Science*, 244:1081-1085 (1989). Trong bản mô tả này, gốc hoặc nhóm của các gốc đích được xác định (ví dụ, các gốc tích điện như arg, asp, his, lys, và glu) và được thay thế bằng các axit amin trung tính hoặc tích điện âm (tốt nhất là alanin hoặc polyalanin) để tác động đến sự tương tác của axit amin với kháng nguyên đích. Các vị trí axit amin này chứng minh độ nhạy chức năng đối với các thay thế sau đó được tinh chế bằng cách đưa vào các biến thể tiếp hoặc khác ở, hoặc đối với, các vị trí thay thế. Do đó, mặc dù vị trí để đưa biến thể trình tự axit amin vào được xác định trước, bản chất của đột biến không cần phải xác định trước. Ví dụ, để phân tích hiệu suất của một đột biến tại một vị trí nhất định, bước gây đột biến quét alanin hoặc ngẫu nhiên được thực hiện ở cođon hoặc vùng đích và các biến thể kháng thể đã biểu hiện được sàng lọc hoạt tính mong muốn.

Các cài xen trình tự axit amin bao gồm các thể dung hợp đầu tận cùng amino ("N") và/hoặc carboxy ("C") có chiều dài từ một gốc đến polypeptit chứa hàng trăm gốc hoặc nhiều hơn, cũng như các cài xen trong trình tự của một hoặc nhiều gốc axit amin. Ví dụ về các cài xen đầu tận cùng bao gồm kháng thể với gốc methionyl đầu tận cùng N hoặc kháng thể được dung hợp với polypeptit gây độc tế bào. Các biến thể cài xen khác của phân tử kháng thể bao gồm sự dung hợp với đầu tận cùng N hoặc C của kháng thể với enzym hoặc polypeptit làm tăng chu kỳ bán rã trong huyết thanh của kháng thể.

Dạng khác của biến thể là biến thể thay thế axit amin. Các biến thể này có ít nhất một gốc axit amin trong phân tử kháng thể được thay thế bằng gốc khác nhau. Các vị trí được quan tâm nhất cho đột biến thay thế bao gồm vùng siêu biến, nhưng các sửa đổi FR cũng được dự tính. Các thay thế bảo toàn được thể hiện trong Bảng C dưới đây dưới tiêu đề "Thay thế ưu tiên". Nếu các thay thế như vậy dẫn đến việc thay đổi hoạt tính sinh học, thì các thay đổi đáng kể hơn, được gọi là "thay thế mẫu" trong

Bảng B, hoặc như được mô tả thêm dưới đây liên quan đến các lớp axit amin, có thể được đưa vào và các sản phẩm được sàng lọc.

Bảng B: Thay thế axit amin

Gốc ban đầu	**Thay thế mẫu**	**Thay thế ưu tiên**
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleuxin	leu
Leu (L)	norleuxin; 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; norleuxin	leu

Các cải biến đáng kể về các đặc tính sinh học của kháng thể được thực hiện bằng cách chọn lọc các thay thế khác nhau đáng kể về tác dụng của chúng trong việc duy trì (a) cấu trúc của khung polypeptit trong vùng thay thế, ví dụ, dưới dạng tấm hoặc xoắn ốc, (b) sự tích điện hoặc tính kỵ nước của phân tử ở vị trí đích, hoặc (c) khối lớn chuỗi bên. Các gốc có trong tự nhiên được chia thành các nhóm trên cơ sở các đặc tính chuỗi bên thông thường:

(1) kỵ nước: norleuxin, met, ala, val, leu, ile;

(2) ưa nước trung tính: cys, ser, thr;

(3) tính axit: asp, glu;

(4) tính bazơ: asn, gln, his, lys, arg;

(5) các gốc ảnh hưởng đến hướng của chuỗi: gly, pro; và

(6) tính thơm: trp, tyr, phe.

Các thay thế không bảo toàn đòi hỏi trao đổi một thành viên của một trong số các lớp này bằng một lớp khác.

Gốc xystein bất kỳ không liên quan đến việc duy trì hình dạng phù hợp của kháng thể cũng có thể được thay thế, thường là bằng serin, để cải thiện độ ổn định oxy hóa của phân tử và ngăn ngừa sự tạo liên kết ngang khác thường. Ngược lại, (các) liên kết xystein có thể được bổ sung vào kháng thể để cải thiện độ ổn định của nó (đặc biệt là khi kháng thể là mảnh kháng thể, như mảnh Fv).

Dạng được đặc biệt ưu tiên của biến thể thay thế bao gồm thay thế một hoặc nhiều gốc của vùng siêu biến của kháng thể bố mẹ (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được làm tương thích với người hoặc kháng thể kháng TREM2 của người). Nói chung, (các) biến thể thu được được chọn để phát triển tiếp sẽ có các đặc tính sinh học cải thiện so với kháng thể bố mẹ mà từ đó chúng được tạo ra. Một cách thuận tiện để tạo ra các biến thể thay thế như vậy bao gồm làm trưởng thành ái lực bằng cách sử dụng kỹ thuật hiển thị thể thực khuẩn. Tóm lại, một vài vị trí vùng siêu biến (ví dụ, 6-7 vị trí) được gây đột biến để tạo ra tất cả các thay thế amino có thể có ở mỗi vị trí. Các biến thể kháng thể được tạo ra như vậy được hiển thị ở dạng đơn trị từ các hạt thể thực khuẩn dạng sợi dưới dạng các thể dung hợp với sản phẩm gen III của M13 được đóng gói trong mỗi hạt. Các biến thể đã được hiển thị thể thực khuẩn sau đó được sàng lọc về hoạt tính sinh học của chúng (ví dụ, ái lực liên kết) như được đề cập ở đây. Để xác định các vị trí vùng siêu biến ứng viên cho quá trình cải biến, quá trình gây đột biến quét alanin có thể được thực hiện để xác định các gốc vùng siêu biến góp phần đáng kể vào liên kết kháng nguyên. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, có thể có lợi khi phân tích cấu trúc tinh thể của phức hợp kháng nguyên-kháng thể để xác định các điểm tiếp xúc giữa kháng thể và kháng nguyên (ví dụ, protein TREM2 theo sáng chế). Các gốc tiếp xúc và các gốc lân cận như vậy là các ứng cử viên cho sự thay thế theo kỹ thuật được xây dựng ở đây. Khi các biến thể như vậy được tạo ra, panen của biến thể được đưa vào sàng lọc như được mô tả ở đây và kháng thể với các đặc tính vượt trội trong một hoặc nhiều thử nghiệm liên quan có thể được chọn để phát triển tiếp. Sự trưởng thành

ái lực cũng có thể được thực hiện bằng cách dùng kỹ thuật trình diện nấm men như được bộc lộ trong, ví dụ, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; và Xu và đồng tác giả, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013).

Dạng khác của biến thể axit amin của kháng thể làm thay đổi kiểu glycosyl hóa ban đầu của kháng thể. Thay đổi nghĩa là làm khuyết một hoặc nhiều gốc hydrat cacbon được tìm thấy trong kháng thể, và/hoặc bổ sung một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa không có trong kháng thể.

Glycosyl hóa kháng thể thường được liên kết N hoặc được liên kết O. Được liên kết N dùng để chỉ việc gắn gốc hydrat cacbon vào chuỗi bên của gốc asparagin. Trình tự tripeptit asparagin-X-serin và asparagin-X-threonin, trong đó X là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin, là trình tự nhận diện cho sự gắn bằng enzym của gốc hydrat cacbon với chuỗi bên asparagin. Do đó, sự có mặt của một trong các trình tự tripeptit này trong polypeptit tạo ra vị trí glycosyl hóa tiềm năng. Glycosyl hóa được liên kết O dùng để chỉ việc gắn một trong số các đường N-axeylgalactosamin, galactoza, hoặc xyloza vào hydroxy axit amin, phổ biến nhất là serin hoặc threonin, mặc dù 5-hydroxyprolin hoặc 5-hydroxylysin cũng có thể được sử dụng.

Việc bổ sung vị trí glycosyl hóa vào kháng thể được thực hiện thuận tiện bằng cách thay đổi trình tự axit amin sao cho nó chứa một hoặc nhiều trình tự tripeptit được mô tả trên đây (đối với vị trí glycosyl hóa được liên kết N). Sự thay đổi cũng có thể được tạo ra bằng cách bổ sung, hoặc thay thế, một hoặc nhiều gốc serin hoặc threonin vào trình tự của kháng thể ban đầu (đối với vị trí glycosyl hóa được liên kết O).

Phân tử axit nucleic mã hóa các biến thể trình tự axit amin của kháng thể kháng IgE được tạo ra bằng các phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân lập từ nguồn tự nhiên (trong trường hợp của các biến thể trình tự axit amin xuất hiện trong tự nhiên) hoặc điều chế bằng quá trình gây đột biến qua trung gian oligonucleotit (hoặc hướng vị trí), quá trình gây đột biến PCR, và quá trình gây đột biến cát-xét các biến thể được tạo ra sớm hoặc phiên bản không phải biến thể của kháng thể (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế) hoặc mảnh kháng thể.

(9) Các cải biến kháng thể khác

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, hoặc mảnh kháng thể của chúng, có

thể còn được cải biến để chứa các gốc không protein bổ sung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và sẵn có, hoặc để chứa các dạng khác nhau của thể liên hợp thuốc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và sẵn có. Tốt hơn là, các gốc thích hợp để tạo dẫn xuất kháng thể là polyme tan trong nước. Ví dụ không giới hạn về polyme tan trong nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG), copolyme của etylen glycol/propylen glycol, carboxymetylxenluloza, dextran, rượu polyvinylic, polyvinyl pyrolidon, poly-1, 3-dioxolan, poly-1,3,6-trioxan, copolyme etylen/maleic anhydrit, polyaminoaxit (hoặc homopolyme hoặc copolyme ngẫu nhiên), và dextran hoặc poly(n-vinyl pyrolidon)polyetylen glycol, polypropylen glycol homopolyme, co-polyme polypropylen oxit/etylen oxit, polyol được polyoxyetyl hóa (ví dụ, glyxerol), rượu polyvinylic, và hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol propionaldehyt có thể có lợi trong việc sản xuất do độ ổn định của nó trong nước. Polyme có thể có khối lượng phân tử bất kỳ, và có thể được phân nhánh hoặc không phân nhánh. Số lượng polyme được gắn vào kháng thể có thể thay đổi, và nếu nhiều hơn một polyme được liên kết, chúng có thể là các phân tử giống nhau hoặc khác nhau. Nói chung, số lượng và/hoặc dạng polyme được sử dụng để tạo dẫn xuất có thể được xác định trên cơ sở các xem xét bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đặc tính hoặc chức năng cụ thể của kháng thể cần được cải thiện, cho dù dẫn xuất kháng thể sẽ được sử dụng trong trị liệu trong các điều kiện xác định, v.v. Các kỹ thuật như vậy và các chế phẩm thích hợp khác được bộc lộ trong *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Alfonso Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000).

Liên hợp thuốc bao gồm việc kết hợp chất hoặc thuốc gây độc tế bào có hoạt tính sinh học (chống ung thư) với kháng thể hướng đích đặc hiệu gen đánh dấu khối u nhất định (ví dụ, protein, lý tưởng nhất là chỉ được tìm thấy trong hoặc trên tế bào khối u). Kháng thể tìm thấy các protein này trong cơ thể và gắn chính chúng vào bề mặt của tế bào ung thư. Phản ứng sinh hóa giữa kháng thể và protein đích (kháng nguyên) khởi động tín hiệu trong tế bào khối u, mà sau đó hấp thụ hoặc tiếp nhận kháng thể cùng với độc tố tế bào. Sau khi ADC được tiếp nhận, thuốc gây độc tế bào được giải phóng và tiêu diệt ung thư. Do việc hướng đích này, lý tưởng là thuốc có tác dụng phụ thấp hơn và thu được cửa sổ trị liệu rộng hơn so với các tác nhân hóa trị liệu khác. Các kỹ thuật để liên hợp kháng thể được bộc lộ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, Jane de Lartigue, OncLive July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; và

Ducry và đồng tác giả, (2010). *Bioconjugate Chemistry* 21 (1): 5–13).

Thử nghiệm liên kết và các thử nghiệm khác

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được thử nghiệm về hoạt tính liên kết kháng nguyên, ví dụ, bằng các phương pháp đã biết như ELISA, thấm tách Western, v.v.

Theo một số phương án, các thử nghiệm cạnh tranh có thể được sử dụng để xác định kháng thể cạnh tranh với kháng thể bất kỳ được nêu trong các Bảng 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, và 7, hoặc được chọn từ 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, và AL2p-h90 để liên kết với TREM2. Theo phương án nhất định, kháng thể cạnh tranh như vậy liên kết với cùng epitop (ví dụ, epitop thẳng hoặc có hình dạng) được liên kết bởi kháng thể bất kỳ được nêu trong các Bảng 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, và 7, hoặc được chọn từ 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, và AL2p-h90. Phương pháp chi tiết được lấy làm ví dụ để lập bản đồ epitop mà kháng thể liên kết với nó được cung cấp trong Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols" trong *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

Theo một thử nghiệm cạnh tranh được lấy làm ví dụ, TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 trên bề mặt tế bào được ủ trong dung dịch bao gồm kháng thể được dán nhãn thứ nhất liên kết với TREM2 (ví dụ, người hoặc động vật linh trưởng không phải là người) và kháng thể không được dán nhãn thứ hai đang được thử nghiệm về khả năng của nó trong việc cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với TREM2. Kháng thể thứ hai có thể có mặt trong dịch nổi bề mặt tế bào lai. Đối với mẫu đối chứng, TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 được ủ trong dung dịch bao gồm kháng thể được dán nhãn thứ nhất chứ không phải là kháng thể không được dán nhãn thứ hai. Sau khi ủ trong các điều kiện cho phép liên kết kháng thể thứ nhất với TREM2, kháng thể không được liên kết thừa được loại bỏ, và lượng nhãn liên quan đến TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 được đo. Nếu lượng nhãn liên quan đến TREM2 đã được cố định hoặc tế bào biểu hiện TREM2 về cơ bản được giảm trong mẫu thử nghiệm so với mẫu đối chứng, thì chỉ ra rằng kháng thể thứ hai đang cạnh tranh với kháng thể thứ nhất để liên kết với TREM2. Xem Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Axit nucleic, vectơ, và tế bào chủ

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp và chế phẩm tái tổ hợp, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,816,567. Theo một số phương án, axit nucleic phân lập có trình tự nucleotit mã hóa kháng thể kháng TREM2 bất kỳ theo sáng chế được đề xuất. Các axit nucleic như vậy có thể mã hóa trình tự axit amin chứa VL và/hoặc trình tự axit amin chứa VH của kháng thể kháng TREM2 (ví dụ, chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng của kháng thể). Theo một số phương án, một hoặc nhiều vectơ (ví dụ, vectơ biểu hiện) chứa axit nucleic như vậy được đề xuất. Theo một số phương án, tế bào chủ chứa axit nucleic như vậy cũng được đề xuất. Theo một số phương án, tế bào chủ chứa (ví dụ, đã được tải nạp với): (1) vectơ chứa axit nucleic mã hóa trình tự axit amin chứa VL của kháng thể và trình tự axit amin chứa VH của kháng thể, hoặc (2) vectơ thứ nhất chứa axit nucleic mã hóa

trình tự axit amin chứa VL của kháng thể và vectơ thứ hai chứa axit nucleic mã hóa trình tự axit amin chứa VH của kháng thể. Theo một số phương án, tế bào chủ là tế bào có nhân điển hình, ví dụ, tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO) hoặc tế bào bạch huyết (ví dụ, tế bào Y0, NS0, Sp20). Tế bào chủ theo sáng chế cũng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào đã được phân lập, tế bào đã được nuôi cấy *in vitro*, và tế bào đã được nuôi cấy *ex vivo*.

Phương pháp tạo ra kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế được đề xuất. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo sáng chế chứa axit nucleic mã hóa kháng thể kháng TREM2, trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể được thu hồi sau đó từ tế bào chủ (hoặc môi trường nuôi cấy tế bào chủ).

Để sản xuất tái tổ hợp kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, axit nucleic mã hóa kháng thể kháng TREM2 được phân lập và được cài xen vào một hoặc nhiều vectơ để tách dòng vô tính tiếp và/hoặc biểu hiện trong tế bào chủ. Axit nucleic như vậy có thể được phân lập và giải trình tự dễ dàng bằng cách sử dụng các quy trình thông thường (ví dụ, bằng cách sử dụng các đoạn dò oligonucleotit có khả năng liên kết đặc hiệu với gen mã hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể).

Vectơ thích hợp chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể kháng TREM2 bất kỳ theo sáng chế, hoặc mảnh polypeptit của nó (bao gồm kháng thể) được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vectơ tách dòng và vectơ biểu hiện. Vectơ tách dòng thích hợp có thể được xây dựng theo các kỹ thuật chuẩn, hoặc có thể được chọn từ một số lượng lớn vectơ tách dòng sẵn có trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù vectơ tách dòng được chọn có thể thay đổi theo tế bào chủ được dự định sử dụng, vectơ tách dòng hữu ích thường có khả năng tự sao chép, có thể có một đích duy nhất cho endonucleaza giới hạn cụ thể, và/hoặc có thể mang gen cho gen đánh dấu có thể được sử dụng trong chọn lọc dòng vô tính chứa vectơ này. Ví dụ thích hợp bao gồm plasmit và virut vi khuẩn, ví dụ, pUC18, pUC19, Bluescript (ví dụ, pBS SK+) và các dẫn xuất của nó, mpl8, mpl9, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, ADN thể thực khuẩn, và vectơ con thoi như pSA3 và pAT28. Các vectơ tách dòng này và nhiều vectơ tách dòng khác là sẵn có từ các nhà cung cấp thương mại như BioRad, Strategene, và Invitrogen.

Vectơ biểu hiện thường là cấu trúc polynucleotit có thể sao chép chứa axit nucleic theo sáng chế. Vectơ biểu hiện có thể sao chép trong tế bào chủ hoặc dưới dạng thể bổ sung hoặc dưới dạng một phần nguyên vẹn của ADN nhiễm sắc thể. Vectơ biểu hiện thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, plasmit, vectơ virut, bao gồm adenovirut, virus liên quan đến adeno, virut retro, cosmit, và các vectơ biểu hiện được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế WO 87/04462. Thành phần vectơ có thể thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều thành phần sau: trình tự tín hiệu; gốc sao chép; một hoặc nhiều gen đánh dấu; yếu tố kiểm soát phiên mã thích hợp (như gen khởi động, gen tăng cường và gen kết thúc). Để biểu hiện (tức là, dịch mã), cũng thường cần một hoặc nhiều yếu tố kiểm soát dịch mã, như vị trí liên kết ribosom, vị trí khởi đầu dịch mã, và codon kết thúc.

Vectơ chứa axit nucleic đang quan tâm có thể được đưa vào tế bào chủ bằng một số phương thức thích hợp bất kỳ, bao gồm xung điện, chuyển nhiễm dùng canxi clorua, rubidi clorua, canxi phosphat, DEAE-dextran, hoặc các chất khác; bắn gen bằng vi đạn; chuyển nhiễm bằng lipit; và gây nhiễm (ví dụ, trong đó vectơ là tác nhân lây nhiễm như virut vaccinia). Việc lựa chọn vectơ hoặc polynucleotit đưa vào sẽ thường phụ thuộc vào đặc điểm của tế bào chủ. Theo một số phương án, vectơ chứa axit nucleic chứa một hoặc nhiều trình tự axit amin mã hóa kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Tế bào chủ thích hợp để tách dòng hoặc biểu hiện vectơ mã hóa kháng thể bao gồm tế bào chưa có nhân điển hình và tế bào có nhân điển hình. Ví dụ, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được tạo ra ở vi khuẩn, đặc biệt là khi glycosyl hóa và chức năng hiệu ứng Fc là không cần thiết. Để biểu hiện mảnh kháng thể và polypeptit ở vi khuẩn (ví dụ, các patent Mỹ số 5,648,237, 5,789,199, và 5,840,523; và Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, mô tả sự biểu hiện của mảnh kháng thể ở *E. coli*.). Sau khi biểu hiện, kháng thể có thể được phân lập từ huyền phù đặc chứa tế bào vi khuẩn trong phần hòa tan và có thể được tinh chế tiếp.

Ngoài các vi sinh vật chưa có nhân điển hình, các vi sinh vật có nhân điển hình, như nấm sợi hoặc nấm men, cũng là các vật chủ tách dòng hoặc biểu hiện thích hợp cho vectơ mã hóa kháng thể, bao gồm các chủng nấm và nấm men có con đường glycosyl hóa đã được "làm giống như của người" dẫn đến việc tạo ra kháng thể với

kiểu glycosyl hóa của người một phần hoặc hoàn toàn (ví dụ, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); và Li và đồng tác giả, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).

Tế bào chủ thích hợp cho sự biểu hiện của kháng thể đã được glycosyl hóa cũng có thể có nguồn gốc từ sinh vật đa bào (động vật không xương sống và động vật có xương sống). Ví dụ về tế bào động vật không xương sống bao gồm tế bào thực vật và côn trùng. Nhiều chủng vi khuẩn hình que đã được xác định có thể được sử dụng kết hợp với tế bào côn trùng, đặc biệt là để chuyển nhiễm tế bào *Spodoptera frugiperda*. Môi trường nuôi cấy tế bào thực vật cũng có thể được sử dụng làm vật chủ (ví dụ, các patent Mỹ số 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, và 6,417,429, mô tả công nghệ PLANTIBODIES™ để tạo ra kháng thể ở thực vật chuyển gen.).

Tế bào động vật có xương sống cũng có thể được sử dụng làm vật chủ. Ví dụ, các dòng tế bào động vật có vú phù hợp để sinh trưởng trong huyền phù có thể hữu ích. Ví dụ khác về các dòng tế bào chủ động vật có vú hữu ích là dòng CV1 thận khỉ được biến nạp bằng SV40 (COS-7); dòng thận phôi thai của người (tế bào 293 hoặc 293 như được mô tả, ví dụ, trong Graham và đồng tác giả, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); tế bào thận chuột hamster non (BHK); tế bào sertoli của chuột nhắt (tế bào TM4 như được mô tả, ví dụ, trong Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)); tế bào thận khỉ (CV1); tế bào thận khỉ xanh châu Phi (VERO-76); tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung của người (HELA); tế bào thận chó (MDCK; tế bào gan chuột buffalo (BRL 3A); tế bào phổi của người (W138); tế bào gan của người (Hep G2); khối u vú chuột nhắt (MMT 060562); tế bào TRI, như được mô tả, ví dụ, trong Mather và đồng tác giả, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); tế bào MRC 5; và tế bào FS4. Các dòng tế bào chủ của động vật có vú hữu ích khác bao gồm tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO), bao gồm tế bào DHFR- CHO (Urlaub và đồng tác giả, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); và dòng tế bào u tủy như Y0, NS0 và Sp2/0. Để xem xét về các dòng tế bào chủ của động vật có vú nhất định thích hợp cho việc tạo ra kháng thể, xem, ví dụ, Yazaki và Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

Dược phẩm

Kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được kết hợp vào các dạng bào chế khác nhau để dùng trong trị liệu bằng cách kết hợp kháng thể với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng thích hợp, và có thể được bào chế thành các chế phẩm dạng rắn, dạng bán rắn, dạng lỏng hoặc dạng khí. Ví dụ về các dạng bào chế như vậy bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén, viên nang, bột, hạt, thuốc mỡ, dung dịch, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc hít, gel, vi cầu, và sol khí. Dược phẩm có thể bao gồm, tùy thuộc vào dạng bào chế mong muốn, chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng, không độc, là các tá dược được sử dụng thông thường để bào chế dược phẩm để dùng cho động vật hoặc người. Chất pha loãng được chọn để không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học của tổ hợp. Ví dụ về các chất pha loãng như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước cất, dung dịch đệm, nước muối sinh lý, PBS, dung dịch Ringer, dung dịch dextroza, dung dịch Hank. Dược phẩm hoặc dạng bào chế theo sáng chế có thể còn bao gồm chất mang, chất bổ trợ, hoặc chất làm ổn định không độc, không có tác dụng trị liệu, không gây miễn dịch, tá dược khác và các chất tương tự. Dược phẩm cũng có thể bao gồm các chất bổ sung để gần đúng với các điều kiện sinh lý, như chất điều chỉnh độ pH và chất đệm, chất điều chỉnh độc tính, chất thấm ướt và chất tẩy rửa.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể bao gồm nhiều chất làm ổn định bất kỳ, như chất chống oxy hóa chẳng hạn. Khi dược phẩm bao gồm polypeptit, polypeptit có thể được tạo phức với các hợp chất đã biết khác nhau mà tăng cường độ ổn định *in vivo* của polypeptit, hoặc theo cách khác là tăng cường đặc tính dược lý của nó (ví dụ, làm tăng chu kỳ bán rã của polypeptit, giảm độc tính của nó, và tăng cường độ hòa tan hoặc độ hấp thu). Ví dụ về các chất cải biến hoặc tạo phức như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sulfat, gluconat, xitrat và phosphat. Polypeptit của chế phẩm cũng có thể được tạo phức với phân tử làm tăng cường các thuộc tính *in vivo* của chúng. Phân tử như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrat cacbon, polyamin, axit amin, các peptit khác, các ion (ví dụ, natri, kali, canxi, magie, mangan), và lipit.

Ví dụ khác nữa về các dạng bào chế thích hợp cho các dạng dùng khác nhau có thể được tìm thấy trong Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985). Để xem xét ngắn gọn các phương pháp phân phối thuốc, xem, Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990).

Để dùng qua đường miệng, thành phần hoạt tính có thể được dùng ở dạng liều rắn, như viên nang, viên nén, bột và, ở dạng bào chế lỏng, như cồn ngọt, xi-rô, và huyền phù. Các thành phần hoạt tính có thể được bọc trong nang gelatin cùng với các thành phần không có hoạt tính và bột chất mang, như glucoza, lactoza, sucroza, mannitol, tinh bột, xenluloza và dẫn xuất xenluloza, magie stearat, axit stearic, natri

saccarin, bột talc, magie cacbonat. Ví dụ về các thành phần không có hoạt tính bổ sung mà có thể được bổ sung để tạo ra màu sắc, hương vị, độ ổn định, khả năng tạo đệm, độ phân tán hoặc các tính năng mong muốn đã biết khác là màu đỏ oxit sắt, silica gel, natri lauryl sulfat, titan dioxit, và mực trắng ăn được. Các chất pha loãng tương tự có thể được sử dụng để bào chế viên nén. Cả viên nén và viên nang có thể được sản xuất dưới dạng sản phẩm giải phóng kéo dài để tạo ra việc giải phóng thuốc liên tục trong một khoảng thời gian. Viên nén có thể được phủ đường hoặc được phủ màng để che vị không dễ chịu bất kỳ và bảo vệ viên nén tránh khỏi không khí, hoặc tan trong ruột để phân rã chọn lọc trong đường ruột-dạ dày. Dạng bào chế lỏng để dùng qua đường miệng có thể chứa chất tạo màu và chất điều vị để làm tăng khả năng chấp nhận của bệnh nhân.

Dạng bào chế thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng đẳng trương chứa nước và không chứa nước, có thể chứa chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, và chất tan làm cho dạng bào chế đẳng trương với máu của người tiếp nhận được dự định, và huyền phù vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù, chất hòa tan, chất làm đặc, chất làm ổn định, chất bảo quản.

Các thành phần được sử dụng để bào chế dược phẩm tốt hơn là có độ tinh khiết cao và về cơ bản không có tạp chất có khả năng gây hại (ví dụ, ít nhất là đạt tiêu chuẩn thực phẩm quốc gia (National Food), thường ít nhất là tiêu chuẩn phân tích, và tốt hơn nữa là ít nhất là tiêu chuẩn dược phẩm). Ngoài ra, các dược phẩm để sử dụng *in vivo* thường vô trùng. Trong phạm vi mà một hợp chất nhất định phải được tổng hợp trước khi sử dụng, sản phẩm thu được thông thường về cơ bản không có tác nhân gây độc bất kỳ, đặc biệt là nội độc tố bất kỳ, có thể có mặt trong quá trình tổng hợp hoặc tinh chế. Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa là vô trùng, về cơ bản đẳng trương và được sản xuất theo điều kiện GMP.

Dạng bào chế có thể được tối ưu hóa để duy trì và ổn định trong não hoặc hệ thần kinh trung ương. Khi chất này được đưa vào hộp sọ, mong muốn là chất này được giữ lại trong hộp sọ, và không khuếch tán hoặc theo cách khác là vượt qua hàng rào máu não. Kỹ thuật làm ổn định bao gồm tạo liên kết ngang, multime hóa, hoặc tạo liên kết với các nhóm như polyetylen glycol, polyacrylamit, chất mang protein trung tính, v.v. để đạt được sự tăng khối lượng phân tử.

Các phương pháp khác để làm tăng mức giữ lại bao gồm bẫy kháng thể, như kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế, trong mô cấy ghép dễ phân hủy sinh học hoặc mô cấy ghép dễ ăn mòn sinh học. Tốc độ giải phóng hoạt chất trị liệu được kiểm soát bởi tốc độ vận chuyển nhờ ma trận polyme, và sự phân hủy sinh học của mô cấy ghép. Việc vận chuyển thuốc thông qua hàng rào polyme cũng sẽ bị ảnh hưởng bởi độ hòa tan của hợp chất, tính ưa nước polyme, mức độ tạo liên kết ngang của polyme, độ nở của polyme khi hấp thụ nước để làm cho hàng rào polyme dễ thấm hơn với thuốc, hình học của mô cấy ghép, và các yếu tố tương tự. Mô cấy ghép có kích thước tương xứng với kích thước và hình dạng của vùng được chọn làm vị trí cấy ghép. Mô cấy ghép có thể là hạt, tấm, miếng, mảng, sợi, vi nang và các dạng tương tự và có thể có kích thước và hình dạng bất kỳ tương thích với vị trí chèn chọn lọc.

Mô cấy ghép có thể là nguyên khối, tức là có hoạt chất được phân phối đồng nhất nhờ ma trận polyme, hoặc được bao, trong đó kho hoạt chất được bao bởi ma trận polyme. Việc lựa chọn chế phẩm polyme được dùng sẽ thay đổi theo vị trí dùng, thời gian điều trị mong muốn, mức dung nạp của bệnh nhân, bản chất của bệnh cần được điều trị và các yếu tố tương tự. Đặc điểm của polyme sẽ bao gồm mức phân hủy sinh học tại vị trí cấy ghép, mức tương thích với các chất đang quan tâm, mức độ dễ tạo viên nang, chu kỳ bán rã trong môi trường sinh lý.

Chế phẩm polyme dễ phân hủy sinh học có thể được dùng có thể là este hoặc ete hữu cơ, khi phân hủy dẫn đến tạo ra các sản phẩm phân hủy chấp nhận được về mặt sinh lý, bao gồm monome. Các anhydrit, amit, orthoeste hoặc các hợp chất tương tự, tự nó hoặc kết hợp với các monome khác, có thể được sử dụng. Polyme sẽ là polyme ngưng tụ. Polyme có thể được tạo liên kết ngang hoặc không được tạo liên kết ngang. Được đặc biệt quan tâm là polyme của axit carboxylic hydroxy béo, hoặc homo- hoặc copolyme, và polysacarit. Được bao gồm trong số các polyeste được quan tâm là polyme của axit D-lactic, axit L-lactic, axit raxemic lactic, axit glycolic, polycaprolacton, và các tổ hợp của chúng. Bằng cách dùng L-lactat hoặc D-lactat, đạt được polyme phân hủy sinh học chậm, trong khi sự phân hủy về cơ bản bị tăng với raxemat. Copolyme của axit glycolic và axit lactic được quan tâm đặc biệt, trong đó tốc độ phân hủy sinh học được kiểm soát bởi tỷ lệ giữa axit glycolic và axit lactic. Các copolyme bị phân hủy nhanh nhất có lượng axit glycolic và axit lactic gần bằng nhau, trong đó homopolyme có khả năng chống phân hủy tốt hơn. Tỷ lệ giữa axit glycolic và

axit lactic cũng sẽ ảnh hưởng đến độ giòn của mô cấy ghép, trong đó mong muốn mô cấy ghép linh hoạt hơn cho dạng hình học lớn hơn. Trong số các polysacarit đang quan tâm là canxi alginat, và xenluloza đã được tạo chức, đặc biệt là carboxymetylxenluloza este được xác định đặc điểm bởi việc không hòa tan trong nước, trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 5 kD đến 500 kD, v.v. Hydrogel dễ phân hủy sinh học cũng có thể được dùng trong mô cấy ghép theo sáng chế. Hyđrogel thường là vật liệu copolyme, được xác định đặc điểm bởi khả năng thấm chất lỏng. Hydrogel dễ phân hủy sinh học được làm ví dụ có thể được dùng được mô tả trong Heller in: Hydrogel in Medicine and Pharmacy, N. A. Peppes ed., Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987, pp 137-149.

Liều lượng dược phẩm

Dược phẩm theo sáng chế chứa kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được dùng cho cá thể cần điều trị bằng kháng thể kháng TREM2, tốt hơn là người, theo các phương pháp đã biết, như dùng trong tĩnh mạch dưới dạng tiêm nhanh một liều lớn hoặc bằng cách truyền liên tục trong một khoảng thời gian, bằng cách dùng trong cơ, trong màng bụng, trong não tủy, trong sọ, trong cột sống, dưới da, trong khớp, trong bao hoạt dịch, nội tủy mạc, qua đường miệng, khu trú, hoặc bằng cách hít.

Liều lượng và nồng độ thuốc mong muốn của dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi tùy thuộc vào mục đích cụ thể được dự định. Việc xác định đường dùng và liều lượng thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thí nghiệm trên động vật cung cấp hướng dẫn đáng tin cậy để xác định liều hiệu quả cho việc trị liệu ở người. Mở rộng quy mô của liều hữu hiệu có thể được thực hiện theo nguyên tắc được mô tả trong Mordenti, J. và Chappell, W. "The use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics," In *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi và đồng tác giả, Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp.42-46.

Để dùng *in vivo* kháng thể kháng TREM2 bất kỳ theo sáng chế, liều lượng bình thường có thể thay đổi từ khoảng 10 ng/kg lên đến khoảng 100 mg/kg thể trọng của cá thể hoặc lớn hơn cho mỗi ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 mg/kg/ngày đến 10 mg/kg/ngày, tùy thuộc vào đường dùng. Để dùng lặp lại trong vài ngày hoặc lâu hơn, tùy thuộc vào mức nghiêm trọng của bệnh lý, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý được

điều trị, việc điều trị được duy trì cho đến khi đạt được sự ức chế triệu chứng mong muốn.

Phác đồ dùng liều được lấy làm ví dụ có thể bao gồm việc sử dụng liều ban đầu của kháng thể kháng TREM2, khoảng 2 mg/kg, sau đó là liều duy trì hàng tuần khoảng 1 mg/kg mỗi tuần. Phác đồ dùng liều khác có thể hữu ích, tùy thuộc vào kiểu phân rã dược động học mà bác sĩ mong muốn đạt được. Ví dụ, việc định liều cho một cá thể nằm trong khoảng từ một đến hai mươi mốt lần một tuần được dự tính ở đây. Theo phương án nhất định, liều lượng từ khoảng 3 μg/kg đến khoảng 2 mg/kg (như khoảng 3 μg/kg, khoảng 10 μg/kg, khoảng 30 μg/kg, khoảng 100 μg/kg, khoảng 300 μg/kg, khoảng 1 mg/kg, và khoảng 2 mg/kg) có thể được sử dụng. Theo một số phương án, tần suất dùng thuốc là ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, một lần mỗi hai ngày, một lần mỗi tuần, hai tuần một lần, bốn tuần một lần, năm tuần một lần, sáu tuần một lần, bảy tuần một lần, tám tuần một lần, chín tuần một lần, mười tuần một lần, hoặc một lần mỗi tháng, hai tháng một lần, ba tháng một lần, hoặc lâu hơn. Tiến triển của việc trị liệu được theo dõi dễ dàng bằng các kỹ thuật và thử nghiệm thông thường. Phác đồ dùng liều, bao gồm kháng thể kháng TREM2 được dùng, có thể thay đổi theo thời gian độc lập với liều được sử dụng.

Liều dùng đối với kháng thể kháng TREM2 cụ thể có thể được xác định theo kinh nghiệm ở các cá thể đã được dùng một hoặc nhiều lần kháng thể kháng TREM2. Cá thể được dùng kháng thể kháng TREM2 với liều tăng dần. Để đánh giá hiệu lực của kháng thể kháng TREM2, triệu chứng lâm sàng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ theo sáng chế (ví dụ, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh Nasu-Hakola, và bệnh đa xơ cứng) có thể được theo dõi.

Việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể liên tục hoặc gián đoạn, tùy thuộc, ví dụ, vào tình trạng sinh lý của thể nhận, liệu mục đích của việc sử dụng là phòng ngừa hay điều trị, và các yếu tố khác đã biết đối với bác sỹ điều trị. Việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể về cơ bản là liên tục trong một khoảng thời gian được chọn trước hoặc có thể ở dạng nhiều liều cách quãng.

Hướng dẫn về liều lượng cụ thể và phương pháp phân phối thuốc được cung cấp trong tài liệu; xem, ví dụ, các patent Mỹ số 4,657,760; 5,206,344; hoặc 5,225,212.

Trong phạm vi của sáng chế này, các dạng bào chế khác nhau sẽ có hiệu quả đối với các phương pháp điều trị khác nhau và các rối loạn khác nhau, và việc dùng được dự định để điều trị cơ quan hoặc mô cụ thể có thể cần phải phân phối theo cách khác với cách đối với cơ quan hoặc mô khác. Hơn nữa, liều lượng có thể được dùng bằng một hoặc nhiều lần dùng riêng biệt, hoặc bằng cách truyền liên tục. Đối với việc dùng lặp lại trong vài ngày hoặc lâu hơn, tùy thuộc vào tình trạng bệnh lý, việc điều trị được duy trì cho đến khi đạt được sự ức chế mong muốn của các triệu chứng bệnh. Tuy nhiên, chế độ liều lượng khác có thể hữu ích. Tiến trình của liệu pháp này dễ dàng được theo dõi bằng các kỹ thuật và thử nghiệm thông thường.

Sử dụng trong trị liệu

Như được đề cập trong bản mô tả này, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, bệnh lu-pút hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, bệnh tế bào ung thư thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu

lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và/hoặc bệnh cúm Haemophilus. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 là kháng thể chủ vận.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ hỗn hợp, bệnh Creutzfeldt-Jakob, chứng giãn não thất áp lực bình thường, chứng xơ cứng teo cơ cột bên, bệnh Huntington, bệnh liên quan đến protein tau, bệnh Nasu-Hakola, đột quỵ, chấn thương cấp tính, chấn thương mãn tính, chứng suy giảm nhận thức, bệnh mất trí nhớ, bệnh lu-pút, bệnh viêm đại tràng cấp tính và mãn tính, bệnh phong thấp, chữa lành vết thương, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh béo phì, bệnh sốt rét, chứng run vô căn, bệnh lu-pút hệ thần kinh trung ương, bệnh Behcet, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy, bệnh teo đa hệ, hội chứng Shy-Drager, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa vỏ não hạch nền, bệnh viêm não tủy rải rác cấp tính, chứng rối loạn u hạt, bệnh u hạt lành tính, bệnh lão hóa, bệnh động kinh, tổn thương cột sống, chấn thương sọ não, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa võng mạc, nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm trùng, nhiễm trùng mắt, nhiễm trùng hệ, bệnh lu-pút, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, mật độ xương thấp, bệnh loãng xương, bệnh tạo xương, bệnh xương hóa đá, bệnh Paget của xương, ung thư, ung thư bàng quang, ung thư não, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, bệnh tế bào ung thư thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CML), bệnh đa u tủy xương, bệnh

đa hồng cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu bản chất, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát hoặc tự phát, bệnh xơ tủy nguyên phát và tự phát, khối u có nguồn gốc tủy xương, khối u biểu hiện TREM2, ung thư tuyến giáp, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh mụn giộp CNS, nhiễm khuẩn ký sinh trùng, nhiễm khuẩn Trypanosome, nhiễm khuẩn Cruzi, nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, nhiễm khuẩn *Leishmania donovani*, nhiễm khuẩn *Streptococcus* nhóm B, nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni*, nhiễm khuẩn *Neisseria meningiditis*, HIV typ I, và bệnh cúm Haemophilus, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế, và/hoặc liệu pháp chống ung thư chuẩn hoặc đang nghiên cứu khác. Theo một số phương án, kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng PD-L2, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng B7-H4, và kháng thể kháng HVEM, kháng thể kháng suy giảm tế bào bạch huyết B và T (BTLA), kháng thể kháng thụ thể ức chế Killer (KIR), kháng thể kháng GAL9, kháng thể kháng TIM3, kháng thể kháng A2AR, kháng thể kháng LAG-3, kháng thể kháng phosphatidylserin, kháng thể kháng CD27, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, liệu pháp chống ung thư chuẩn hoặc đang nghiên cứu là một hoặc nhiều liệu pháp được chọn từ xạ trị, hóa trị gây độc tế bào, trị liệu hướng đích, trị liệu hormon, imatinib (Gleevec®), trastuzumab (Herceptin®), bevacizumab (Avastin®), Ofatumumab (Arzerra®), Rituximab (Rituxan®, MabThera®, Zytux®), liệu pháp cryo, cắt bỏ, cắt bỏ bằng sóng cao tần, chuyển tế bào nuôi (ACT), chuyển tế bào T của thụ thể kháng nguyên khảm (CAR-T), liệu pháp vắc-xin, và liệu pháp xytokin. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với xytokin ức chế. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với xytokin ức chế được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với xytokin ức chế được chọn từ kháng thể kháng CCL2, kháng thể kháng CSF-1, kháng thể kháng IL-2, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với protein điểm kiểm

soát kích thích. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với protein điểm kiểm soát kích thích được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với protein điểm kiểm soát kích thích được chọn từ kháng thể kháng CD40 chủ vận, kháng thể kháng OX40 chủ vận, kháng thể kháng ICOS chủ vận, kháng thể kháng CD28 chủ vận, kháng thể kháng CD137/4-1BB chủ vận, kháng thể kháng CD27 chủ vận, kháng thể protein GITR liên quan đến TNFR được gây ra bởi kháng glucocorticoit chủ vận, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một xytokin kích thích. Theo một số phương án, ít nhất một xytokin kích thích được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất một xytokin kích thích được chọn từ TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, các thành viên TGF-beta của họ protein chemokin, thành viên họ 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, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh Alzheimer bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 làm giảm mức peptit Abeta của cá thể (ví dụ, trong não của cá thể). Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 làm tăng số lượng tế bào vi thần kinh đệm $CD11b^+$ trong não của cá thể. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 làm tăng trí nhớ của cá thể. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 làm giảm chứng suy giảm nhận thức của cá thể. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 làm tăng sự phối hợp vận động của cá thể.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng trí nhớ, làm giảm chứng suy giảm nhận thức, hoặc cả hai ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng sự phối hợp

vận động ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức peptit Abeta ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng số lượng tế bào vi thần kinh đệm $CD11b^+$ ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng mức một hoặc nhiều trong số FLT1, OPNCSF1, CD11c, và AXL ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất

7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm, như FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể điều biến sự biểu hiện của một hoặc nhiều dạng vi thần kinh đệm Giai đoạn 2 liên quan đến gen đánh dấu bệnh thoái hóa thần kinh (DAM), như Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều

tế bào của cá thể ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với sự biểu hiện của một hoặc nhiều gen đánh dấu DAM, như Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Xem, Keren-Shaul và đồng tác giả. Cell 169:1276-1290 (2017), nội dung của tài liệu được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế điều biến sự biểu hiện của một hoặc nhiều gen đánh dấu DAM, như Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với sự biểu hiện của một hoặc nhiều gen đánh dấu DAM, như Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, và tổ hợp bất kỳ của chúng ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo một số phương án, gen đánh dấu DAM là Cst7. Theo một số phương án, gen đánh dấu DAM là Ccl6. Theo một số phương án, gen đánh dấu DAM là Itgax. Theo một số phương án, sự điều biến là sự biểu hiện tăng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp xác định xem liệu cá thể là cá thể đáp ứng hay cá thể không đáp ứng với việc điều trị bằng kháng thể kháng TREM2, bao gồm bước: (a) đo mức của một hoặc nhiều dạng vi thần kinh đệm Giai đoạn 2 liên quan đến gen đánh dấu bệnh thoái hóa thần kinh (DAM), như Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, và tổ hợp bất kỳ của chúng trong mẫu từ cá thể thu được từ cá thể này trước khi điều trị, (b) đo mức của một hoặc nhiều dạng vi thần kinh đệm Giai đoạn 2 liên quan đến gen đánh dấu bệnh thoái hóa thần kinh

(DAM), như Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, và tổ hợp bất kỳ của chúng trong mẫu từ cá thể thu được từ cá thể này ở thời điểm sau lần điều trị đầu tiên, và (c) so sánh mức đo được ở bước ii) với mức đo được ở bước i) trong đó sự sai khác giữa các mức này chỉ ra cá thể là đối tượng đáp ứng hay không đáp ứng. Theo một số phương án, sự sai khác giữa các mức này là tăng và chỉ ra cá thể là đối tượng đáp ứng. Theo một số phương án, sự sai khác giữa các mức này là làm giảm hoặc không thay đổi và chỉ ra cá thể là đối tượng không đáp ứng. Theo một số phương án, gen đánh dấu DAM là Cst7. Theo một số phương án, gen đánh dấu DAM là Ccl6. Theo một số phương án, gen đánh dấu DAM là Itgax.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm giảm mức peptit Abeta ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với mức peptit Abeta ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm mức peptit Abeta ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với mức peptit Abeta ở một hoặc nhiều tế bào của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng trí nhớ của cá thể ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít

nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với trí nhớ của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng trí nhớ của cá thể ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với trí nhớ của cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm giảm chứng suy giảm nhận thức ở cá thể ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất 130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với chứng suy giảm nhận thức ở cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm giảm chứng suy giảm nhận thức của cá thể ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với chứng suy giảm nhận thức ở cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể làm tăng sự phối hợp vận động ở cá thể ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 35%, ít nhất 40%, ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 100%, ít nhất 110%, ít nhất 115%, ít nhất 120%, ít nhất 125%, ít nhất

130%, ít nhất 135%, ít nhất 140%, ít nhất 145%, ít nhất 150%, ít nhất 160%, ít nhất 170%, ít nhất 180%, ít nhất 190%, hoặc ít nhất 200% ví dụ, so với sự phối hợp vận động ở cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2. Theo các phương án khác, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế làm tăng sự phối hợp vận động cá thể ít nhất 1,5 lần, ít nhất 1,6 lần, ít nhất 1,7 lần, ít nhất 1,8 lần, ít nhất 1,9 lần, ít nhất 2,0 lần, ít nhất 2,1 lần, ít nhất 2,15 lần, ít nhất 2,2 lần, ít nhất 2,25 lần, ít nhất 2,3 lần, ít nhất 2,35 lần, ít nhất 2,4 lần, ít nhất 2,45 lần, ít nhất 2,5 lần, ít nhất 2,55 lần, ít nhất 3,0 lần, ít nhất 3,5 lần, ít nhất 4,0 lần, ít nhất 4,5 lần, ít nhất 5,0 lần, ít nhất 5,5 lần, ít nhất 6,0 lần, ít nhất 6,5 lần, ít nhất 7,0 lần, ít nhất 7,5 lần, ít nhất 8,0 lần, ít nhất 8,5 lần, ít nhất 9,0 lần, ít nhất 9,5 lần, hoặc ít nhất 10 lần, ví dụ, so với sự phối hợp vận động ở cá thể tương ứng không được điều trị bằng kháng thể kháng TREM2.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp tăng cường một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 gây ra bởi sự liên kết một hoặc nhiều phối tử TREM2 với protein TREM2 ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể có nhu cầu, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Phương pháp thích hợp bất kỳ để đo hoạt tính của TREM2, như thử nghiệm trên cơ sở tế bào *in vitro* hoặc mô hình *in vivo* theo sáng chế có thể được sử dụng. Hoạt tính TREM2 được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, TREM2 liên kết với DAP12; phosphoryl hóa TREM2; phosphoryl hóa DAP12; hoạt hóa một hoặc nhiều tyrosin kinaza, tuỳ ý trong đó một hoặc nhiều tyrosin kinaza bao gồm Syk kinaza, ZAP70 kinaza, hoặc cả hai; hoạt hóa phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K); hoạt hóa protein kinaza B (Akt); tuyển chọn phospholipaza C-gamma (PLC-gamma) cho màng huyết tương tế bào, hoạt hóa PLC-gamma, hoặc cả hai; tuyển chọn kinaza dVav họ TEC cho màng huyết tương tế bào; hoạt hóa yếu tố nhân-rB (NF-rB); ức chế việc truyền tín hiệu MAPK; phosphoryl hóa liên kết cầu nối để hoạt hóa tế bào T (LAT), liên kết cầu nối để hoạt hóa tế bào B (LAB), hoặc cả hai; hoạt hóa tyrosin kinaza được gây ra bởi IL-2 (Itk); hoạt hóa tạm thời sau đó ức chế một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm được chọn từ IFN-a4, IFN-b, IL-1β, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, thành viên TGF-beta thuộc họ protein chemokin, thành viên họ 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, và MCP-1, tuỳ ý trong đó việc hoạt hóa tạm thời sau đó ức chế xảy ra ở một hoặc nhiều tế bào được chọn từ đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, và tế bào vi thần kinh đệm; phosphoryl hóa kinaza điều hòa tín hiệu ngoại bào (ERK); sự biểu hiện của thụ thể C-C chemokin 7 (CCR7) tăng ở một hoặc nhiều tế bào được chọn từ đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, tế bào vi thần kinh đệm, tế bào vi thần kinh đệm M1, tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2, và tổ hợp bất kỳ của chúng; cảm ứng tính hướng hóa chất của tế bào vi thần kinh đệm theo tế bào biểu hiện CCL19 và CCL21; bình thường hóa sự biểu hiện gen phụ thuộc vào TREM2/DAP12 đã được phá vỡ; tuyển chọn Syk, ZAP70, hoặc cả hai cho phức hợp DAP12/TREM2; làm tăng hoạt tính của một hoặc nhiều gen phụ thuộc TREM2, tuỳ ý trong đó một hoặc nhiều gen phụ thuộc TREM2 bao gồm yếu tố nhân của yếu tố phiên mã tế bào T đã được hoạt hóa (NFAT); sự trưởng thành tăng của tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào vi thần kinh đệm, tế bào vi thần kinh đệm M1, tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2, đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; khả năng tăng của tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, tế bào vi thần kinh đệm, tế bào vi thần kinh đệm M1, tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2, đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng để gây ra sự tăng sinh tế bào T; khả năng được tăng cường, khả năng được bình thường hóa, hoặc cả hai của tế bào tua có nguồn gốc từ tủy xương để gây ra sự tăng sinh tế bào T đặc hiệu kháng nguyên; cảm ứng quá trình sản xuất tế bào hủy xương, tốc độ của quá trình gây hủy tế bào tăng, hoặc cả hai; khả năng sống sót tăng của tế bào tua, đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, bạch cầu đơn nhân, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, tế bào Kupffer, tế bào vi thần kinh đệm, tế bào vi thần kinh đệm M1, tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; làm tăng chức năng của tế bào tua, đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, tế bào vi thần kinh đệm, tế bào vi thần kinh đệm M1,

tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; điều biến sự thực bào bởi tế bào tua, đại thực bào, đại thực bào M1, đại thực bào M1 đã được hoạt hóa, đại thực bào M2, bạch cầu đơn nhân, tế bào vi thần kinh đệm, tế bào vi thần kinh đệm M1, tế bào vi thần kinh đệm M1 đã được hoạt hóa, và tế bào vi thần kinh đệm M2, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; cảm ứng một hoặc nhiều dạng thanh thải được chọn từ thanh thải tế bào thần kinh chết theo chương trình, thanh thải mảnh vụn mô thần kinh, thanh thải mảnh vụn mô không phải thần kinh, thanh thải vi khuẩn hoặc thể bên ngoài khác, thanh thải tác nhân gây bệnh, thanh thải tế bào khối u, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, tuỳ ý trong đó tác nhân gây bệnh được chọn từ amyloit beta hoặc mảnh của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, protein FUS, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit dismutaza, ataxin, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ, amyloit polypeptit của đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloit A huyết thanh, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 vi globulin, gelsolin, keratoepithelin, cystatin, AL chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, protein S-IBM, và sản phẩm dịch mã không ATG không liên quan đến đoạn lặp (RAN) bao gồm đoạn lặp dipeptit, (DPR peptit) gồm glyxin-alanin (GA), glyxin-prolin (GP), glyxin-arginin (GR), prolin-alanin (PA), hoặc prolin-arginin (PR), ARN kéo dài đoạn lặp GGCCCC (G2C4) đối nghĩa; cảm ứng sự thực bào một hoặc nhiều tế bào thần kinh chết theo chương trình, mảnh vụn mô thần kinh, mảnh vụn mô không phải thần kinh, vi khuẩn, các thể bên ngoài khác, tác nhân gây bệnh, tế bào khối u, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, tuỳ ý trong đó tác nhân gây bệnh được chọn từ amyloit beta hoặc mảnh của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, protein FUS, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit đismutaza, ataxin, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ, amyloit polypeptit của đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloit A huyết thanh, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 vi globulin, gelsolin, keratoepithelin, cystatin, AL chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, protein S-IBM, và sản phẩm dịch mã không ATG không liên quan đến đoạn lặp (RAN) bao gồm đoạn lặp dipeptit, (DPR peptit) gồm glyxin-alanin (GA), glyxin-prolin (GP), glyxin-arginin (GR), prolin-alanin (PA), hoặc prolin-arginin (PR), ARN kéo dài đoạn lặp GGCCCC (G2C4) đối nghĩa; sự biểu hiện của một hoặc nhiều phân tử kích thích tăng được chọn từ CD83, CD86 MHC lớp II, CD40, và tổ hợp bất kỳ của chúng, tuỳ ý trong đó CD40 được biểu hiện trên tế bào tua, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, và tuỳ ý trong đó tế

bào tua bao gồm tế bào tua có nguồn gốc từ tủy xương; mức tiết một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm giảm, tuỳ ý trong đó một hoặc nhiều chất trung gian gây viêm được chọn từ CD86, IFN-a4, IFN-b, IL-1β, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, thành viên TGF-beta thuộc họ protein chemokin, thành viên họ 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, và MCP-1, và tổ hợp bất kỳ của chúng; tăng trí nhớ; và chứng suy giảm nhận thức giảm.

Như được đề cập trong bản mô tả này, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được sử dụng để làm giảm mức TREM2 ở tế bào trên một hoặc nhiều tế bào, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào tua, tế bào tua có nguồn gốc từ tủy xương, bạch cầu đơn nhân, tế bào vi thần kinh đệm, đại thực bào, tế bào ưa trung tính, tế bào NK, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, và tế bào và/hoặc dòng tế bào Kupffer. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức TREM2 ở tế bào trên một hoặc nhiều tế bào ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế. Theo một số phương án, một hoặc nhiều tế bào được chọn từ tế bào tua, tế bào tua có nguồn gốc từ tủy xương, bạch cầu đơn nhân, tế bào vi thần kinh đệm, đại thực bào, tế bào ưa trung tính, tế bào NK, tế bào hủy xương, tế bào Langerhans của da, và tế bào Kupffer, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Mức tế bào của TREM2 có thể dùng để chỉ, nhưng không chỉ giới hạn ở, mức TREM2 bề mặt tế bào, mức TREM2 nội bào, và tổng mức TREM2. Theo một số phương án, việc làm giảm mức TREM2 ở tế bào bao gồm việc làm giảm mức TREM2 bề mặt tế bào. Như được sử dụng trong bản mô tả này, mức TREM2 bề mặt tế bào có thể được đo bằng thử nghiệm bất kỳ trên cơ sở tế bào *in vitro* hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, việc làm giảm mức TREM2 ở tế bào bao gồm việc làm giảm mức TREM2 nội bào. Như được sử dụng trong bản mô tả này, mức TREM2 nội bào có thể được đo bằng thử nghiệm bất kỳ trên cơ sở tế bào *in vitro* hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, việc làm giảm mức TREM2 ở tế bào bao gồm việc làm giảm tổng mức TREM2. Như được sử dụng trong bản mô tả này, tổng mức TREM2 có thể được đo bằng thử nghiệm bất kỳ trên cơ sở tế bào *in vitro* hoặc mô hình *in vivo* thích hợp được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, kháng thể kháng

TREM2 gây ra sự phân hủy TREM2, sự phân cắt TREM2, sự nội nhập TREM2, sự rụng TREM2, và/hoặc sự điều hòa giảm sự biểu hiện TREM2. Theo một số phương án, mức TREM2 tế bào được đo trên các tế bào sơ cấp (ví dụ, tế bào tua, tế bào tua có nguồn gốc từ tủy xương, bạch cầu đơn nhân, tế bào vi thần kinh đệm, và đại thực bào) hoặc trên dòng tế bào bằng cách sử dụng thử nghiệm tế bào *in vitro*.

Như được đề cập trong bản mô tả này, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để làm tăng trí nhớ và/hoặc làm giảm chứng suy giảm nhận thức. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng trí nhớ và/hoặc làm giảm chứng suy giảm nhận thức ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế axit glutamic thành codon kết thúc trong trình tự axit nucleic mã hóa gốc axit amin 14 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1). Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế glutamin thành codon kết thúc trong trình tự axit nucleic mã hóa gốc axit amin 33 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1). Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế tryptophan thành codon kết thúc trong trình tự axit nucleic mã hóa gốc axit amin 44 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1). Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế axit amin arginin thành histidin ở gốc axit amin 47 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1). Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế tryptophan thành codon kết thúc trong trình tự axit nucleic mã hóa gốc axit amin 78 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1). Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế axit amin valin thành glyxin ở axit amin tương ứng với gốc axit amin 126 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1). Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế axit amin axit aspartic thành glyxin ở axit amin tương ứng với gốc axit amin 134 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1). Theo phương án nhất định, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử có thay thế axit amin lysin thành asparagin ở axit amin tương ứng với gốc axit amin 186 của protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1).

Theo một số phương án, cá thể có alen biến thể TREM2 dị hợp tử khuyết nucleotit guanin ở nucleotit tương ứng với gốc nucleotit G313 của trình tự axit nucleic

mã hóa SEQ ID NO: 1; khuyết nucleotit guanin ở nucleotit tương ứng với gốc nucleotit G267 của trình tự axit nucleic mã hóa SEQ ID NO: 1; có thay thế axit amin threonin thành methionin ở axit amin tương ứng với gốc axit amin Thr66 của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1; và/hoặc thay thế axit amin serin thành xystein ở axit amin tương ứng với gốc axit amin Ser116 của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 1.

Như được đề cập trong bản mô tả này, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để gây ra và/hoặc thúc đẩy khả năng sống sót tế bào miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp gây ra hoặc thúc đẩy khả năng sống sót tế bào miễn dịch bẩm sinh ở cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Như được đề cập trong bản mô tả này, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để gây ra và/hoặc thúc đẩy quá trình chữa lành vết thương, như sau tổn thương. Theo một số phương án, việc chữa lành vết thương có thể là chữa trị vết thương đại tràng sau tổn thương. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp gây ra hoặc thúc đẩy quá trình chữa lành vết thương cho cá thể có nhu cầu này, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm việc dùng đồng thời kháng thể kháng TREM2, hoặc kháng thể đặc hiệu kép với chất đối kháng TLR hoặc với chất làm trung hòa chất chủ vận TLR (ví dụ, làm trung hòa kháng thể xytokin hoặc interleukin).

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm việc dùng cấu trúc khảm, bao gồm kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế kết hợp với phối tử TREM2, như HSP60.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế không ức chế sự sinh trưởng của một hoặc nhiều tế bào miễn dịch bẩm sinh. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều tế bào miễn dịch sơ cấp với K_D thấp hơn 50 nM, thấp hơn 45 nM, thấp hơn 40 nM, thấp hơn 35 nM, thấp hơn 30 nM, thấp hơn 25 nM, thấp hơn 20 nM, thấp hơn 15 nM, thấp hơn 10 nM, thấp hơn 9 nM, thấp hơn 8 nM, thấp hơn 7 nM, thấp hơn 6 nM, thấp hơn 5 nM, thấp

hơn 4 nM, thấp hơn 3 nM, thấp hơn 2 nM, hoặc thấp hơn 1 nM. Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế tích tụ trong não, hoặc dịch não tủy (CSF), hoặc cả hai đến mức là 1% hoặc lớn hơn, 2% hoặc lớn hơn, 3% hoặc lớn hơn, 4% hoặc lớn hơn, 5% hoặc lớn hơn, 6% hoặc lớn hơn, 7% hoặc lớn hơn, 8% hoặc lớn hơn, 9% hoặc lớn hơn, 10% hoặc lớn hơn nồng độ của kháng thể trong máu.

Theo một số phương án, đối tượng hoặc các thể là động vật có vú. Động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật thuần hóa (ví dụ, bò, cừu, mèo, chó, và ngựa), động vật linh trưởng (ví dụ, người và động vật linh trưởng không phải là người như khỉ), thỏ, và loài gặm nhấm (ví dụ, chuột nhắt và chuột cống). Theo một số phương án, đối tượng hoặc cá thể là người.

Bệnh sa sút trí tuệ

Bệnh sa sút trí tuệ là một hội chứng không đặc hiệu (nghĩa là một tập hợp các dấu hiệu và triệu chứng) biểu hiện dưới dạng sự mất nghiêm trọng khả năng nhận thức toàn bộ ở người chưa từng bị trước đây, vượt ra ngoài những gì có thể xảy ra do sự lão hóa thông thường. Bệnh sa sút trí tuệ có thể là tĩnh do kết quả của một chấn thương não toàn bộ đặc trưng. Theo cách khác, bệnh sa sút trí tuệ có thể tiến triển, dẫn đến suy giảm lâu dài do thương tổn hoặc bệnh lý trong cơ thể. Mặc dù bệnh sa sút trí tuệ là phổ biến hơn nhiều ở dân số già, nó cũng có thể xảy ra trước tuổi 65. Các khu vực nhận thức bị ảnh hưởng bởi bệnh sa sút trí tuệ bao gồm, không giới hạn, trí nhớ, khoảng chú ý, ngôn ngữ và giải quyết vấn đề. Nói chung, các triệu chứng phải xuất hiện ít nhất sáu tháng trước khi một cá nhân được chẩn đoán mắc bệnh sa sút trí tuệ.

Các dạng bệnh sa sút trí tuệ được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ về ngôn ngữ, và bệnh sa sút trí tuệ với thể Lewy.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh sa sút trí tuệ. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể mắc bệnh sa sút trí tuệ (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương

Bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương (FTD) là tình trạng bệnh lý do sự suy giảm tiến triển của thùy trán của não. Theo thời gian, sự thoái hóa có thể tiến đến thùy thái dương. Chỉ đứng thứ hai sau bệnh Alzheimer (AD) về mức phổ biến, FTD chiếm 20% các trường hợp mất trí nhớ trước tuổi. Các đặc điểm lâm sàng của FTD bao gồm chứng suy giảm trí nhớ, bất thường về hành vi, thay đổi tính cách và sút kém ngôn ngữ (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., Trends Genet. 24:186-194 (2008); Neary, D., và đồng tác giả, Neurology 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., Neurology 58:1615-1621 (2002)).

Một phần đáng kể các trường hợp FTD được di truyền theo kiểu trội theo nhiễm sắc thể thường, nhưng ngay cả trong một gia đình, các triệu chứng có thể trải qua phổ từ FTD với các rối loạn hành vi, đến chứng mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát, đến chứng thoái hóa vỏ não hạch đáy. FTD, giống như hầu hết các bệnh thoái hóa thần kinh, có thể được đặc trưng bởi sự có mặt về mặt bệnh lý của protein cụ thể kết tụ trong não bị bệnh. Trong lịch sử, các mô tả đầu tiên về FTD đã nhận ra sự có mặt của sự tích tụ trong tế bào thần kinh của các đám rối sợi thần kinh protein Tau phosphoryl hóa tăng hoặc thể Pick. Vai trò nguyên nhân của protein Tau được liên kết với vi ống được hỗ trợ bằng cách xác định các đột biến trong gen mã hóa protein Tau trong một số gia đình (Hutton, M., và đồng tác giả, Nature 393:702-705 (1998). Tuy nhiên, phần lớn não FTD cho thấy không có sự tích lũy của Tau được phosphoryl hóa tăng nhưng có khả năng phản ứng miễn dịch đối với ubiquitin (Ub) và protein liên kết ADN TAR (TDP43) (Neumann, M., và đồng tác giả, Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007)). Đã thấy rằng phần lớn các trường hợp FTD này với các thể vùi Ub (FTD-U) mang đột biến trong gen progranulin.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị FTD. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể có FTD (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer (AD) là dạng phổ biến nhất của bệnh sa sút trí tuệ. Không có

cách chữa trị căn bệnh này, nó trở nên tồi tệ hơn khi nó tiến triển, và cuối cùng dẫn đến tử vong. Thông thường, AD được chẩn đoán ở những người trên 65 tuổi. Tuy nhiên, bệnh Alzheimer khởi phát sớm ít phổ biến hơn có thể xảy ra sớm hơn nhiều.

Các triệu chứng phổ biến của bệnh Alzheimer bao gồm các triệu chứng hành vi như khó nhớ các sự kiện gần đây; triệu chứng nhận thức, nhầm lẫn, khó chịu và hung hăng, thay đổi tâm trạng, rắc rối với ngôn ngữ và mất trí nhớ dài hạn. Khi bệnh tiến triển, các chức năng cơ thể bị mất, cuối cùng dẫn đến tử vong. Bệnh Alzheimer phát triển trong một khoảng thời gian không xác định và thay đổi trước khi trở nên hoàn toàn rõ ràng, và nó có thể tiến triển không chẩn đoán được trong nhiều năm.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh Alzheimer. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể có bệnh Alzheimer (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Bệnh Nasu-Hakola

Bệnh Nasu-Hakola (NHD), có thể theo cách khác được gọi là bệnh loạn sản xương màng mỡ đa nang với bệnh xơ cứng teo cơ (PLOSL), là bệnh loạn dưỡng chất trắng não di truyền hiếm gặp đặc trưng bởi sa sút trí tuệ thời kỳ tiền lão tiến triển liên quan đến gãy xương tái phát do tổn thương xương đa nang của chi dưới và trên. Tiến trình bệnh NHD thường được chia thành bốn giai đoạn: tiềm ẩn, nang xương, thần kinh sớm và thần kinh muộn. Sau khi phát triển bình thường trong thời thơ ấu (giai đoạn tiềm ẩn), NHD bắt đầu biểu hiện ở tuổi thiếu niên hoặc tuổi trưởng thành trẻ (tuổi khởi phát điển hình là 20-30 tuổi) với hiện tượng đau ở tay, cổ tay, mắt cá chân và bàn chân. Sau đó, bệnh nhân bắt đầu bị gãy xương tái phát do các tổn thương xương đa nang và tổn thương ở xương chi (giai đoạn nang xương). Trong thập kỷ thứ ba hoặc thứ tư của cuộc đời (giai đoạn thần kinh sớm), bệnh nhân có những thay đổi rõ rệt về tính cách (ví dụ, hưng phấn, thiếu tập trung, mất phán đoán và ức chế xã hội) là đặc trưng của hội chứng thùy trán. Bệnh nhân cũng thường bị rối loạn trí nhớ tiến triển. Chứng co giật động kinh cũng thường xuyên quan sát được. Cuối cùng (giai đoạn thần kinh muộn), bệnh nhân tiến triển đến mất trí nhớ sâu, không thể nói và di chuyển, và

thường chết ở tuổi 50.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh Nasu-Hakola (NHD). Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể mắc NHD (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Bệnh Parkinson

Bệnh Parkinson, có thể được gọi là bệnh Parkinson vô căn hoặc nguyên phát, hội chứng cứng nhắc giảm động (HRS), hoặc hội chứng liệt trung, là một rối loạn não thoái hóa thần kinh ảnh hưởng đến sự kiểm soát hệ vận động. Sự chết tiến triển của các tế bào sản xuất dopamin trong não dẫn đến các triệu chứng chính của Parkinson. Thông thường, bệnh Parkinson có thể được chẩn đoán ở những người trên 50 tuổi. Bệnh Parkinson là vô căn (không rõ nguyên nhân gây ra) ở hầu hết mọi người. Tuy nhiên, yếu tố di truyền cũng đóng một vai trò trong căn bệnh này.

Triệu chứng của bệnh Parkinson bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, run bàn tay, cánh tay, chân, hàm và mặt, cứng cơ ở tay chân, chậm vận động (chứng vận động chậm), mất ổn định tư thế, đi lại khó khăn, các vấn đề về thần kinh-tâm thần, thay đổi trong lời nói hoặc hành vi, trầm cảm, lo lắng, đau, rối loạn tâm thần, bệnh sa sút trí tuệ, ảo giác và các vấn đề giấc ngủ.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh Parkinson. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể gây ra một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể mắc bệnh Parkinson (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Chứng xơ cứng teo cơ cột bên

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chứng xơ cứng teo cơ cột bên (ALS) hoặc, bệnh thần kinh vận động hoặc, bệnh Lou Gehrig được sử dụng hoán đổi lẫn nhau và đề cập đến bệnh suy nhược với căn bệnh học khác nhau được đặc trưng bởi sự suy

nhược tiến triển nhanh chóng, teo cơ và cứng cơ cục bộ, co cứng cơ, khó nói (chứng loạn vận ngôn), khó nuốt (chứng nuốt khó), khó thở và khó thở (chứng khó thở).

Đã chứng minh được rằng progranulin đóng vai trò trong ALS (Schymick, JC và đồng tác giả, (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry.;78:754-6) và bảo vệ trước sự phá hủy gây ra bởi protein gây ALS như TDP-43 (Laird, AS và đồng tác giả, (2010). PLoS ONE 5: e13368). Cũng đã chứng minh được rằng pro-NGF gây chết tế bào ít nhánh và tế bào thần kinh vỏ não qua trung gian p75 sau khi tổn thương cột sống (Beatty và đồng tác giả, Neuron (2002),36, pp. 375-386; Giehl et al, Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pp 6226-30).

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị ALS. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể mắc ALS (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Bệnh Huntington

Bệnh Huntington (HD) là bệnh thoái hóa thần kinh di truyền gây ra bởi đột biến trội nhiễm sắc thể thường ở gen Huntingtin (HTT). Sự mở rộng của đoạn lặp ba xytokin-adenin-guanin (CAG) trong gen Huntingtin dẫn đến việc tạo ra một dạng đột biến của protein Huntingtin (Htt) được mã hóa bởi gen này. Protein Huntingtin đột biến (mHtt) này là độc và góp phần gây chết tế bào thần kinh. Triệu chứng của bệnh Huntington xuất hiện phổ biến nhất trong độ tuổi từ 35 đến 44, mặc dù chúng có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi.

Triệu chứng của bệnh Huntington, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các vấn đề về kiểm soát vận động, giật, cử động ngẫu nhiên (múa giật), cử động mắt bất thường, mất thăng bằng, cơn động kinh, khó nhai, khó nuốt, các vấn đề nhận thức, bất lực ngôn ngữ, suy giảm trí nhớ, khó khăn trong việc suy nghĩ, mất ngủ, mệt mỏi, sa sút trí tuệ, thay đổi tính cách, trầm cảm, lo lắng, và hành vi cưỡng chế.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh Huntington (HD). Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể cảm ứng một hoặc nhiều

hoạt tính TREM2 ở cá thể mắc HD (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Bệnh lý tau

Bệnh lý tau, hay bệnh liên quan đến protein tau, là nhóm bệnh thoái hóa thần kinh gây ra bởi sự kết tụ của protein tau liên quan đến vi ống trong não. Bệnh Alzheimer (AD) là bệnh lý tau phổ biến nhất và liên quan đến sự tích tụ protein tau trong các tế bào thần kinh dưới dạng các đám rối sợi thần kinh không hòa tan (NFT). Các bệnh và rối loạn liên quan đến bệnh lý tau khác bao gồm liệt trên nhân tiến triển, giảm sút trí tuệ (bệnh chấn thương não mãn tính), bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương và hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17, bệnh Lytico-Bodig (tổ hợp Parkinson-sa sút trí tuệ của Guam), sa sút trí tuệ ưu thế đám rối, u thần kinh đệm hạch và u tế bào hạch, bệnh u màng não, viêm não toàn bộ xơ hóa bán cấp, bệnh não do chì, bệnh xơ cứng củ, bệnh Hallervorden-Spatz, bệnh lipofuscin, bệnh Pick, bệnh thoái hóa vỏ não hạch đáy, bệnh hạt ưa bạc (AGD), bệnh Huntington, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương và bệnh thoái hóa thùy trán-thái dương.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh lý tau. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể mắc bệnh lý tau (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, hoặc làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Bệnh đa xơ cứng

Bệnh đa xơ cứng (MS) cũng có thể được gọi là bệnh xơ cứng rải rác hoặc bệnh viêm não tủy rải rác. MS là bệnh viêm trong đó lớp vỏ myelin béo quanh sợi trục (axon) của não và tủy sống bị tổn thương, dẫn đến mất myelin và tạo sẹo cũng như một loạt các dấu hiệu và triệu chứng. MS ảnh hưởng đến khả năng các tế bào thần kinh trong não và tủy sống giao tiếp với nhau một cách hiệu quả. Các tế bào thần kinh giao tiếp bằng cách gửi tín hiệu điện gọi là điện thế hoạt động xuống các sợi dài gọi là sợi trục, chứa trong một chất cách điện được gọi là myelin. Trong MS, hệ thống miễn dịch riêng của cơ thể tấn công và làm hỏng myelin. Khi myelin bị mất, các sợi trục không

còn có thể dẫn tín hiệu một cách hiệu quả. Sự khởi phát MS thường xảy ra ở người trẻ tuổi, và phổ biến hơn ở nữ giới.

Triệu chứng của MS bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thay đổi về cảm giác, như mất sự nhạy cảm hoặc ngứa ran; cảm giác kim châm hoặc cảm giác tê cóng, như chứng giảm cảm giác và chứng dị cảm; yếu cơ; chứng giật rung; co thắt cơ bắp; khó khăn trong việc di chuyển; khó khăn trong việc phối hợp và cân bằng, như mất điều hòa; vấn đề khi diễn đạt, như chứng loạn vận ngôn, hoặc khi nuốt, như chứng khó nuốt; vấn đề thị giác, như rung giật nhãn cầu, viêm dây thần kinh thị giác bao gồm chứng đom đóm mắt, và chứng song thị; mệt mỏi; đau cấp tính hoặc đau mãn tính; và khó khăn ở bàng quang và ruột; suy giảm nhận thức ở các mức độ thay đổi; triệu chứng chán nản của cảm xúc hoặc tâm trạng không ổn định; hiện tượng Uhthoff, là sự trầm trọng của triệu chứng hiện có do việc tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn so với nhiệt độ môi trường thông thường; và dấu hiệu Lhermitte, là cảm giác điện chạy dọc sống lưng khi uốn cong cổ.

Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, và/hoặc điều trị bệnh đa xơ cứng. Theo một số phương án, việc dùng kháng thể kháng TREM2 có thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính TREM2 ở cá thể mắc bệnh đa xơ cứng (ví dụ, phosphoryl hóa DAP12, hoạt hóa PI3K, làm tăng sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian chống viêm, và làm giảm sự biểu hiện của một hoặc nhiều chất trung gian tiền viêm).

Ung thư

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc ung thư, bao gồm bước cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 đã được phân lập theo sáng chế. Kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể đã được phân lập theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp này.

Như được mô tả trên đây, đã biết môi trường vi mô khối u chứa chất xâm nhập miễn dịch không đồng nhất, bao gồm lympho bào T, đại thực bào và tế bào của dòng tủy/bạch cầu hạt. Đặc biệt, sự có mặt của M2-đại thực bào trong khối u đi kèm với tiên lượng kém. Liệu pháp làm giảm số lượng các tế bào này trong khối u, như chất phong bế CSF-1R, đang cho thấy hiệu quả có lợi trong các mô hình tiền lâm sàng và nghiên

cứu lâm sàng giai đoạn đầu. Đã thấy rằng TREM2 hiệp đồng với CSF-1 để thúc đẩy sự sống sót của đại thực bào *in vitro*, và hiệu quả này đặc biệt nổi bật trong đại thực bào dạng M2, so với các dạng khác của tế bào thực bào. Một nghiên cứu tiền lâm sàng cũng đã cho thấy sự hiệp đồng giữa các thuốc hướng đích đại thực bào có liên quan đến khối u (ví dụ, kháng thể phong bế CSF-1/CSF-1R) và kháng thể phong bế điểm kiểm soát hướng đích tế bào T, chỉ ra rằng việc thao tác cả hai dạng tế bào thể hiện hiệu quả trong các mô hình khối u trong đó liệu pháp riêng lẻ kém hiệu quả (Zhu Y; Cancer Res. 2014 Sep 15; 74(18):5057-69). Vì vậy, không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, được cho rằng việc phong bế sự truyền tín hiệu TREM2 ở đại thực bào liên quan đến khối u có thể ức chế sự kìm hãm đáp ứng miễn dịch trong môi trường vi mô khối u, dẫn đến thu được đáp ứng miễn dịch kháng khối u trong trị liệu.

Do sự hiệp đồng giữa TREM2 và CSF-1, và giữa việc hướng đích đại thực bào có liên quan đến khối u và việc hướng đích tế bào T, theo một số phương án, phương pháp để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc ung thư còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế. Ví dụ về kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng PD-L2, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng B7-H4, và kháng thể kháng HVEM, kháng thể kháng BTLA, kháng thể kháng GAL9, kháng thể kháng TIM3, kháng thể kháng A2AR, kháng thể kháng LAG-3, kháng thể kháng phosphatidylserin, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế được dùng kết hợp với kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh ung thư cần được ngăn ngừa hoặc điều trị bằng phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào vảy (ví dụ, ung thư tế bào vảy biểu mô), ung thư phổi bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư tuyến của phổi và ung thư biểu mô tế bào vảy của phổi, ung thư màng bụng, ung thư tế bào gan, ung thư dạ dày hoặc về dạ dày bao gồm ung thư dạ dày-ruột và ung thư mô đệm dạ dày-ruột, ung thư tuyến tụy, u nguyên bào đệm, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư đường niệu, ung thư gan, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư đại trực tràng, ung thư biểu mô màng trong dạ con hoặc tử cung, ung thư biểu mô

tuyến nước bọt, ung thư thận hoặc liên quan đến thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư âm hộ, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô gan, ung thư biểu mô hậu môn, ung thư biểu mô dương vật, ung thư hắc tố, ung thư hắc tố lan trên bề mặt, ung thư hắc tố lentigo, ung thư hắc tố lentigo ngoài cùng, ung thư hắc tố nhiều u nhỏ, bệnh đa u tủy xương và ung thư hệ bạch huyết tế bào B; bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL); bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL); bệnh bạch cầu tế bào tóc; bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính; và rối loạn tăng sinh tế bào lympho sau cấy ghép (PTLD), cũng như bệnh tăng sinh mạch bất thường liên quan đến phakomatoza, chứng phù nề (như liên quan đến khối u não), hội chứng Meigs, ung thư não, cũng như đầu và cổ, và các khối u ác tính liên quan. Theo một số phương án, ung thư là ung thư đại trực tràng. Theo một số phương án, ung thư được chọn từ ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư hắc tố, ung thư biểu mô vú, ung thư dạ dày, và ung thư biểu mô tế bào gan. Theo một số phương án, ung thư là ung thư biểu mô vú âm tính bộ ba. Theo một số phương án, ung thư có thể là ung thư giai đoạn sớm hoặc ung thư giai đoạn muộn. Theo một số phương án, ung thư có thể là khối u nguyên phát. Theo một số phương án, ung thư có thể là một khối u di căn ở vị trí thứ hai có nguồn gốc từ loại bất kỳ trong số các loại ung thư nêu trên.

Theo một số phương án, kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư đại tràng và trực tràng, ung thư màng trong dạ con, ung thư thận, ung thư tế bào thận, ung thư đài bể thận, bệnh bạch cầu, ung thư phổi, ung thư hắc tố, bệnh u lympho không Hodgkin, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, xa-côm sợi, và ung thư tuyến giáp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc ung thư, bằng cách cho cá thể dùng lượng có hiệu quả điều trị của kháng thể kháng TREM2 theo sáng chế.

Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế, và/hoặc liệu pháp chống ung thư chuẩn hoặc đang nghiên cứu khác. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết

đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ kháng thể kháng PD-L1, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng PD-L2, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng B7-H3, kháng thể kháng B7-H4, và kháng thể kháng HVEM, kháng thể kháng chất làm yếu tế lympho bào B và T (BTLA), kháng thể kháng thụ thể ức chế Killer (KIR), kháng thể kháng GAL9, kháng thể kháng TIM3, kháng thể kháng A2AR, kháng thể kháng LAG-3, kháng thể kháng phosphatidylserin, kháng thể kháng CD27, và tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, liệu pháp chống ung thư chuẩn hoặc đang nghiên cứu là một hoặc nhiều liệu pháp được chọn từ xạ trị, hóa trị gây độc tế bào, trị liệu hướng đích, imatinib (Gleevec®), trastuzumab (Herceptin®), chuyển tế bào nuôi (ACT), chuyển tế bào T của thụ thể kháng nguyên khảm (CAR-T), liệu pháp vắc-xin, liệu pháp hormon, bevacizumab (Avastin®), Ofatumumab (Arzerra®), Rituximab (Rituxan®, MabThera®, Zytux®), liệu pháp cryo, cắt bỏ, cắt bỏ bằng tần số vô tuyến, và liệu pháp xytokin.

Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với xytokin ức chế. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với xytokin ức chế được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với xytokin ức chế được chọn từ kháng thể kháng CCL2, kháng thể kháng CSF-1, kháng thể kháng IL-2, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với protein điểm kiểm soát kích thích. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với protein điểm kiểm soát kích thích được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất một kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với protein điểm kiểm soát kích thích được chọn từ kháng thể chủ vận kháng CD40, kháng thể chủ vận kháng OX40, kháng thể chủ vận kháng ICOS, kháng thể chủ vận kháng CD28, kháng thể chủ vận kháng CD137/4-1BB, kháng thể chủ vận kháng CD27, kháng thể protein GITR liên quan đến TNFR được cảm ứng bởi glucocorticoit chủ vận, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước cho cá thể dùng ít nhất một xytokin kích thích. Theo một số phương án, ít nhất một xytokin kích thích được dùng kết hợp với kháng thể đã được phân lập. Theo một số phương án, ít nhất

một xytokin kích thích được chọn từ TNF-α, IL-1□, IL-1β, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, thành viên TGF-beta thuộc họ protein chemokin, thành viên họ 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, và tổ hợp bất kỳ của chúng.

Kit/Vật phẩm

Sáng chế cũng đề xuất kit chứa kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây), hoặc mảnh chức năng của nó. Kit theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều đồ chứa bao gồm kháng thể đã được tinh chế theo sáng chế. Theo một số phương án, kit còn bao gồm hướng dẫn sử dụng phù hợp với phương pháp theo sáng chế. Theo một số phương án, các hướng dẫn này bao gồm phần mô tả việc dùng kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây) để ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ, hoặc điều trị cho cá thể mắc bệnh, rối loạn, hoặc tổn thương được chọn từ bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh Nasu-Hakola, bệnh đa xơ cứng, và ung thư, theo phương pháp bất kỳ theo sáng chế.

Theo một số phương án, hướng dẫn sử dụng bao gồm phần mô tả cách phát hiện TREM2, ví dụ, ở cá thể, trong mẫu mô, hoặc trong tế bào. Kit có thể còn bao gồm phần mô tả việc chọn lọc cá thể thích hợp cho việc điều trị trên cơ sở xác định liệu cá nhân đó có bệnh không và giai đoạn của bệnh.

Theo một số phương án, kit có thể còn bao gồm kháng thể khác theo sáng chế (ví dụ, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với phân tử điểm kiểm soát ức chế, ít nhất một kháng thể liên kết đặc hiệu với xytokin ức chế, và/hoặc ít nhất một kháng thể chủ vận liên kết đặc hiệu với protein điểm kiểm soát kích thích) và/hoặc ít nhất một xytokin kích thích. Theo một số phương án, kit có thể còn bao gồm hướng dẫn sử dụng kháng thể và/hoặc xytokin kích thích kết hợp với kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây), hướng dẫn sử dụng kháng thể đã được phân lập theo sáng chế kết hợp với kháng thể và/hoặc xytokin kích thích, hoặc hướng dẫn sử dụng kháng thể đã được phân lập theo sáng chế và kháng thể và/hoặc xytokin kích thích, theo phương pháp bất kỳ theo sáng chế.

Hướng dẫn sử dụng thường bao gồm thông tin về liều lượng, phác đồ dùng liều

và đường dùng đối với phương pháp điều trị được dự định. Đồ chứa có thể là liều đơn vị, bao gói lớn (ví dụ, gói đa liều) hoặc liều dưới đơn vị. Hướng dẫn được cung cấp trong kit theo sáng chế thường là hướng dẫn sử dụng được ghi trên nhãn dán hoặc tờ thông tin cài vào bao gói (ví dụ, tờ giấy chứa trong kit), nhưng các hướng dẫn sử dụng đọc được bằng máy (ví dụ, hướng dẫn sử dụng được chứa trong đĩa lưu trữ quang hoặc từ tính) cũng được chấp nhận.

Nhãn dán hoặc tờ thông tin chỉ ra rằng dược phẩm được sử dụng để điều trị, ví dụ, bệnh theo sáng chế. Hướng dẫn sử dụng có thể được cung cấp để thực hiện phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây.

Kit theo sáng chế ở trong bao gói phù hợp. Bao gói phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọ, chai, bình, bao gói dẻo (ví dụ, túi Mylar hoặc túi nhựa gắn kín), và các loại bao gói tương tự. Cũng được dự tính là bao gói để sử dụng kết hợp với dụng cụ chuyên dụng, như ống xịt, dụng cụ dùng cho mũi (ví dụ, dụng cụ phun mù) hoặc dụng cụ truyền như bơm nhỏ. Kit có thể có cổng tiếp cận vô trùng (ví dụ, đồ chứa có thể là túi dung dịch dùng trong tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nút chặn xuyên qua bằng kim tiêm dưới da). Đồ chứa cũng có thể có cổng tiếp cận vô trùng (ví dụ, đồ chứa có thể là túi dung dịch dùng trong tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nút chặn xuyên qua bằng kim tiêm dưới da). Ít nhất một hoạt chất trong dược phẩm là kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây). Đồ chứa có thể còn bao gồm chất có dược tính thứ hai.

Kit có thể tuỳ ý cung cấp các thành phần bổ sung như dung dịch đệm và thông tin giải thích. Bình thường, kit bao gồm đồ chứa và nhãn dán hoặc tờ thông tin cài vào bao gói ở trên hoặc đi kèm đồ chứa.

Sử dụng trong chẩn đoán

Kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây) cũng có ứng dụng trong chẩn đoán. Vì vậy, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng kháng thể theo sáng chế, hoặc mảnh chức năng của nó, nhằm mục đích chẩn đoán, như phát hiện TREM2 ở cá thể hoặc trong các mẫu mô có nguồn gốc từ cá thể.

Theo một số phương án, cá thể là người. Theo một số phương án, cá thể là người bệnh mắc, hoặc có nguy cơ phát triển, bệnh ung thư. Theo một số phương án,

phương pháp chẩn đoán bao gồm bước phát hiện TREM2 trong mẫu sinh học, như mẫu sinh thiết, mô, tế bào. Kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây) được tiếp xúc với mẫu sinh học và kháng thể liên kết kháng nguyên được phát hiện. Ví dụ, mẫu khối u (ví dụ, mẫu sinh thiết) có thể được nhuộm bằng kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây để phát hiện và/hoặc định lượng đại thực bào có liên quan đến khối u (ví dụ, đại thực bào dạng M2). Phương pháp phát hiện có thể bao gồm việc định lượng kháng thể liên kết kháng nguyên. Việc phát hiện kháng thể trong mẫu sinh học có thể thực hiện bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm kính hiển vi huỳnh quang miễn dịch, hóa học tế bào miễn dịch, hóa mô miễn dịch, ELISA, phân tích FACS, thử nghiệm kết tủa miễn dịch, hoặc chụp cắt lớp phát xạ vi pozitron. Theo một số phương án, kháng thể được dán nhãn phóng xạ, ví dụ, bằng ^{18}F và sau đó được phát hiện bằng cách sử dụng phân tích chụp cắt lớp phát xạ vi pozitron. Liên kết kháng thể cũng có thể được định lượng ở bệnh nhân bằng các kỹ thuật không xâm lấn như chụp cắt lớp phát xạ pozitron (PET), chụp cắt lớp vi tính tia X, chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT), chụp cắt lớp vi tính (CT), và chụp cắt lớp trục vi tính (CAT).

Theo các phương án khác, kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây) có thể được sử dụng để phát hiện và/hoặc định lượng, ví dụ, tế bào vi thần kinh đệm trong mẫu não lấy từ mô hình bệnh tiền lâm sàng (ví dụ, mô hình bệnh không phải của người). Như vậy, kháng thể đã được phân lập theo sáng chế (ví dụ, kháng thể kháng TREM2 được mô tả ở đây) có thể hữu ích trong việc đánh giá đáp ứng trị liệu sau khi điều trị ở mô hình cho bệnh hoặc tổn thương hệ thần kinh như bệnh sa sút trí tuệ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh Alzheimer, bệnh Nasu-Hakola, hoặc bệnh đa xơ cứng, so với mẫu đối chứng.

Kháng thể có các vùng ổn định được cải biến

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể có các vùng ổn định được cải biến (tức là, vùng Fc). Theo một số phương án vùng Fc được cải biến bao gồm hai hoặc nhiều thay thế axit amin làm tăng kết cụm kháng thể mà không gây hoạt hóa bổ thể so với kháng thể tương ứng có vùng Fc không bao gồm hai hoặc nhiều thay thế axit amin. Do đó, theo một số phương án, kháng thể là kháng thể bao gồm vùng Fc, trong đó kháng thể bao gồm thay thế axit amin ở vị trí E430G và một hoặc nhiều thay thế axit amin trong vùng Fc ở vị trí gốc được chọn từ: L234F, L235A, L235E, S267E,

K322A, L328F, A330S, P331S, và tổ hợp bất kỳ của chúng, trong đó việc đánh số các gốc tuân theo cách đánh số EU hoặc Kabat. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, L243A, L235A, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU. Theo một số phương án, vùng Fc bao gồm thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S, trong đó việc đánh số các vị trí gốc tuân theo cách đánh số EU.

Theo một số phương án, vùng Fc làm tăng sự kết cụm mà không hoạt hóa bổ thể so với kháng thể tương ứng bao gồm vùng Fc không có thay thế axit amin. Theo một số phương án, kháng thể cảm ứng một hoặc nhiều hoạt tính của đích được liên kết đặc hiệu bởi kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với TREM2.

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn dựa vào các ví dụ sau. Tuy nhiên, không nên hiểu là các ví dụ này giới hạn phạm vi của sáng chế. Tất cả các trích dẫn xuyên suốt bản mô tả được đưa vào rõ ràng bằng cách viện dẫn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Kháng thể AL2p được làm tương thích người giữ lại ái lực và chức năng

Kháng thể kháng TREM2 AL2p của chuột nhắt còn được biết đến là 9F5 và 9F5a trong WO 2017/062672 (PCT/US2016/055828).

Phương pháp

Phiên bản được làm tương thích với người của kháng thể kháng TREM2 AL2p của chuột nhắt được tạo ra bằng cách kết hợp 21 phiên bản IgG1 của người của VH với 6 phiên bản IgG1 của người của VK, mỗi phiên bản chứa từ 0 đến 11 đột biến gốc khung. Các biến thể này được thử nghiệm bằng ForteBio về ái lực đối với kháng

nguyên TREM2 và 94 biến thể được chọn để phân tích *in vitro* tiếp.

Ái lực của kháng thể TREM2 được xác định bằng cách đo K_D của chúng, cũng như các hằng số tốc độ phân ly và kết hợp bằng ForteBio OctetRed như được mô tả trước đây bởi Estep và đồng tác giả, Mabs 2013: 5(2):270-278. Tóm lại, IgG được tải trực tuyến lên các cảm biến AHQ. Các cảm biến được cân bằng ngoại tuyến trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 30 phút và sau đó theo dõi trực tuyến trong 60 giây để thiết lập đường cơ sở. Để đo mức liên kết mong muốn, cảm biến đã tải IgG được tiếp xúc với 100 nM kháng nguyên (thể dung hợp Fc TREM2 của người bằng cách sử dụng toàn bộ TREM2 ECD; chỉ có một nhánh Fc được dung hợp với TREM2) trong 3 phút, sau đó chúng được chuyển vào dung dịch đệm thử nghiệm trong 3 phút để đo hằng số tốc độ phân ly. Các phép đo liên kết hóa trị một thu được bằng cách tải kháng nguyên dung hợp TREM2 Fc của người với cảm biến AHQ và tiếp theo là cho tiếp xúc với ~100 nM kháng thể TREM2 Fab. Dữ liệu động học được làm phù hợp bằng cách sử dụng mô hình liên kết 1:1 trong phần mềm phân tích dữ liệu được cung cấp bởi ForteBio. Thử nghiệm được chạy ở nhiệt độ trong phòng (25°C).

Để thử nghiệm liên kết tế bào của kháng thể kháng TREM2, tế bào BW5147.G.1.4 biểu hiện TREM2 của người (ATCC® TIB48™) được thiết lập bằng cách biểu hiện ổn định TREM2 của chuột nhắt hoặc TREM2 của người cùng với Dap12 sử dụng sự gây nhiễm virut. Tế bào được thu hoạch bằng cách cạo, rửa trong PBS, đếm và dàn trải lên các đĩa có đáy hình chữ U 96 giếng ở mật độ $1x10^5$ tế bào/giếng. Các đĩa được quay ở tốc độ 1.400 vòng/phút trong 3 phút và kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể đối chứng sơ cấp được bổ sung trong dung dịch đệm FACS (PBS + 2% FBS) và ủ trên đá trong một giờ. Sau đó, tế bào được ly tâm như trước đó và rửa ba lần bằng dung dịch đệm FACS. Sau đó, tế bào được ủ với kháng thể thứ cấp được liên hợp với PE kháng người (BD Biosciences) trong dung dịch đệm FACS trong 30 phút trên đá. Tế bào được rửa lại ba lần bằng dung dịch đệm FACS và được phân tích trên BD FACS Canto. Mức liên kết được đo dưới dạng mật độ huỳnh quang trung bình trong kênh APC.

Khả năng hoạt hóa gen phụ thuộc TREM2 của người của kháng thể kháng TREM2 có chiều dài đầy đủ liên kết với đĩa được đánh giá bằng cách sử dụng gen chỉ thị luxiferaza dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu NFAT (yếu tố nhân của tế bào T đã được hoạt hóa). Dòng tế bào BW5147.G.1.4, có nguồn gốc từ lympho bào T u lympho tuyến ức của chuột nhắt, được gây nhiễm bằng protein dung hợp TREM2/DAP12 của người, và bằng virut Cignal Lenti NFAT-Luxiferaza (Qiagen). Để thử nghiệm kháng

thể trong dung dịch, chúng được bổ sung vào các đĩa nuôi cấy cùng với tế bào và được ủ trong 4 đến 6 giờ ở 37°C. Hoạt tính luxiferaza được đo bằng cách bổ sung OneGlo Reagent (Promega) vào mỗi giếng và ủ trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng trên thiết bị lắc đĩa. Tín hiệu luxiferaza được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa BioTek.

Kết quả

Phiên bản được làm tương thích với người của kháng thể kháng TREM2 AL2p được tạo ra bằng cách kết hợp 21 phiên bản IgG1 của người của VH với 6 phiên bản IgG1 của người của VK, mỗi phiên bản chứa từ 0 đến 11 đột biến gốc khung. Trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của 26 kháng thể được làm giống với kháng thể kháng TREM2 của người được thể hiện trong các Bảng 6 và 7.

Các dòng vô tính được thử nghiệm về ái lực đối với TREM2 của người bằng ForteBio Octet Red (Bảng 1). Biến thể AL2p được làm tương thích người nhất giữ lại ái lực tương tự như kháng thể khảm bố mẹ AL2p chuột nhắt người (có vùng biến đổi kháng thể của chuột nhắt và vùng Fc của người). Ngoài ra, biến thể đã được làm tương thích người giữ lại khả năng liên kết với TREM2 của người biểu hiện trên tế bào BW, với một số trường hợp có ái lực được cải thiện so với kháng thể bố mẹ (Bảng 1). Hơn nữa, biến thể đã được làm tương thích người giữ lại khả năng gây ra tín hiệu TREM2 ở thử nghiệm truyền tín hiệu NFAT:Luxiferaza khác loài (Bảng 1). Hai biến thể (AL2p-h50 và AL2p-h77) được chọn để dịch chuyển vào giai đoạn trưởng thành ái lực vì chúng giữ lại cả ái lực lẫn chức năng của kháng thể bố mẹ, trong khi chỉ có rất ít thay đổi từ dòng mầm của người cho biết tính sinh miễn dịch thấp.

Bảng 1: Xác định đặc điểm phiên bản được làm tương thích với người của kháng thể kháng TREM2 AL2p

Kháng thể	**K_D Fab TREM2-Fc của người (M) Đơn trị**	**TREM2/DAP12 BWZ (FOB) của người liên kết tế bào**	**Hoạt hóa luxiferaza tan ở nồng độ 10µg/ml lần so với đối chứng**
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

Kháng thể	K_D Fab TREM2-Fc của người (M) Đơn trị	TREM2/DAP12 BWZ (FOB) của người liên kết tế bào	Hoạt hóa luxiferaza tan ở nồng độ 10µg/ml lần so với đối chứng
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

Trong Bảng 1, "N.B." dùng để chỉ không có liên kết; và "FOB" dùng để chỉ gấp số lần so với mức cơ sở.

Ví dụ 2: Kháng thể AL2p được làm trưởng thành ái lực thể hiện ái lực được cải thiện cao.

Phương pháp

Sự trưởng thành ái lực của các biến thể AL2p đã được làm tương thích với người AL2p-h50 và AL2p-h77 được thực hiện. Tóm lại, gốc axit amin quan trọng trong chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được gây đột biến chọn lọc và thể đột biến đã cải thiện về mức liên kết được chọn nhờ các vòng sàng lọc bổ sung. Quy trình này cải thiện đồng thời tính đặc hiệu, tính phản ứng chéo của loài, và profin khả năng phát triển, cho phép điều chỉnh chính xác các đặc tính quan trọng đối với cơ chế tác động mong

muốn, tiềm năng trong thử nghiệm sinh học, và lập mô hình tiền lâm sàng. Việc xác định đặc điểm phân phối bao gồm các phép đo ái lực Forte Bio và MSD, liên kết tế bào và một số thử nghiệm khả năng phát triển. Sau vòng trưởng thành ái lực thứ nhất, kháng thể với ái lực tăng cũng có tính phản ứng đa đặc hiệu tăng (PSR), được sử dụng để xác định sự liên kết không đặc hiệu của kháng thể. Do đó, vòng trưởng thành ái lực thứ hai được thực hiện để cải thiện ái lực mà không làm tăng PSR.

Ái lực của kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực được xác định bằng đo K_D của chúng, cũng như hằng số tốc độ kết hợp hoặc phân ly bởi ForteBio OctetRed như được mô tả trước đây bởi Estep và đồng tác giả, Mabs 2013: 5(2):270-278. Tóm lại, các IgG được tải trực tuyến lên các cảm biến AHQ. Các cảm biến được cân bằng ngoại tuyến trong dung dịch đệm thử nghiệm trong 30 phút và sau đó theo dõi trực tuyến trong 60 giây để thiết lập đường cơ sở. Để đo mức liên kết mong muốn, cảm biến đã tải IgG được tiếp xúc với 100 nM kháng nguyên (thể dung hợp Fc TREM2 của người hoặc khỉ đuôi dài cynomolgus bằng cách sử dụng toàn bộ TREM2 ECD; chỉ một nhánh Fc được dung hợp với TREM2) trong 3 phút, sau đó chúng được chuyển vào dung dịch đệm thử nghiệm trong 3 phút để đo hằng số tốc độ phân ly. Các phép đo liên kết hóa trị một thu được bằng cách tải kháng nguyên của thể dung hợp TREM2 Fc của người lên cảm biến AHQ và tiếp theo là cho tiếp xúc với ~100 nM kháng thể TREM2 Fab. Dữ liệu động học được làm phù hợp bằng cách sử dụng mô hình liên kết 1:1 trong phần mềm phân tích dữ liệu được cung cấp bởi ForteBio. Thử nghiệm được chạy ở nhiệt độ trong phòng (25°C).

Để thử nghiệm liên kết tế bào của kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực, cả tế bào tua có nguồn gốc bạch cầu đơn nhân sơ cấp của người lẫn tế bào biểu hiện TREM2 tái tổ hợp của người được sử dụng. Đối với tế bào biểu hiện TREM2 tái tổ hợp của người, tế bào BW5147.G.1.4 (ATCC® TIB48™) và HEK293T biểu hiện ổn định TREM2 của người cùng với Dap12 bằng cách sử dụng sự gây nhiễm virut được thiết lập. Đối với tế bào tua có nguồn gốc bạch cầu đơn nhân sơ cấp, bạch cầu đơn nhân của người được phân lập từ máu toàn phần bằng cách sử dụng hỗn hợp giàu bạch cầu đơn nhân RosetteSep Human (Stemcell technologies) và ly tâm Ficoll theo mỗi quy trình của nhà sản xuất. Sau khi ly giải tế bào hồng cầu bằng dung dịch đệm ly giải ACK, bạch cầu đơn nhân được tạo lại huyền phù trong môi trường hoàn chỉnh (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamin, HEPES, axit amin không thiết yếu, natri pyruvat) với 100 ng/ml GM-CSF của người (hu-GMCSF) và IL-4 (hu-IL-4) của người để biệt hóa tế bào tua trong 6 ngày.

Tế bào được thu hoạch bằng trypsin hóa (Hek293T) hoặc cạo (tế bào BW và tế bào tua), rửa trong PBS, đếm và dàn trải lên đĩa đáy hình chữ U 96 giếng ở mật độ $1x10^5$ tế bào/giếng. Các đĩa này được quay ở tốc độ 1.400 vòng/phút trong 3 phút và kháng thể TREM2 sơ cấp hoặc kháng thể đối chứng được bổ sung trong dung dịch đệm FACS (PBS + 2% FBS) và ủ trên đá trong một giờ. Sau đó, tế bào được ly tâm như trên đây và rửa ba lần bằng dung dịch đệm FACS. Sau đó, tế bào được ủ bằng kháng thể thứ cấp được liên hợp với PE kháng người (BD Biosciences) trong dung dịch đệm FACS trong 30 phút trên đá. Tế bào được rửa lại ba lần bằng dung dịch đệm FACS và được phân tích trên BD FACS Canto hoặc thiết bị đếm tế bào theo dòng chảy Intellicyt. Mức liên kết được đo dưới dạng mật độ huỳnh quang trung bình trong kênh APC.

Kết quả

Hai vòng trưởng thành ái lực được thực hiện trên các biến thể AL2p AL2p-h50 và AL2p-h77. Tổng cộng, 57 dòng vô tính trưởng thành ái lực được chọn từ dòng AL2p-h50 và 4 dòng vô tính từ dòng AL2p-h77. Trình tự HVR của vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được thể hiện trong các Bảng 2A đến 2C. Trình tự HVR của vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được thể hiện trong các Bảng 3A đến 3C. Vùng khung của chuỗi nặng của kháng thể được thể hiện trong các Bảng 4A đến 4D. Vùng khung của chuỗi nhẹ của kháng thể được thể hiện trong các Bảng 5A đến 5D. Trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể được thể hiện trong Bảng 6A. Trình tự chuỗi nặng của kháng thể biến thể AL2p được thể hiện trong Bảng 6B. Trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể được thể hiện trong Bảng 7A. Trình tự chuỗi nhẹ của kháng thể biến thể AL2p được thể hiện trong Bảng 7B.

Bảng 2A: Trình tự HVR H1 chuỗi nặng của kháng thể kháng TREM2

Ab	**HVR H1**	**SEQ ID NO:**
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-33, AL2p-h77, và AL2p-36	YAFSSSWMN	124
AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-37, AL2p-58, AL2p-60, AL2p-61, và AL2p-62	YAFSSQWMN	132
AL2p-10, AL2p-11, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, và AL2p-49	YAFSSDWMN	136
AL2p-7 và AL2p-8	YAFSLSWMN	157
AL2p-9	YAFSRSWMN	158
AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16,	YAFSSHWMN	159

Ab	HVR H1	SEQ ID NO:
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, và AL2p-59		
AL2p-32	YAFSSEWMN	160
AL2p-35	YAFWSSWMN	161
Công thức I	$YAFX_1X_2X_3WMN$ X_1 là S hoặc W X_2 là S, L, hoặc R X_3 là S, D, H, Q, hoặc E	121

Bảng 2B: Trình tự HVR H2 chuỗi nặng của kháng thể kháng TREM2

Ab	HVR H2	SEQ IDNO:
AL2p-h50, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-29, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, và AL2p-35	RIYPGDGDTNYAQKFQG	125
AL2p-31 và AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQG	133
AL2p-37 và AL2p-58	RIYPGGGDTNYAGKFQG	135
AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49	RIYPGEGDTNYARKFHG	137
AL2p-45, AL2p-46, và AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQG	141
AL2p-62	RIYPGEGDTNYAGKFQG	143
AL2p-2 và AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	162
AL2p-3	RIYPGEGDTNYAQKFQG	163
AL2p-4 và AL2p-27	RIYPGQGDTNYAQKFQG	164
AL2p-7 và AL2p-16	RIYPGDGDTNYAQKFRG	165
AL2p-8, AL2p-11, AL2p-19, AL2p-20, và AL2p-36	RIYPGDGDTNYARKFQG	166
AL2p-12	RIYPGDGDTNYAHKFQG	167
AL2p-13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	168
AL2p-17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	169
AL2p-18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	170

Ab	HVR H2	SEQ IDNO:
AL2p-21 và AL2p-30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	171
AL2p-22	RIYPGDGDTNYAYKFQG	172
AL2p-23	RIYPGDGQTNYAQKRQG	173
AL2p-25, AL2p-38, AL2p-39, và AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	174
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	175
AL2p-28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	176
AL2p-41 và AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	177
AL2p-43 và AL2p-44	RIYPGGGDTNYARKFRG	178
AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, và AL2p-57	RIYPGEGDTNYAQKFHG	179
AL2p-59	RIYPGEGQTNYAQKRQG	180
Công thức II	RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X$_5$G X_1 là D, G, E, Q, hoặc V X_2 là D hoặc Q X_3 là Q, R, H, W, Y, hoặc G X_4 là F, R, hoặc W X_5 là Q, R, K, hoặc H	122

Bảng 2C: Trình tự HVR H3 chuỗi nặng của kháng thể kháng TREM2

Ab	HVR H3	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-37, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, và AL2p-62	ARLLRNQPGESYAMDY	126
AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, và	ARLLRNKPGESYAMDY	138

Ab	HVR H3	SEQ ID NO:
AL2p-57		
AL2p-8 và AL2p-18	ARLLRNQPGSSYAMDY	181
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-36, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, và AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY	182
AL2p-35	ARLLRNQPGESYAHDY	183
Công thức III	ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3 DY X_1 là Q hoặc K X_2 là E, S, hoặc A X_3 là M hoặc H	123

Bảng 3A: Trình tự HVR L1 chuỗi nhẹ của kháng thể kháng TREM2

Ab	HVR L1	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, và AL2p-37	RSSQSLVHSNGYTYLH	130
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, và AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH	139
AL2p-61 và AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH	142
AL2p-5, AL2p-58, và AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH	144
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH	184
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, và AL2p-26	RSSQSLIHSNGYTYLH	185
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-28, và AL2p-33	RTSQSLVHSNGYTYLH	186
AL2p-11, AL2p-14, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-22, AL2p-24, AL2p-27, và AL2p-29	RSSRSLVHSNGYTYLH	187
AL2p-15, AL2p-21, và AL2p-30	RSSSSLVHSNGYTYLH	188
AL2p-38 và AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH	189
AL2p-39 và AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH	190
AL2p-40, AL2p-42, và AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH	191
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-57, và AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH	192
Công thức IV	RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYL	127

Ab	HVR L1	SEQ ID NO:
	H X_1 là S hoặc T X_2 là Q, R, hoặc S X_3 là V hoặc I X_4 là G, R, W, Q, hoặc A	

Bảng 3B: Trình tự HVR L2 chuỗi nhẹ của kháng thể kháng TREM2

Ab	HVR L2	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-14, AL2p-24, AL2p-29, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, và 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, và 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, và AL2p-59	KVSNRVS	140
AL2p-15, AL2p-21, và AL2p-30	KVSNRKS	193
Công thức V	KVSNRX_1S X_1 là F, R, V, hoặc K	128

Bảng 3C: Trình tự HVR L3 chuỗi nhẹ của kháng thể kháng TREM2

Ab	HVR L3	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32,	SQSTRVPYT	129

Ab	HVR L3	SEQ ID NO:
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, và AL2p-62		

Bảng 4A: Trình tự khung chuỗi nặng 1 của kháng thể kháng TREM2

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

Bảng 4B: Trình tự khung chuỗi nặng 2 của kháng thể kháng TREM2

Ab	VH FR2	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28,	WVRQAPGQGLEWMG	12

Ab	VH FR2	SEQ ID NO:
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, và AL2p-61		
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, và AL2p-62	WVRQAPGQRLEWIG	13

Bảng 4C: Trình tự khung chuỗi nặng 3 của kháng thể kháng TREM2

Ab	VH FR3	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, và AL2p-61	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	14
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, và AL2p-62	RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	15

Bảng 4D: Trình tự khung chuỗi nặng 4 của kháng thể kháng TREM2

Ab	VH FR4	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17,	WGQGTLVTVSS	16

Ab	VH FR4	SEQ ID NO:
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, và AL2p-62		

Bảng 5A: Trình tự khung chuỗi nhẹ 1 của kháng thể kháng TREM2

Ab	VL FR1	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-11, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, và AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQ PASISC	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, và AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQ PASISC	18
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPG QPASISC	19
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, và AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLG ERATINC	20

Bảng 5B: Trình tự khung chuỗi nhẹ 2 của kháng thể kháng TREM2

Ab	VL FR2	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10,	WYLQKPGQSPQL LIY	21

Ab	VL FR2	SEQ ID NO:
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, và AL2p-61		
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, và AL2p-62	WYQQKPGQSPKL LIY	22

Bảng 5C: Trình tự khung chuỗi nhẹ 3 của kháng thể kháng TREM2

Ab	VL FR3	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, và AL2p-61	GVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYC	23
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, và AL2p-62	GVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYC	24

Bảng 5D: Trình tự khung chuỗi nhẹ 4 của kháng thể kháng TREM2

Ab	VL FR4	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, và AL2p-61	FGQGTKLEIK	25
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, và AL2p-62	FGGGTKVEIK	26

Bảng 6A: Trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể kháng TREM2

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-5, và AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	27
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	28
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	29
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	30
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSW	31

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKF RGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	32
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSRS WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	33
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	34
AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	35
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAH KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	36
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	37
AL2p-14 và AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	38
AL2p-16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	39
AL2p-17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH	40

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KRQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KWQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	41
AL2p-19 và AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	42
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAW KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	43
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAY KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	44
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGQTNYAQ KRQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	45
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	46
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQ KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	47
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQ KRQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	48
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH	49

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGVGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	50
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	51
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAW KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	52
AL2p-31, AL2p-60, và AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	53
AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSEW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	54
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	55
AL2p-h77, AL2p-h26, và AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKF QGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	56
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFWSS WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKF QGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAHDYWGQGTLVTVSS	57
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS	58

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYARKF QGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-37 và AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKF QGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	59
AL2p-38, AL2p-39, và AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQ KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	60
AL2p-41 và AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQK FRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	61
AL2p-43 và AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARK FRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	62
AL2p-45 và AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	63
AL2p-47 và AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARK FHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	64
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKF HGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	65
AL2p-50 và AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQK FHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	66
AL2p-52 và	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW	67

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-53	MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKF HGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQK FHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	68
AL2p-55, AL2p-56, và AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKF HGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	69
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARK FQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	70
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGEGDTNYAGKF QGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	71
AL2p-h19 và AL2p-h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKF QGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	72
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	73
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQK FQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	74
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	75
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVVKPGASLKISCKASGYAFSSSW	76

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQ GRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARL LRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFR VRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	77
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEF RVRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	78
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQK FQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	79
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQK FQGRATMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	80
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQ KFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	81
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFR VRATLTADTSTTTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	82
AL2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRATLTADTSTTTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	83
AL2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	84
AL2p-h36	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSW	85

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
	MNWVRQAPGKGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRATISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p-h42 và AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQRLEWMGRIYPGDGDTNYAQK FQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	86
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFR VRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	87
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSW MNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQ GRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	88
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGE FRVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	89
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSS WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKF QGRATITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	90
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGQTNYAQK RQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	91

Bảng 6B: Trình tự chuỗi nặng của kháng thể kháng TREM2

Ab	HC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAG KFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	198

Ab	HC	SEQ ID NO:
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAG KFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	199
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAG KFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ	200

Ab	HC	SEQ ID NO:
	VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSL SPGK	
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAG KFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSL SPG	201
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAR KFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	202
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAR	203

Ab	HC	SEQ ID NO:
	KFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAR KFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSL SPGK	204
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSD WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAR KFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL	205

Ab	HC	SEQ ID NO:
	MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSL SPG	
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAR KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	206
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQ WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAR KFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL	207

Ab	HC	SEQ ID NO:
	SPG	
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQ KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	208
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQ KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	209
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAR KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP	210

Ab	HC	SEQ ID NO:
	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAR KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	211
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQ KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ	212

Ab	HC	SEQ ID NO:
	VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSH WMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQ KFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	213

Bảng 7A: Trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể kháng TREM2

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, và AL2p-h47	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	92
AL2p-5	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN RYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQST RVPYTFGQGTKLEIK	93
AL2p-6	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN WYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	94

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, và AL2p-26	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	95
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, và AL2p-28	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	96
AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, và AL2p-32	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	97
AL2p-11, AL2p-17, và AL2p-19	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	98
AL2p-14, AL2p-24, và AL2p-29	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	99
AL2p-15, AL2p-21, và AL2p-30	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRKSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	100
AL2p-22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	101
AL2p-27	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	102
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHS NGYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STRVPYTFGQGTKLEIK	103

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, và AL2p-h76	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHS NGYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQS TRVPYTFGGGTKVEIK	104
AL2p-38 và AL2p-43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSN RYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	105
AL2p-39 và AL2p-41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSN QYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	106
AL2p-40, AL2p-42, và AL2p-44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSN RYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	107
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, và AL2p-56	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSN AYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	108
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, và AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSN QYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	109
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN QYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	110
AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHS NQYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCSQS TRVPYTFGGGTKVEIK	111
AL2p-58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHS NRYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQ STRVPYTFGQGTKLEIK	112

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN RYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	113
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	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	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQST RVPYTFGQGTKLEIK	115
AL2p-h59	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSN GYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGGGTKVEIK	116
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHS NGYTYLHWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSQST RVPYTFGGGTKVEIK	117
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSN QYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQS TRVPYTFGQGTKLEIK	118

Bảng 7B: Trình tự chuỗi nhẹ của kháng thể kháng TREM2

Ab	LC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1, và	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVH	214

Ab	LC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1 PSEG	SNRYTYLHWYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	
AL2p-47 huIgG1, và AL2p-47 huIgG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVH SNAYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	215
AL2p-61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVH SNQYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	216
AL2p-41 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHS NQYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC SQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	217
AL2p-40 huIgG1, và AL2p-44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVH SNRYTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRRS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY CSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK	218

Ab	LC	SEQ ID NO:
	VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	

Dòng vô tính được thử nghiệm về ái lực bằng cách sử dụng OctetRed và quan sát được mức tăng mạnh ái lực đơn trị (Bảng 8). Ngoài ra, dòng vô tính được thử nghiệm để liên kết với TREM2 của khỉ đuôi dài Cynomolgus và tất cả dòng vô tính có khả năng liên kết đơn trị (Bảng 8). Dòng vô tính được thử nghiệm để liên kết với tế bào BW biểu hiện TREM2 của người và cũng quan sát được ái lực cải thiện trong thiết lập này (Bảng 8). Ngoài ra, kháng thể cho thấy mức liên kết tăng với tế bào tua sơ cấp của người biểu hiện TREM2 nội sinh của người (Bảng 8).

Kháng thể AL2p bố mẹ chứa hai gốc được đưa vào bước khử amit, DG trong VH-CDR2 và NG trong VL-CDR1. Khi thử nghiệm kháng thể biến thể AL2p trưởng thành ái lực, năm dòng vô tính với các thay thế axit amin ở các vị trí này được tạo ra: AL2p-2 (DG thành GG), AL2p-3 (DG thành EG), AL2p-4 (DG thành QG), AL2p-5 (NG thành NR), AL2p-6 (NG thành NW). Đã khẳng định được các biến thể này giữ lại ái lực giống như kháng thể AL2p-h50 bố mẹ (Bảng 8). Ngoài ra, các biến thể AL2p-38 đến AL2p-57 đã bao gồm các thay thế axit amin ở các vị trí này, là DG thành GG hoặc EG trong VH-CDR2 cùng với NG thành NR hoặc NQ hoặc NA trong VL-CDR1. Các dòng vô tính cho thấy ái lực và chức năng được cải thiện so với dòng vô tính bố mẹ, gợi ý rằng sự kết hợp của các thay thế axit amin ở các vị trí này không ảnh hưởng đến chức năng.

Bảng 8: Tóm tắt về các thử nghiệm liên kết của các kháng thể biến thể AL2p

Kháng thể	**ForteBio Fab K_D huTREM2-Fc (M) đơn trị**	**ForteBio IgG K_D huTREM2-Fc (M) ái lực**	**ForteBio Fab K_D cyno TREM2-Fc (M) đơn trị**	**K_D huT2 BW liên kết tế bào (nM)**	**MFI liên kết với huDC**
AL2p-h50	1,12E-07	1,19E-09	7,70E-06	3,7	26
AL2p-h77	1,02E-07	1,17E-09	1,84E-07	3,9	162
AL2p-2	6,33E-08	8,37E-10	1,40E-06	2,2	
AL2p-3	1,00E-07	1,19E-09	4,58E-06	2,3	

Kháng thể	ForteBio Fab K_D huTREM2-Fc (M) đơn trị	ForteBio IgG K_D huTREM2-Fc (M) ái lực	ForteBio Fab K_D cyno TREM2-Fc (M) đơn trị	K_D huT2 BW liên kết tế bào (nM)	MFI liên kết với huDC
AL2p-4	1,32E-07	8,17E-10	P.F.	2,1	
AL2p-5	9,92E-08	1,00E-09	4,63E-06	2,0	
AL2p-6	2,59E-07	1,06E-09	1,15E-06	4,2	
AL2p-7	8,38E-09	4,27E-10	8,95E-09	1,6	
AL2p-8	4,01E-09	3,00E-10	3,10E-09	1,2	310
AL2p-9	6,44E-09	3,49E-10	5,63E-09	1,1	322
AL2p-10	1,85E-08	8,35E-10	2,77E-08	3,1	
AL2p-11	9,83E-09	5,36E-10	1,02E-08	2,4	
AL2p-12	5,86E-09	5,14E-10	5,25E-09	1,8	
AL2p-13	4,80E-09	3,40E-10	4,93E-09	1,5	
AL2p-14	4,74E-09	3,15E-10	4,66E-09	2,1	
AL2p-15	8,85E-09	5,38E-10	8,76E-09	2,2	262
AL2p-16	1,83E-09	2,22E-10	1,36E-09	1,2	327
AL2p-17	4,83E-09	2,55E-10	4,62E-09	1,4	
AL2p-18	3,17E-09	2,29E-10	2,73E-09	1,3	
AL2p-19	4,02E-09	3,03E-10	4,01E-09	1,4	
AL2p-20	4,73E-09	3,50E-10	4,72E-09	1,2	
AL2p-21	4,15E-09	3,99E-10	3,84E-09	1,5	
AL2p-22	1,58E-09	2,19E-10	1,28E-09	1,5	
AL2p-23	4,35E-09	3,34E-10	4,16E-09	1,2	
AL2p-24	2,10E-09	2,33E-10	1,63E-09	1,7	
AL2p-25	2,34E-09	2,20E-10	1,76E-09	1,7	
AL2p-26	3,15E-09	2,01E-10	2,69E-09	1,1	296
AL2p-27	1,99E-09	2,74E-10	1,82E-09	1,5	
AL2p-28	7,60E-09	4,17E-10	7,91E-09	2,2	
AL2p-29	6,38E-09	4,03E-10	6,47E-09	1,3	
AL2p-30	6,50E-09	3,77E-10	5,66E-09	1,2	
AL2p-31	4,03E-09	3,17E-10	3,44E-09	1,0	288
AL2p-32	3,60E-08	1,12E-09	3,48E-08	2,8	
AL2p-33	1,03E-08	8,89E-10	8,84E-10	4,5	
AL2p-35	2,84E-08	1,85E-09	2,46E-08	3,6	130
AL2p-36	1,21E-08	4,95E-10	7,38E-09	1,7	240

Kháng thể	ForteBio Fab K_D huTREM2-Fc (M) đơn trị	ForteBio IgG K_D huTREM2-Fc (M) ái lực	ForteBio Fab K_D cyno TREM2-Fc (M) đơn trị	K_D huT2 BW liên kết tế bào (nM)	MFI liên kết với huDC
AL2p-37	2,38E-08	7,79E-10	1,61E-08	2,9	194
AL2p-38	6,23E-10		3,70E-10	4,79	499
AL2p-39	6,31E-10		3,46E-10	1,53	590
AL2p-40	6,02E-10		3,70E-10	2,27	547
AL2p-41	7,24E-10		3,52E-10	1,31	534
AL2p-42	8,29E-10		3,12E-10	1,91	662
AL2p-43	4,93E-10		3,60E-10	5,01	1035
AL2p-44	4,10E-10		2,71E-10	4,18	1467
AL2p-45	1,78E-08		2,09E-08	1,54	318
AL2p-46	1,30E-08		1,61E-08	1,33	187
AL2p-47	1,48E-08		1,63E-08	1,09	372
AL2p-48	1,12E-08		1,49E-08	1,40	408
AL2p-49	1,16E-08		1,41E-08	1,15	413
AL2p-50	2,39E-08		3,61E-08	1,80	235
AL2p-51	2,12E-08		2,72E-08	1,92	195
AL2p-52	2,70E-08		2,80E-08	2,42	224
AL2p-53	2,11E-08		3,13E-08	1,72	159
AL2p-54	1,39E-08		1,68E-08	2,30	235
AL2p-55	1,85E-08		2,26E-08	2,05	141
AL2p-56	1,87E-08		1,88E-08	2,01	155
AL2p-57	1,78E-08		1,76E-08	1,83	152
AL2p-59	3,85E-09		3,95E-09		
AL2p-61	3,73E-06		3,84E-09		
AL2p-62	2,11E-08		1,94E-08		
AL2p-58	1,33E-08		1,24E-08	0,51	

Trong Bảng 8, các thử nghiệm đối với các dòng vô tính AL2p-2 đến AL2p-37 được thực hiện tách biệt với các thử nghiệm xác định đặc điểm AL2p-38 đến AL2p-57. Việc liên kết với tế bào tua của người (DC) được thực hiện trên các thể cho khác nhau đối với hai nhóm kháng thể này và do có thể cho lớn đối với mức biến thiên của thể cho trong sự biểu hiện TREM2, các giá trị MFI không thể so sánh được trực tiếp qua các thể cho. P.F.= mức phù hợp thấp; MFI= mật độ huỳnh quang trung bình.

Ví dụ 3: Kháng thể AL2p được trưởng thành ái lực có chức năng được cải thiện cao.

Phương pháp

Khả năng hoạt hóa gen phụ thuộc TREM2 của người của kháng thể kháng TREM2 có chiều dài đầy đủ liên kết vào đĩa được đánh giá bằng cách sử dụng gen chỉ thị luxiferaza dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu NFAT (yếu tố nhân của tế bào T đã được hoạt hóa). Dòng tế bào BW5147.G.1.4, có nguồn gốc từ lympho bào T u lympho tuyến ức của chuột nhắt, được gây nhiễm bằng protein dung hợp TREM2/Dap12 của người, và bằng virut Cignal Lenti NFAT-Luxiferaza (Qiagen). Để thử nghiệm kháng thể, kháng thể kháng TREM2 liên kết vào đĩa và kháng thể đối chứng isotyp được hòa tan trong PBS, dàn trải lên đĩa nuôi cấy mô ở nồng độ là 10 µg/ml và ủ qua đêm ở 4°C để cho phép kháng thể hấp thụ vào đĩa này. Sau khi rửa các đĩa, tế bào được dàn trải lên kháng thể đã liên kết vào đĩa và ủ trong 4 đến 6 giờ ở 37°C. Để thử nghiệm kháng thể trong dung dịch, chúng được bổ sung vào các đĩa nuôi cấy cùng với tế bào và ủ trong 4 đến 6 giờ ở 37°C. Hoạt tính luxiferaza được đo bằng cách bổ sung chất phản ứng OneGlo (Promega) vào mỗi giếng và ủ trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng trên thiết bị lắc đĩa. Tín hiệu luxiferaza được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa BioTek.

Khả năng thay đổi hoạt tính của phối tử tự nhiên của TREM2 của người của kháng thể có chiều dài đầy đủ kháng TREM2 hòa tan cũng được đánh giá bằng cách sử dụng gen chỉ thị luxiferaza. Tế bào được ủ trong 4 đến 6 giờ, cùng với kháng thể kháng TREM2 hòa tan và kháng thể đối chứng isotyp, trên đĩa được phủ sơ bộ bằng phosphatidylserin (lipit được hoà tan và chuẩn độ trong metanol, bổ sung vào đĩa và metanol được để bay hơi qua đêm). Tế bào được ly giải và hoạt tính luxiferaza được đo bằng cách bổ sung chất phản ứng OneGlo (Promega) vào mỗi giếng và ủ trong 3 phút ở nhiệt độ trong phòng trên thiết bị lắc đĩa. Tín hiệu luxiferaza được đo bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa BioTek.

Để đánh giá khả năng sống sót của tế bào tua của người và đại thực bào, bạch cầu đơn nhân của người được phân lập từ máu toàn phần bằng cách sử dụng hỗn hợp giàu bạch cầu đơn nhân của người RosetteSep (công nghệ Stemcell) và ly tâm Ficoll theo quy trình của nhà sản xuất. Sau khi ly giải tế bào hồng cầu bằng dung dịch đệm ly giải ACK, bạch cầu đơn nhân được tái tạo huyền phù trong môi trường hoàn chỉnh (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamin, HEPES, axit amin không thiết yếu, natri pyruvat) với 100 ng/ml GM-CSF của người (hu-GMCSF) và IL-4 của người (hu-IL-4) để biệt hóa tế bào tua trong 6 ngày. Đại thực bào được biệt hóa trong 5-6 ngày trong

môi trường hoàn chỉnh (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamin, HEPES, axit amin không thiết yếu, natri pyruvat) với 100 ng/ml hu-MCSF của người.

Kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể đối chứng được bổ sung vào đĩa 96 giếng và để ở 4°C qua đêm. Ngày tiếp theo, đĩa này được rửa hai lần bằng PBS. Tế bào được dàn trải ở mật độ 25.000 tế bào/giếng và được nuôi cấy trong 2 ngày. Sau đó, tế bào được định lượng bằng cách sử dụng kit định lượng khả năng sống sót của tế bào CellTiter-Glo Luminescent (Promega) theo quy trình của nhà sản xuất và sự phát quang được xác định là giá trị đo khả năng sống sót của tế bào.

Kết quả

Để thử nghiệm liệu ái lực tăng có tương quan với chức năng tăng cường hay không, kháng thể kháng TREM2 đã trưởng thành ái lực được thử nghiệm trước tiên về khả năng của chúng trong việc khởi động sự truyền tín hiệu TREM2 khi bổ sung chất hòa tan hoặc đĩa liên kết với tế bào BW biểu hiện TREM2/Dap12 của người và gen chỉ thị NFAT:luxiferaza. Kháng thể AL2p bố mẹ có thể gom và hoạt hóa việc truyền tín hiệu TREM2 khi được bổ sung trong dung dịch hòa tan vào tế bào hoặc khi liên kết với đĩa. Cùng với sự gia tăng ái lực của chúng, các kháng thể biến thể trưởng thành ái lực AL2p thể hiện khả năng tăng cường trong việc gom và hoạt hóa TREM2, cả ở dạng liên kết đĩa và dạng hòa tan (Bảng 9A). Đặc biệt, ở dạng liên kết với đĩa, kháng thể trưởng thành ái lực làm tăng mạnh việc truyền tín hiệu NFAT:Luxiferaza so với dòng bố mẹ đã được làm tương thích với người (Bảng 9A).

FIG. 3A và FIG. 3B thể hiện kết quả phân tích chức năng của kháng thể trưởng thành ái lực AL2p AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-62, AL2p-47, và kháng thể IgG đối chứng isotyp. Như trong Bảng 10A, kháng thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để gây ra sự truyền tín hiệu TREM2 trong tế bào BW biểu hiện NFAT:luxiferaza, bổ sung ở dạng hòa tan hoặc dạng liên kết với đĩa. Kháng thể AL2p-58 là kháng thể trưởng thành ái lực có nguồn gốc từ dòng vô tính AL2p-62, nhưng bao gồm vùng khung của chuỗi nhẹ từ hai dòng mầm khác nhau (tức là, dòng vô tính kháng thể kháng TREM2 bố mẹ đã được làm tương thích với người). Đặc biệt, kháng thể AL2p-58 có vùng khung của chuỗi nhẹ 1 và 2 (FR1 và FR2) từ dòng mầm AL2p-h77 và có vùng khung của chuỗi nhẹ 3 và 4 (FR3 và FR4) từ dòng mầm AL2p-h50. Ngược lại, cả bốn vùng khung của chuỗi nhẹ của kháng thể AL2p-62 đều từ dòng mầm AL2p-h77. Kết quả cho thấy rằng kháng thể AL2p-58 có hoạt tính gây ra việc truyền tín hiệu TREM2 tốt bất ngờ, đặc biệt là so với kháng thể AL2p-62, mặc dù cả

hai kháng thể đều có cùng CDR biến đổi, ngoại trừ CDR-H2 và CDR-L1 (FIG. 3A và FIG. 3B). Tuy nhiên, sự khác biệt với trình tự CDR-H2 và CDR-L1 của AL2p-58 và AL2p-62 là do các bản sửa lỗi (hotfix) khác nhau, không cho thấy có ảnh hưởng tích cực hoặc tiêu cực đến ái lực hoặc chức năng của kháng thể (Bảng 9A). Kết quả này cũng chỉ ra rằng trong khi AL2p-58 có cùng trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng với AL2p-37, AL2p-58 cho thấy sự cải thiện cao bất ngờ về các đặc tính chức năng so với AL2-p37.

Kết quả trong Bảng 10A cũng chỉ ra rằng AL2p-47 cho thấy các đặc tính chức năng tốt hơn đáng ngạc nhiên, cũng như có ái lực cao hơn với TREM2 được biểu hiện bởi tế bào, so với các kháng thể AL2p-45, AL2p-55 và AL2p-56, tất cả đều có chung miền biến đổi chuỗi nhẹ giống nhau và trình tự miền biến chuỗi nặng rất tương tự. Cụ thể, sự khác biệt duy nhất về trình tự giữa AL2p-47 và AL2p-45 là ở HVR-H2, trong đó AL2p-47 có H ở vị trí thứ 16 và AL2p-45 có Q (Bảng 2B). Sự khác biệt về trình tự giữa AL2-47 và AL2p-55 và AL2p-56 là sự khác biệt về một axit amin trong HVR-H1 (Bảng 2A), sự khác biệt một axit amin trong FR1 chuỗi nặng (Bảng 4A), và sự khác biệt một axit amin trong HVR-H2, trong đó AL2p-47 có R ở vị trí thứ 13 và cả AL2p-55 và AL2p-56 đều có Q (Bảng 2B). Trên cơ sở các kết quả này, dường như sự kết hợp của R ở vị trí thứ 13 của trình tự HVR-H2 và H ở vị trí thứ 16 của trình tự ALR-H2 của kháng thể AL2p-47 cho thấy hiệu quả bất ngờ so với một mình R ở vị trí thứ 13 (là trường hợp của AL2-p45) hoặc một mình H ở vị trí thứ 16 (là trường hợp của AL2p-55 và AL2p-56), đặc biệt được cho là AL2p-47 có ái lực tương tự với protein TREM2 của người như AL2p-45, AL2p-55 và AL2p-56.

FIG. 3C thể hiện khả năng của các biến thể kháng thể trưởng thành ái lực liên kết với đĩa trong việc cảm ứng sự truyền tín hiệu TREM2 như được đo bằng thử nghiệm gen chỉ thị NFAT:Luxiferaza. Kết quả này cho thấy sự gia tăng mạnh mẽ (gấp 4 lần) về hiệu quả của kháng thể trưởng thành ái lực so với kháng thể AL2p bố mẹ được làm tương thích với người (h50 hoặc h77) hoặc kháng thể IgG1 bố mẹ của chuột nhắt (AL2p).

TREM2 được thấy là có ảnh hưởng đến sự sống sót của các đại thực bào và vi thần kinh đệm sơ cấp của chuột *in vitro*, với các tế bào đã được làm bất hoạt gen TREM2 cho thấy khả năng sống sót giảm (Wang và đồng tác giả., Cell 2015, 160 (6): 1061-1071). Để xác minh chức năng của các kháng thể biến thể AL2p trong các tế bào sơ cấp, các đại thực bào có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân hoặc tế bào tua được kích thích bằng các kháng thể biến thể AL2p gắn với đĩa và khả năng sống của các tế bào

được đo 2 ngày sau đó. Đã phát hiện ra rằng kháng thể bố mẹ AL2p liên kết với đĩa làm tăng khả năng sống sót theo cách phụ thuộc liều. So với dòng vô tính bố mẹ, các kháng thể biến thể AL2p trưởng thành ái lực làm tăng khả năng sống sót hơn nữa (các Bảng 9A và 10A).

Các dòng vô tính AL2p-23, AL2p-31 và AL2p-37 được tạo ra ở tế bào CHO chứa các biến thể sau: DG thành EG và NG thành NQ. Các dòng vô tính này giữ lại ái lực của dòng vô tính bố mẹ (Bảng 9B).

Bảng 9A: Phân tích chức năng của kháng thể trưởng thành ái lực

Kháng thể	**Hoạt hóa luxiferaza IgG 10nM hòa tan, FOC**	**hoạt hóa luxiferaza IgG 33nM liên kết đĩa, FOC**	**huDC sống sót IgG liên kết đĩa, AUC**
AL2p-h50	1,26	6,83	337353
AL2p-h77	1,47	6,77	380527
AL2p-2	1,70	7,36	461171
AL2p-3	1,29	6,03	363252
AL2p-4	1,45	7,42	495712
AL2p-5	1,27	9,99	709979
AL2p-6	1,20	5,39	546995
AL2p-7	2,35	18,87	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

Kháng thể	Hoạt hóa luxiferaza IgG 10nM hòa tan, FOC	hoạt hóa luxiferaza IgG 33nM liên kết đĩa, FOC	huDC sống sót IgG liên kết đĩa, AUC
AL2p-24	2,12	24,13	n.d.
AL2p-25	2,35	22,28	n.d.
AL2p-26	2,59	25,91	1113000
AL2p-27	2,06	24,39	n.d.
AL2p-28	2,14	9,27	n.d.
AL2p-29	2,17	26,64	1113000
AL2p-30	2,31	15,78	n.d.
AL2p-31	2,83	28,25	1209000
AL2p-32	1,47	4,90	n.d.
AL2p-33	1,72	3,21	n.d.
AL2p-35	2,05	5,15	453094
AL2p-36	2,64	22,70	1143000
AL2p-37	2,16	9,42	679678

Bảng 9A thể hiện phân tích chức năng của nhóm kháng thể trưởng thành ái lực AL2p, so với kháng thể bố mẹ AL2p-h50 và AL2p-h77. Trong Bảng này, n.d.= không được xác định; AUC= vùng dưới đường cong; FOC= số lần so với mẫu đối chứng, trong đó mẫu đối chứng là kháng thể đối chứng isotyp. Dòng vô tính AL2p-2 đến AL2p-6 là các biến thể của kháng thể AL2p-h50 bố mẹ bao gồm các bản sửa lỗi để loại bỏ vị trí khử amit.

Bảng 9B: Thử nghiệm biến thể HVR cho kháng thể kháng TREM2

Kháng thể	Biến thể VH-HVR2	Biến thể VL-HVR1	K_D huT2 BW liên kết tế bào (M)	Hoạt hóa luxiferaza, IgG hòa tan, EC_{50} (M)
AL2p-h50	không	không	3,7E-01	6,31E-08
AL2p-h77	không	không	3,90E-01	2,01E-08
AL2p-2	DG thành GG	không	2,2E-01	2,30E-08
AL2p-3	DG thành EG	không	2,3E-09	5,00E-08
AL2p-4	DG thành QG	không	2,1E-09	6,62E-08
AL2p-5	không	NG thành NR	2,0E-09	3,81E-08
AL2p-6	không	NG thành	4,2E-09	3,86E-08

Kháng thể	Biến thể VH-HVR2	Biến thể VL-HVR1	K_D huT2 BW liên kết tế bào (M)	Hoạt hóa luxiferaza, IgG hòa tan, EC_{50} (M)
		NW		
AL2p-59	DG thành EG	NG thành NQ	1,24E-09	1,12E-08
AL2p-60	GG thành EG	NG thành NQ	1,12E-09	1,03E-08
AL2p-62	DG thành EG	NG thành NQ	2,63E-09	2,51E-08
AL2p-31	DG thành GG	không	1,23E-09	6,92E-09

Trong Bảng 9B, các giá trị trong các ô màu xám thu được trong một thử nghiệm khác với các giá trị khác của cùng một cột.

Bảng 10A: Phân tích chức năng của kháng thể trưởng thành ái lực AL2p bao gồm các thay thế axit amin ở các vị trí dễ bị khử amit

Kháng thể	Thử nghiệm BW Luc, IgG 7,3nM liên kết đĩa, FOC	Thử nghiệm BW Luc, IgG 7,3nM hòa tan, FOC	Khả năng sống sót DC (AUC)	Khả năng sống sót 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

Kháng thể	Thử nghiệm BW Luc, IgG 7,3nM liên kết đĩa, FOC	Thử nghiệm BW Luc, IgG 7,3nM hòa tan, FOC	Khả năng sống sót DC (AUC)	Khả năng sống sót Mac (AUC)
AL2p-53	1,45	2,32	234316	-10245
AL2p-54	1,53	2,17	569761	-7639
AL2p-55	1,49	2,08	630883	-5284
AL2p-56	1,51	2,02	643293	-7621
AL2p-57	1,41	2,03	505964	-3564

Bảng 10A thể hiện phân tích chức năng của kháng thể trưởng thành ái lực AL2p từ vòng trưởng thành ái lực thứ hai. Kháng thể được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc gây ra sự truyền tín hiệu TREM2 trong tế bào BW biểu hiện NFAT:luxiferaza, bổ sung ở dạng hòa tan hoặc dạng liên kết với đĩa, cũng như khả năng của chúng trong việc làm tăng khả năng sống sót của đại thực bào hoặc tế bào tua ở dạng liên kết với đĩa. Trong Bảng 10A, n.d.= không được xác định; AUC= vùng dưới đường cong. DC= tế bào tua sơ cấp của người; Mac= đại thực bào sơ cấp của người; FOC= số lần so với mẫu đối chứng.

Bảng 10B: Phân tích chức năng của các biến thể kháng thể trưởng thành ái lực AL2p

Kháng thể	Hoạt hóa Luxiferaza, IgG hòa tan, EC_{50} (nM)	Hoạt hóa luxiferaza, IgG liên kết với đĩa, EC_{50} (nM)
AL2p	19,3	n.d.
AL2p-31	1,14	10,1
AL2p-47	104	206
AL2p-58	14	36

Bảng 10B và FIG. 4A và FIG. 4B thể hiện kết quả phân tích chức năng của kháng thể AL2p bố mẹ của chuột nhắt, kháng thể trưởng thành ái lực AL2p-31, AL2p-47, AL2p-58, và kháng thể đối chứng. Đối với kháng thể AL2p-31 và AL2p-58, kháng thể được tạo ra bằng cách sử dụng cả hai vùng ổn định IgG của người (huFC) hoặc vùng ổn định IgG của chuột nhắt (msFc). Kháng thể được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc gây ra sự truyền tín hiệu TREM2 trong tế bào BW biểu hiện NFAT:luxiferaza, bổ sung ở dạng hòa tan hoặc dạng liên kết với đĩa, cũng như khả năng của chúng trong việc làm tăng khả năng sống sót của đại thực bào hoặc tế bào tua ở dạng liên kết với đĩa. Trong Bảng 10B, n.d.= không được xác định. Kết quả chỉ ra

rằng kháng thể trưởng thành ái lực có hoạt tính gây ra việc truyền tín hiệu TREM2 tốt hơn và EC_{50} thấp hơn so với kháng thể AL2p bố mẹ của chuột nhắt (Bảng 10B và FIG. 4A và FIG. 4B).

Bảng 10C thể hiện sự so sánh của các đặc điểm kháng thể giữa kháng thể trưởng thành ái lực AL2p-31, AL2p-47, và AL2p-58, và kháng thể AL2p bố mẹ của chuột nhắt.

Bảng 10C: So sánh kháng thể trưởng thành ái lực với kháng thể bố mẹ của loài gặm nhấm

Đặc điểm	**AL2p**	**AL2p-47**	**AL2p-31**	**AL2p-58**
Dòng mầm	Loài chuột	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; VK4-1/VK2D-29
Fab K_D (nM) đối với hTREM2 tái tổ hợp	$1,12 \times 10^{-7}$	$1,27 \times 10^{-8}$	$3,73 \times 10^{-9}$	$1,33 \times 10^{-8}$
Fab k_{on} (M) đối với hTREM2 tái tổ hợp	$1,94 \times 10^{5}$	$2,67 \times 10^{5}$	$3,35 \times 10^{5}$	$3,26 \times 10^{5}$
Fab k_{off} (M) đối với hTREM2 tái tổ hợp	$3,4 \times 10^{-3}$	$3,40 \times 10^{-3}$	$1,26 \times 10^{-3}$	$4,33 \times 10^{-3}$
Liên kết với dòng tế bào biểu hiện hTREM2 K_D (nM)	3,04	1,22	0,56	0,51
IgG liên kết với đĩa trong thử nghiệm gen chỉ thị (EC_{50}, nM)	Thấp	206,3	10,1	36,1
IgG hòa tan trong thử nghiệm gen chỉ thị (EC_{50}, nM)	19	104,7	11,4	14,0
Khả năng sống sót của tế bào tua	- (1)	+ (2)	++ (3)	++ (3)

Ví dụ 4: Phân tích PK/PD của kháng thể AL2p được trưởng thành ái lực

Phương pháp

Chuột nhắt biến đổi gen (Tg) TREM2 của người cũng như mẫu đối chứng cùng lứa kiểu dại (WT) chỉ biểu hiện MurM2 của chuột được sử dụng trong nghiên cứu

PK/PD để thử nghiệm cả thời gian bán rã của các kháng thể biến thể trưởng thành ái lực AL2p khác nhau khi có mặt hoặc không có mặt sự tham gia của đích, cũng như tác dụng của kháng thể AL2p đối với TREM2 hòa tan trong huyết tương của chuột nhắt TREM2 Tg.

Chuột nhắt Tg TREM2 của người được tiêm vào màng bụng vào ngày 0 với 15 mg/kg HEK hoặc CHO tạo ra các biến thể AL2p AL2p-31-HF như WT và PSEG huIgG1, AL2p-23-HF, AL2p-37-HF, AL2 58-HF, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-47, tất cả trong khung huIgG1, cũng như huIgG1 đối chứng (n = 2-3 chuột nhắt/nhóm). Chuột nhắt Tg TREM2 của người được tiêm vào màng bụng vào ngày 0 với 15 mg/kg HEK hoặc CHO tạo ra các biến thể AL2p AL2p-60 như PSEG huIgG1, AL2p-47 như huIgG1, AL2p-58 như huIgG1, cũng như huIgG1 đối chứng (n=2-3 chuột nhắt/nhóm). Máu được thu gom bằng cách chọc tĩnh mạch đuôi vào các thời điểm sau: 4h sau khi tiêm, ngày 1, 3, 6, 10 và 14. Để phân lập huyết tương, máu được thu gom trong các ống đã được heparin hóa và ly tâm ở tốc độ 10.000xg trong 10 phút ở 4°C. Chất nổi trên bề mặt huyết tương được thu gom để lưu trữ ở -80°C.

Mức kháng thể IgG1 của người trong huyết tương được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm MSD thông thường (MesoScale Discovery). Tóm lại, các đĩa nhiều dãy 96 giếng (MesoScale Discovery) được phủ qua đêm ở 4°C với 50µl 1µg/ml mảnh Fab kháng người của dê đặc hiệu đối với IgG (Jackson Immuno Research) ở tốc độ 500 vòng/phút trên máy lắc đĩa. Các đĩa này được rửa ba lần trong 150µl dung dịch đệm rửa (PBS + 0,05% Tween) và được phong bế trong dung dịch đệm liên kết (PBS + 1% BSA) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng ở tốc độ 500 vòng/phút trên máy lắc đĩa. Huyết tương đã được pha loãng trong dung dịch đệm liên kết ở tỷ lệ 1:200 và 1:10.000 và được bổ sung vào các đĩa đã được phong bế và được ủ trong 1 giờ ở 37°C. huIgG1 đối chứng được sử dụng làm chuẩn. Các đĩa này sau đó được rửa ba lần trong 150µl dung dịch đệm rửa và được ủ bằng kháng thể thứ cấp liên hợp với sulfo-tag kháng người của dê (MesoScale Discovery) ở 1µg/ml trong dung dịch đệm liên kết trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này sau đó được rửa ba lần trong 150µl dung dịch đệm rửa và 150µl 1x dung dịch đệm đọc được bổ sung vào từng giếng và các đĩa được tạo ảnh trong thiết bị tạo ảnh Sector (MesoScale Discovery). Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Đối với ELISA TREM2 đặc hiệu của người, kháng thể bắt giữ T2KO8F11 được dàn lên đĩa ở mức 2 µg/ml trong PBS qua đêm ở 4°C (100 µL mỗi giếng trong các đĩa Elisa liên kết cao). Các đĩa này được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 300 µL PBS +

0,05% Triton mỗi giếng. Đối với mẫu chuẩn, 156-10.000 pg/ml TREM2-Fc của người (R&D Systems) được bổ sung vào đĩa, cũng như các mẫu huyết tương pha loãng trong dung dịch đệm liên kết (PBS + 1% BSA). Các đĩa chứa mẫu và mẫu chuẩn được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các đĩa được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 300 µL PBS + 0,05% Triton mỗi giếng. Kháng thể đa dòng TREM2 kháng người của dê đã được biotin hóa (R&D Systems) được bổ sung vào với tỷ lệ pha loãng là 1:2000 trong dung dịch đệm liên kết và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 300 µL PBS + 0,05% Triton mỗi giếng. Streptavidin-HRP (1:200 trong dung dịch đệm liên kết, R&D Systems) được bổ sung vào các đĩa và được ủ trong 20 phút-30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 300 µL PBS + 0,05% Triton mỗi giếng. 100 µL dung dịch cơ chất TMB được bổ sung vào và ủ cho đến khi hiện màu. Phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 50 µL axit sulfuric 2N và đĩa này được đọc trong đầu đọc đĩa Synergy H1 ở 450 và 630nm. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Kết quả

Thời gian bán rã của kháng thể biến thể AL2p được đo ở chuột nhắt Tg TREM2 của người (Bảng 11). Sau khi tiêm kháng thể biến thể AL2p, nồng độ sTREM2 giảm đáng kể xuống còn 65% mức đối chứng và duy trì ở mức thấp trong ít nhất 6 ngày (Bảng 11). Hiện chưa rõ nguyên nhân gây ra sự sụt giảm này. Điều này có thể được gây ra bởi AL2p chặn sự rụng sTREM2 hoặc AL2p gây ra sự nội nhập hóa TREM2 sau khi kết cụm. Và các dữ liệu này cho thấy rằng mức sTREM2 trong huyết tương hoặc CSF có thể được sử dụng làm chỉ số cho sự tham gia của đích ngoại vi hoặc não *in vivo* ở bệnh nhân.

Bảng 11: Các thông số đo *in vivo* trên chuột nhắt Tg TREM2 của người đối với các kháng thể huIgG1 đối chứng và kháng thể biến thể trưởng thành ái lực AL2p

Kháng thể	**Chu kỳ bán rã ước tính (ngày)**	**sTREM2 trong huyết thanh dưới dạng % mức cơ sở vào ngày 6**
HuIgG1 đối chứng	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

Ví dụ 5: Sản xuất và thử nghiệm các biến thể đột biến Fc của kháng thể chủ vận

TREM-2

Vật liệu và Phương pháp

Sản xuất kháng thể đột biến Fc

Các kháng thể đột biến Fc được tạo ra tái tổ hợp thông qua quá trình chuyển nhiễm tạm thời tế bào HEK và tinh chế thông qua bắt giữ ái lực protein-A và sắc ký loại trừ kích cỡ (SEC).

Thử nghiệm gen chỉ thị BWZ

Ngoài các thử nghiệm gen chỉ thị BWZ mô tả trong các Ví dụ 2 và 3, các thử nghiệm gen chỉ thị đối với các đột biến Fc cũng được thực hiện trong cùng môi trường nuôi cấy với các dòng tế bào biểu hiện FcgR khác nhau như THP-1 hoặc Raji. Trong trường hợp này, thử nghiệm đã được cải biến để bao gồm 10^5 mỗi dòng tế bào báo cáo cũng như dòng biểu hiện FcgR, trong cùng một thể tích cuối của môi trường (100 ul mỗi giếng). Hai loại tế bào được đếm trên Vi-CELL XR (Beckman Coulter) và được trộn trong môi trường tế bào báo cáo (DMEM + 10% FBS) ngay trước khi chuyển vào đĩa 96 giếng và bổ sung kháng thể. Thử nghiệm này sau đó được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả trước đây (ủ 6 giờ với kháng thể ở 37°C, sau đó phát hiện luxiferaza bằng chất phản ứng ONE-GLO (Promega) và thiết bị đọc đĩa BioTek).

Thử nghiệm lắng bổ thể (C3b)

Khả năng điều khiển việc lắng bổ thể của các kháng thể kháng TREM2 được đo trên dòng tế bào HEK ổn định biểu hiện quá mức TREM2 và DAP12 của người, cũng như trên các tế bào sơ cấp (DC có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân). Các tế bào biểu hiện TREM2 đã được pha loãng thành $10^{\wedge 5}$ tế bào trong 70 µl trong môi trường (DMEM + 10% FBS đối với HEK, RPMI đối với các DC) và 70 µl tế bào của các tế bào được chia nhỏ vào mỗi giếng trong đĩa đáy tròn 96 giếng (Falcon # 351177). Các tế bào này được bổ sung 10uL 10x kháng thể được pha loãng trong cùng một môi trường. Các tế bào + kháng thể được ủ ở 37°C trong 30 phút, sau đó 20 µL huyết thanh bổ thể của người đã được gom (Innovative Research, IPLA-CSER) được bổ sung vào mỗi giếng làm nguồn bổ thể và các đĩa được ủ thêm 2 giờ ở 37°C. Sau đó, các tế bào được rửa 2 lần bằng dung dịch đệm FACS (PBS + 2% FBS + 1mM EDTA) và 100 µl kháng thể kháng C3b-APC được pha loãng với tỷ lệ 1:50 (Biolegend 846106) được bổ sung vào mỗi giếng và được ủ trên đá trong 30 phút. Các tế bào này sau đó được rửa 2 lần bằng dung dịch đệm FACS và được tái tạo huyền phù trong 50 µL/giếng của dung dịch đệm FACS + 0,25 µL/giếng propidi iodua ((Fischer Scientific, BD 556463 trước

khi phân tích trên thiết bị đếm tế bào theo dòng chảy iQue (IntelliCyt).

Sản xuất chất phản ứng phát hiện thụ thể Fc-gamma

Chất phản ứng phát hiện FcgR của người và chuột nhắt được thiết kế bằng cách dung hợp miền ngoại bào của mỗi FcgR với phần bổ sung đầu tận cùng C của thẻ AVI/His để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tinh chế và biotin hóa đặc hiệu vị trí (Boesch et al, 2014). FcgR AVI-His được tạo ra bằng cách chuyển nhiễm tạm thời các tế bào HEK và tinh chế bằng phương pháp sắc ký ái lực kim loại cố định (IMAC) tiếp theo là bằng sắc ký loại trừ kích cỡ (SEC) để đánh bóng. FcgR đã tinh chế được biotin hóa theo các điều kiện của kit phản ứng khối lớn BirA protein biotin-protein ligaza (Avids). Chất phản ứng FcgR tetrame được điều chế ngay trước khi sử dụng bằng cách trộn 1 ug/mL FcgR với tỷ lệ mol 1/4 của streptavidin-APC (eBioscience 17-4317-82) trong dung dịch đệm FACS và ủ trong 10 phút kết hợp quay.

Thử nghiệm liên kết thụ thể Fc-gamma

Khả năng gắn các thụ thể Fc của kháng thể liên kết kháng nguyên được đo trên dòng tế bào HEK biểu hiện TREM2/DAP12 ổn định. Tóm lại, các tế bào biểu hiện TREM2 được pha loãng đến 100k tế bào trong mỗi 90 µL trong môi trường (DMEM + 10% FBS đối với HEK) và 90uL tế bào được chia vào từng giếng trong đĩa đáy tròn 96 giếng (Falcon). Các tế bào này được bổ sung 10 µl 10x kháng thể kháng thể pha loãng trong cùng một môi trường. Các tế bào + kháng thể được ủ ở 37°C trong 1 giờ để xử lý để opsonin hóa các tế bào đích, sau đó các tế bào này được rửa 2 lần trong dung dịch đệm FACS và 100uL chất phản ứng phát hiện FcgR tetrame của dung dịch đệm FACS được thêm vào mỗi giếng. Các tế bào đã được opsonin hóa được ủ với các tetrame FcgR trong 1 giờ ở 4°C và các tế bào được rửa 2 lần bằng dung dịch đệm FACS và được tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm FACS trước khi phân tích trên thiết bị đếm tế bào theo dòng chảy iQue (IntelliCyt).

Kết quả

Trong ví dụ sau, trình tự FC1 (IgG1 G1m 17,1 của người) được sử dụng làm IgG1 Fc của người và trình tự FC10 được sử dụng làm IgG2 Fc bố mẹ của người cho tất cả các cải biến tiếp theo.

Thể đột biến Fc tự kết cụm tạo ra đáp ứng bổ sung mạnh cũng có thể điều khiển đáp ứng chủ vận bằng cách tạo ra sự kết cụm (ví dụ, bằng cách tạo ra sự multime hóa kháng thể), mà có thể hoạt hóa thụ thể; tuy nhiên, các đột biến như vậy cũng có thể hướng đích hệ bổ thể đến các tế bào rất gần đích mà từ đó hoạt tính có lợi được tạo ra.

Do đó, tổ hợp của các đột biến Fc được thử nghiệm về khả năng giữ lại các tác động có lợi của việc kết cụm (ví dụ, các đột biến tạo hexame) trong khi làm giảm độc tính tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), ví dụ, bằng cách giảm ái lực monome với C1q.

Tổ hợp của E430G với các đột biến Fc (ví dụ, K322A, A330S và P331S), mà có thể làm giảm sự hoạt hóa bổ sung; cũng như với các thể đột biến Fc khác (ví dụ, tổ hợp của L234A, L234F, L235A, L235E và A330L) mà làm giảm liên kết để hoạt hóa thụ thể Fc-gamma (Armor et al, 2003; Idusogie et al, 2001) được thử nghiệm trong trường hợp liên kết kháng thể kháng TREM2.

Thử nghiệm gen chỉ thị BWZ

Bằng cách sử dụng thử nghiệm tế bào báo cáo, khả năng chủ vận của các kháng thể thu được được đánh giá cũng như khả năng điều khiển sự hoạt hóa bổ sung của chúng thông qua các thử nghiệm lắng CDC và C3b. Các biến thể E430G Fc của kháng thể kháng TREM2 tăng cường mạnh mẽ hoạt tính chủ vận, ngay cả khi có mặt đột biến bù để loại bỏ liên kết C1q, như P331S (FIG. 1A). Để dò thêm các kết quả này, khả năng kháng thể kháng TREM2 có thể hoạt hóa TREM2 khi có mặt các loại tế bào mang thụ thể gamma Fc được thử nghiệm. Sự kết cụm phụ thuộc thụ thể Fc-gamma có thể là cơ chế quan trọng cho hoạt tính của các kháng thể *in vivo* này và do đó nên được giữ lại nếu có thể. Trong hệ đồng nuôi cấy với các tế bào THP-1 (ATCC® TIB-202 ™), dòng tế bào ung thư bạch cầu đơn bào biểu hiện một số thụ thể gamma Fc, hoạt tính truyền tín hiệu TREM2 tăng cường được quan sát thấy từ biến thể IgG1 được được làm tương thích với người (FIG. 1B). Việc bổ sung vào đột biến E430G tăng cường hơn nữa hoạt tính này, cho thấy tác dụng bổ sung hoặc hiệp đồng có thể có của hai cơ chế này. Tuy nhiên, việc bổ sung vào các đột biến bù để loại bỏ hoàn toàn liên kết thụ thể Fc, như LALAPS (L234A, L235A, P331S), cũng loại bỏ phần lớn lợi ích của việc sử dụng E430G trong hệ này.

Thử nghiệm lắng bổ thể (C3b)

Thể đột biến E430G có thể gây ra sự gia tăng lắng C3b và CDC mạnh mẽ, so với IgG1 bố mẹ. Sự gia tăng này có thể được cải thiện sau khi bổ sung các thể đột biến bù như LALAPS (FIG. 2A). Các tổ hợp đột biến Fc khác nhau của K322A, A330S và P331S cùng với E430G được thử nghiệm về khả năng duy trì chức năng chủ vận của chúng (bao gồm cả thông qua các cơ chế dựa trên FcgR) trong khi làm giảm sự hoạt hóa bổ thể. Việc kết hợp một mình P31S với E430G (PSEG) là đủ để làm giảm sự hoạt

hóa bổ thể dưới mức gây ra bởi IgG1 bố mẹ trong một biến thể AL2p đã trưởng thành ái lực (FIG. 2B), trong khi K322A và A330S có tác dụng hạn chế ngay cả khi kết hợp với P331S.

Thử nghiệm liên kết thụ thể Fc-gamma

Các biến thể đột biến Fc của các AL2p dẫn đầu cũng được thử nghiệm về khả năng gắn các thụ thể Fc-gamma. Trong thử nghiệm này, các tế bào biểu hiện TREM-2 được opsonin hóa với các kháng thể kháng TREM2 và sau đó đoạn dò FcgR/streptavidin-APC đã được tetrame hóa được sử dụng để đánh giá khả năng gắn FcgR của chúng. Cả FcgR của chuột lẫn của người đều được thử nghiệm.

Ví dụ 6: Liên kết cải thiện của kháng thể TREM2 đã trưởng thành ái lực với các tế bào BW biểu hiện TREM2 của người

Vật liệu và phương pháp

Thử nghiệm liên kết: Liên kết tế bào dựa trên FACS được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 2.

Kết quả

So sánh song song trong liên kết đã được thực hiện với kháng thể khảm AL2p bố mẹ làm huIgG1 và các biến thể trưởng thành ái lực và đã được làm tương thích với người khác nhau của chúng trên PSEG Fc huIgG1 hoặc huIgG1. AL2p-58 và AL2p-61 cho thấy sự gia tăng gấp 2 đến 3,6 lần về ái lực biểu kiến, trong khi không có sự cải thiện lớn về ái lực bởi AL2p-37 và AL2p-47 trên tế bào biểu hiện TREM2, mặc dù cả hai kháng thể đều cho thấy tăng ái lực với TREM2 tái tổ hợp (Bảng 12).

Bảng 12: Thử nghiệm liên kết trên cơ sở tế bào của liên kết ái lực cao của các biến thể trưởng thành ái lực 9F5

ID kháng thể	**Fc isotyp**	**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

Ví dụ 7: Sự hoạt hóa truyền tín hiệu TREM2 hòa tan và liên kết với đĩa cải thiện khi trưởng thành ái lực của AL2p

Vật liệu và phương pháp

Thử nghiệm Luxiferaza - Khả năng kháng thể kháng TREM2 có chiều dài đầy đủ liên kết với đĩa hoặc hòa tan có thể hoạt hóa các gen phụ thuộc TREM2 của người được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm gen chỉ thị Luxiferaza như được mô tả trong Ví dụ 3.

Kết quả

Khả năng hoạt hóa sự truyền tín hiệu qua trung gian TREM2 của các kháng thể biến thể AL2p được thử nghiệm trong hệ NFAT:Luxiferaza khác loài. Các tế bào BW biểu hiện thể khảm TREM2/DAP12 của người, cũng như gen chỉ thị NFAT:Luxiferaza được hoạt hóa khi kết cụm TREM2 bằng các phối tử tự nhiên hoặc kháng thể TREM2. So với AL2p có ít hoạt tính kích thích khi được liên kết với đĩa, tất cả các thế hệ con cái AL2p đã trưởng thành ái lực, ngoại trừ AL2p-37, đều cho thấy sự cải thiện đáng kể trong việc hoạt hóa tín hiệu được liên kết với đĩa, gấp 10 lần so với AL2p đối với AL2p-58 huIgG1 PSEG (Bảng 13). Đã quan sát được sự cải thiện tương tự trong khả năng hoạt hóa sự truyền tín hiệu bằng IgG hòa tan, trong đó tất cả các kháng thể trưởng thành ái lực đã thử nghiệm đều hoạt hóa sự truyền tín hiệu với EC50 giảm và mức truyền tín hiệu tăng so với AL2p.

Bảng 13: Sự hoạt hóa việc truyền tín hiệu TREM2 trong các tế bào BW biểu hiện NFAT:Luxiferaza

ID kháng thể	**Fc isotyp**	**IgG liên kết đĩa, gấp số lần so với mẫu đối chứng không được kích thích (IgG 25nM)**	**IgG hòa tan, EC50 (nM)**	**IgG hòa tan, gấp số lần so với IgG đối chứng (IgG 17nM)**
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

Ví dụ 8: Các biến thể AL2p phong bế sự sản xuất sTREM2 bởi các tế bào tua sơ cấp của người *in vitro*

Vật liệu và phương pháp

Tạo ra các tế bào tua của người và xử lý bằng kháng thể TREM2 - Bạch cầu đơn nhân của người được phân lập từ máu toàn phần bằng cách sử dụng hỗn hợp giàu bạch cầu đơn nhân của người RosetteSep (công nghệ Stemcell) và ly tâm Ficoll theo các quy trình của nhà sản xuất. Sau khi ly giải các tế bào hồng cầu bằng dung dịch đệm ly giải ACK, các bạch cầu đơn nhân được tái tạo huyền phù trong môi trường hoàn chỉnh (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamin, HEPES, axit amin không thiết yếu, natri pyruvat) với 100 ng/ml GM-CSF của người (hu-GMCSF) và IL-4 của người (hu-IL-4) để biệt hóa các tế bào tua trong 6 ngày.

Tất cả các tế bào tua đã tạo huyền phù được thu hoạch và thử nghiệm về sự biểu hiện CD11c bằng cách nhuộm FACS. Tóm lại, các tế bào được rửa trong dung dịch đệm FACS (PBS + 2% FBS) và được ủ với tỷ lệ pha loãng là 1:5 của CD11c-FITC kháng người hoặc đối chứng isotyp-FITC (BD Bioscatics) trong 1 giờ trên đá. Các tế bào được rửa bằng 2ml dung dịch đệm FACS, được kết viên bằng cách ly tâm và dung 250ul dịch đệm FACS được bổ sung vào và các tế bào được phân tích bằng BD FACS Canto. Đối với cả hai thể cho được thử nghiệm, >90% tế bào là dương tính CD11c và do đó được biệt thành tế bào tua của người.

DC đã thu hoạch được rửa bằng PBS để loại bỏ các xytokin, được đếm và dàn lên đĩa ở mật độ 100.000 tế bào/giếng trong môi trường RPMI hoàn chỉnh trong đĩa 96 giếng ở 50ul. Các tế bào được ủ ở 37°C trong một giờ để cho chúng lắng xuống và phong bế đĩa bằng albumin huyết thanh. Sau đó, 50ul 2x dung dịch chuẩn độ kháng thể trong RPMI được bổ sung vào các đĩa. Các tế bào được ủ trong 48h.

Dịch nổi bề mặt tế bào được thu hoạch để đo sTREM2. PBS + 3mM EDTA được bổ sung vào các đĩa. Các đĩa được ủ ở 37°C trong 5-10 phút, cho đến khi các tế bào sẽ đi vào huyền phù khi sang chiết bằng pipet. Các tế bào được chuyển vào đĩa có đáy hình chữ U 96 giếng, kết viên bằng cách ly tâm và được tái tạo huyền phù trong 45ul dung dịch đệm FACS và được phân tích trên iQE. Số lượng tế bào tương đối

được đo bằng cách đếm số lượng tế bào trong một thể tích cố định của dung dịch đệm FACS. Dữ liệu được phân tích bằng Microsoft Excel và GraphPad Prism.

Thử nghiệm MSD TREM2 - Thử nghiệm MSD đặc hiệu TREM2 của người được phát triển. Kháng thể kháng TREM2 bắt giữ T2KO811 được dàn trải ở mật độ 1 µg/ml trong PBS qua đêm ở 4°C (25 µL mỗi giếng trong các đĩa MSD điểm đơn, Meso Scale Discovery). Các đĩa được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 150 µL PBS + 0,05% Triton mỗi giếng. Đối với mẫu chuẩn, 100-0,02 ng/ml TREM2-Fc của người (R&D Systems) được bổ sung vào các đĩa, cũng như dịch nổi bề mặt tế bào được pha loãng trong dung dịch đệm liên kết (PBS + 1% BSA), tất cả ở mức 50ul mỗi giếng. Các đĩa chứa mẫu và mẫu chuẩn được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các đĩa được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 150 µL PBS + 0,05% Triton mỗi giếng. Kháng thể đa dòng của dê kháng TREM2 của người đã được biotin hóa (R&D Systems) được bổ sung vào với tỷ lệ pha loãng 1:2.000 trong dung dịch đệm liên kết và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 150 µL PBS + 0,05% Triton mỗi giếng. 25µl Streptavidin được liên hợp sulfo-tag (0,2µg/ml trong dung dịch đệm liên kết, MesoScale Discovery) được bổ sung vào các đĩa và ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa ba lần bằng máy rửa đĩa và 150 µL PBS + 0,05% Triton mỗi giếng. 150µl của 1x dung dịch đệm Read (MesoScale Discovery) được bổ sung vào từng giếng và các đĩa được đọc trên thiết bị đọc ảnh Sector Imager (MesoScale Discovery). Dữ liệu được phân tích trong Excel và Graph Pad Prism. Người ta đã thử nghiệm xem các kháng thể dòng AL2p có can thiệp vào thử nghiệm hay không, bằng cách tăng vọt thử nghiệm MSD với các nồng độ khác nhau của biến thể kháng thể AL2p. Điều này không ảnh hưởng đến mức tín hiệu đo được, cho thấy rằng không có sự can thiệp của thử nghiệm bởi các kháng thể biến thể AL2p.

Kết quả

TREM2 được sản xuất dưới dạng thụ thể bề mặt tế bào có thể được phân cắt để giải phóng miền ngoại bào. Đột biến TREM2 hiếm gặp của người (H157Y) làm tăng mức sản xuất sTREM2 và làm tăng nguy cơ phát triển bệnh Alzheimer khởi phát muộn (Thornton et al, EMBO Mol Med 2017, 9 (10): 1366-78).

Để thử nghiệm xem kháng thể TREM2 có chặn được sự rụng thụ thể hay không, sTREM2 được tiết vào môi trường bởi các tế bào tua sơ cấp của người trong suốt 48 giờ được đo bằng ELISA. Các tế bào tua có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân của hai thể cho máu người được thử nghiệm, thể cho 534 và 535. Nồng độ trung bình

của sTREM2 đối với thể cho 534 là 97,0 ng/ml và đối với thể cho 535 là 72,5 ng/ml. Khi bổ sung kháng thể TREM2, sự tiết sTREM2 giảm khi tăng nồng độ kháng thể (FIG.5A và FIG.5B). Tác dụng yếu nhất đã quan sát được bởi kháng thể AL2p bố mẹ là thể khảm huIgG1, mặc dù nó làm giảm đáng kể mức sTREM2 ở nồng độ kháng thể cao hơn ở cả hai thể cho. Biến thể trưởng thành ái lực đã được làm tương thích với người AL20-58 như huIgG1 WT hoặc PSEG cho thấy sự giảm mạnh nhất ở nồng độ kháng thể thấp nhất. Kết quả là tương tự trên hai thể cho.

Để thử nghiệm xem sự giảm sTREM2 có phải là do chết tế bào hay không và do đó giảm số lượng tế bào, mật độ tế bào sau khi ủ kháng thể được đo bằng cách sử dụng phân tích iQE FACS. Không có sự thay đổi về số lượng tế bào khi xử lý các tế bào tua bằng kháng thể TREM2 ở cả hai thể cho (FIG.6A và FIG.6B).

Ví dụ 9: Kháng thể chủ vận TREM2 làm tăng khả năng sống sót của các đại thực bào và tế bào tua sơ cấp của người

Phương pháp

Bạch cầu đơn nhân của người từ ba thể cho khác nhau được phân lập từ máu toàn phần bằng cách sử dụng hỗn hợp giàu bạch cầu đơn nhân của người RosetteSep (công nghệ Stemcell) và ly tâm Ficoll theo quy trình của nhà sản xuất. Sau khi các tế bào hồng cầu với dung dịch đệm ly giải ACK, các bạch cầu đơn nhân được tạo huyền phù lại trong môi trường hoàn chỉnh (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-glutamin, HEPES, axit amin không thiết yếu, natri pyruvat). Để biệt hóa tế bào tua, 100 ng/ml GM-CSF người (hu-GMCSF) và IL-4 của người (hu-IL-4) được bổ sung vào môi trường nuôi cấy bạch cầu đơn nhân trong sáu ngày. Để biệt hóa đại thực bào, 100 ng/ml M-CSF người (huM-CSF) được sử dụng thay thế.

Đối với các kháng thể liên kết với đĩa, một ngày trước đó, 10 µg/ml kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể đối chứng được bổ sung vào đĩa 96 giếng và để ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Ngày hôm sau, đĩa được rửa hai lần bằng PBS. Các tế bào được dàn trải ở mật độ 25.000 tế bào/giếng mà không cần xytokin bổ sung cho DC và đại thực bào của người, và nuôi cấy trong 2 ngày. Đối với điều kiện kháng thể hòa tan, kháng thể được bổ sung vào môi trường khi các tế bào được dàn trải. Khả năng sống sót của tế bào được định lượng bằng cách sử dụng kit khả năng sống sót của tế bào CellTiter-Glo Luminescent (Promega) theo quy trình của nhà sản xuất và độ phát quang được đo sử dụng thiết bị đọc đĩa Biotek Synergy. Dữ liệu được phân tích bằng Microsoft Excel và GraphPad Prism.

Kết quả

Cả kháng thể AL2p bố mẹ lẫn thế hệ con trưởng thành ái lực của nó đều được thử nghiệm về khả năng thúc đẩy sự sống sót của các tế bào tua và đại thực bào sơ cấp của người. Các tế bào được bổ sung vào các đĩa chứa các mẫu chuẩn độ của kháng thể liên kết với đĩa, được ủ trong 48 giờ và khả năng sống sót được đánh giá bằng cách đo lượng ATP của các tế bào bằng cách sử dụng CellTiterGlo (Promega).

So với kháng thể đối chứng isotyp, việc kích thích tế bào bằng kháng thể TREM2 làm tăng khả năng sống sót của cả đại thực bào lẫn tế bào tua sơ cấp của người theo cách phụ thuộc liều lượng (FIG. 8A và FIG. 8B). So với kháng thể AL2p bố mẹ, tất cả các biến thể trưởng thành ái lực đều cho thấy có hiệu quả tăng lên đến vài trăm lần, như được chứng minh bởi giảm hoạt tính nửa tối đa (xem giá trị EC50 trong Bảng 14 (giá trị EC50 (nM) cho các kháng thể TREM2 khác nhau trong việc thúc đẩy khả năng sống sót của các đại thực bào hoặc tế bào tua sơ cấp của người từ ba thể cho khác nhau (D558- 560). PF biểu thị sự phù hợp đường cong kém. Tất cả các kháng thể được thử nghiệm dưới dạng huIgG1, với AL1p-58 cũng được thử nghiệm dưới dạng huIgG1 PSEG.). Kháng thể AL2p bố mẹ cho thấy sự gia tăng khả năng sống phụ thuộc liều, tuy nhiên, các phiên bản trưởng thành ái lực của kháng thể, đặc biệt là AL2p-58 (cả dưới dạng huIgG1 lẫn huIgG1 PSEG), AL2p-47 và AL2p-60, cho thấy EC50 thấp hơn vài trăm lần, cho thấy hiệu lực cao hơn nhiều. AL2p-37 vẫn cho thấy EC50 giảm so với IgG bố mẹ, nhưng nó có hiệu lực thấp hơn các kháng thể khác.

Ngoài ra, khả năng làm tăng khả năng sống sót ở dạng hòa tan của kháng thể AL2p-58 được đánh giá trong thử nghiệm tương tự, nhưng kháng thể được bổ sung vào môi trường khi các tế bào được dàn trải. So với kháng thể đối chứng isotyp, AL2p-58 có thể làm tăng khả năng sống sót của cả đại thực bào lẫn tế bào tua sơ cấp của người (FIG.8C-8F). Các kết quả này gợi ý rằng kháng thể AL2p-58 sẽ có hoạt tính chức năng *in vivo*.

Bảng 14

	Đại thực bào			**Tế bào tua**		
Kháng thể	**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

Ví dụ 10: Biến thể AL2p làm giảm mức sTREM2 trong huyết tương *in vivo*

Phương pháp

Các quy trình *in vivo* - Chuột Tg BAC TREM2 của người được nhốt trong các lồng polycacbonat và được làm thích nghi trong ít nhất 5 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu. Các con chuột được duy trì trong chu kỳ 12 giờ sáng/tối với nhiệt độ trong phòng được duy trì ở mức 22±2°C và độ ẩm khoảng 50%, và được tiếp nhận thức ăn và nước uống tùy thích. Đối với các thử nghiệm I-III, các con chuột được tiêm I.P. hoặc I.V. với AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG, AL2p-61 huIgG1 PSEG hoặc huIgG1 đối chứng trong ngày 0 và máu cho huyết tương được thu gom trong các ống đã được heparin hóa 2-4 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu và vào Ngày 0 (4 giờ sau khi tiêm), 1, 3, 6, 10 và 14. Đối với Thử nghiệm IV, AL2p msIgG1, T-21-9 msIgG1 hoặc msIgG1 đối chứng được tiêm I.P. 20mg/kg vào ngày 0 và huyết tương được thu gom vào các ngày 0 (4h sau khi tiêm), 2, 5, 8 và 14. Huyết tương được phân lập bằng cách quay mẫu máu trong 5 phút ở tốc độ 5.000 vòng/phút sau đó thu gom phần dịch nổi bề mặt. Tổng cộng bốn thử nghiệm *in vivo* được thực hiện: thử nghiệm I: n = 3 động vật/nhóm; thử nghiệm II: n = 10 động vật/nhóm; thử nghiệm III: n = 4 động vật/nhóm; thử nghiệm IV: n = 4 động vật/nhóm.

Thử nghiệm MSD TREM2 của người - sTREM2 huyết tương được đo bằng MSD như được nêu trong Ví dụ 8.

Kết quả

Các biến thể trưởng thành ái lực của AL2p được thử nghiệm về khả năng làm giảm mức sTREM2, dựa trên các thử nghiệm *in vitro* trong Ví dụ 8 mà cho thấy kháng thể AL2p chặn sự rụng TREM2 trực tiếp bằng cách phong bế liên kết ADAM shedaza hoặc gián tiếp bằng cách gây ra sự hoạt hóa tín hiệu TREM2 và quá trình nhập bào. Các con chuột Tg BAC biểu hiện TREM2 của người được tiêm 15mg/kg IgG vào ngày 0 và mức sTREM2 được theo dõi trong suốt 14 ngày và được chuẩn hóa về đường cơ sở tiền điều trị. Bảng 15 thể hiện mức % giảm sTREM2 trong huyết tương quan sát được sau khi xử lý bằng các biến thể AL2p khác nhau và FIG.7A-C thể hiện các đồ thị

mô tả sự giảm sTREM2 sau khi xử lý chuột Tg BAC của người bằng các phiên bản trưởng thành ái lực của AL2p. Ngược lại, AL2p bố mẹ không có tác dụng đáng kể đối với mức sTREM2 trong huyết tương (FIG.7D), trong khi kháng thể TREM2 khác liên kết miền Ig của protein (T21-9) gây ra sự tăng gấp vài lần của sTREM2 trong huyết tương, có khả năng là vì nó làm ổn định protein. Tất cả các biến thể đều gây ra sự giảm sTREM2 trong vài ngày sau khi điều trị. AL2p-58 huIgG1 PSEG tạo ra sự điều hòa giảm mạnh nhất và kéo dài nhất của sTREM2. Các dữ liệu này cho thấy sTREM2 trong cả huyết tương và CSF có thể được sử dụng làm chất đánh dấu cho việc gắn đích *in vivo* ở người bệnh.

Bảng 15: Sự giảm sTREM2 trong huyết thanh sau khi xử lý bằng kháng thể biến thể AL2p

Kháng thể	**huIgG1**	**Thử nghiệm #**	**4h, ngày 0**	**Ngày 1**	**Ngày 3**	**Ngày 6**	**Ngày 10**	**Ngày 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

Kết quả hiển thị là % sTREM2 được phát hiện trong huyết tương của chuột Tg BAC TREM2 của người được xử lý bằng các biến thể kháng thể TREM2 khác nhau như huIgG1 WT hoặc huIgG1 PSEG hoặc huIgG1 ASPSEG. Dấu hoa thị biểu thị các giá trị thấp hơn đáng kể so với chuột được tiêm huIgG1 đối chứng (*p<0,05, **p<0,01, ***p <0,001, ****p <0,0001) bằng cách sử dụng ANOVA hai chiều và thử nghiệm post Hoc để so sánh bắt cặp.

Ví dụ 11: Biến thể AL2p *in vivo*

Phương pháp

Chuột C57BL/6 (WT) hoặc Bac-TG-hTREM2 8 tuần tuổi được tiêm i.p. với 3 ml thioglycolat 3%. Sau 3 ngày, khi khoang màng bụng được làm giàu đại thực bào phúc mạc (CD11b+F4/80+ biểu hiện TREM2, chuột được tiêm kháng thể huIgG1 hoặc kháng thể đặc hiệu TREM2 AL2p-58 huIgG1 hoặc AL2p-58 huIg (40mg/kg). Đại thực bào phúc mạc được phục hồi sau một giờ và được ly giải ngay trong dung dịch đệm ly giải (n-dođexyl-b-malthosit 1%, Tris-HCl 50 Mm (pH=8,0), NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, MgCl 1,5 mM, glyxerol 10%, cộng với proteaza và các chất ức chế phosphataza), được phân tách sau khi ly giải và được kết tủa miễn dịch bằng kháng thể kháng h/m TREM2 của chuột (RD, dòng vô tính 237920) hoặc đối chứng isotyp. Các protein đã kết tủa được phân đoạn bằng SDS-PAGE (điều kiện không khử), được chuyển sang màng nitroxenluloza và được dò bằng kháng thể kháng phosphotyrosin (Millipore, 4G10). Để xác nhận rằng mỗi sản phẩm ly giải tế bào được sử dụng cho phản ứng kết tủa miễn dịch TREM2 chứa lượng protein bằng nhau, một lượng bằng nhau của các sản phẩm ly giải đã được thu gom trước khi kết tủa miễn dịch và được phân đoạn bằng SDS-PAGE (điều kiện khử). Các mẫu thấm tách miễn dịch được dò bằng kháng thể nhắm đến TREM2 của người (R & D # AF1828).

Kết quả

Liên kết phối tử TREM2 gây ra sự kết cụm thụ thể, điều này khởi động quá trình phosphoryl hóa protein tương thích của nó Dap12 và tầng truyền tín hiệu nội bào. Để thử nghiệm xem các kháng thể biến thể AL2p có gây ra sự hoạt hóa tín hiệu TREM2 *in vivo* hay không, chuột Bac-Tg biểu hiện TREM2 của người hoặc WT được xử lý bằng thioglycolat để thu nhận đại thực bào vào phúc mạc. Sau ba ngày, chuột được tiêm kháng thể kháng TREM2 hoặc kháng thể huIgG1 đối chứng và sau đó, đại thực bào phúc mạc được thu hoạch, ly giải và phosphoryl hóa Dap12 liên quan đến TREM2 được dò dưới dạng thước đo sự hoạt hóa truyền tín hiệu TREM2.

Xử lý chuột Bac-Tg bằng AL2p-58 huIgG1 hoặc AL2p huIgG1 PSEG làm tăng mạnh sự phosphoryl hóa Dap12 so với huIgG1 đối chứng (FIG. 9). Ngược lại, các kháng thể TREM2 cho thấy không có tác dụng đối với Dap12 ở chuột WT, vì các kháng thể này không có tính phản ứng chéo ở chuột. Các kết quả này chứng minh rằng các kháng thể AL2p-58 có thể kết cụm và hoạt hóa thụ thể TREM2 *in vivo*.

Ví dụ 12: Tính phản ứng không đặc hiệu của các biến thể AL2p

Phương pháp

Thử nghiệm trên cơ sở FACS để đo tính phản ứng đa đặc hiệu (PSR) được thực hiện như mô tả trong Xu và cộng sự, Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 663-70.

Kết quả

Trong khi các phiên bản AL2p bố mẹ được làm tương thích với người (AL2p-h50, AL2p-h77) ở mức PSR thấp, cho thấy rằng chúng không liên kết đặc hiệu với các đích không phải là TREM2, khi tăng ái lực với TREM2 bằng cách làm trưởng thành ái lực. Các biến thể kháng thể AL2p thể hiện giá trị PSR tăng (Bảng 16). PSR tương quan có lợi với ái lực và liên kết không đặc hiệu cao hơn, mà có thể dẫn đến việc loại trừ nhanh hơn kháng thể tuần hoàn ra khỏi cơ thể và do đó thời gian bán hủy ngắn hơn. Các kết quả trong Bảng 16, khi kết hợp với các kết quả trong Bảng 9A - 9C, 10A - 10C, 11, 13 và 14 cho thấy các biến thể kháng thể AL2p với PSR cao có thời gian bán hủy quá ngắn và các biến thể kháng thể AL2p với PSR thấp không có đủ chức năng. Tuy nhiên, các biến thể kháng thể AL2p với PSR trung bình thể hiện cả liên kết không đặc hiệu thấp lẫn chức năng tốt hơn so với các biến thể kháng thể AL2p có PSR thấp (Bảng 9A - 9C, 10A - 10C, 13 và 14).

Bảng 16: Tóm tắt về tính phản ứng PSR của kháng thể biến thể AL2p

Kháng thể	**Giá trị PSR**	**Khoảng giá trị PSR**
AL2p-h50	0,01	Thấp
AL2p-h77	0,09	Thấp
AL2p-2	0,10	Thấp
AL2p-3	0,05	Thấp
AL2p-4	0,10	Thấp
AL2p-5	0,15	Thấp
AL2p-6	0,10	Thấp
AL2p-7	0,74	Cao
AL2p-8	0,82	Cao
AL2p-9	0,80	Cao
AL2p-10	0,14	Thấp
AL2p-11	0,68	Cao
AL2p-12	0,57	Trung bình
AL2p-13	0,71	Cao
AL2p-14	0,80	Cao
AL2p-15	0,34	Trung bình

Kháng thể	Giá trị PSR	Khoảng giá trị PSR
AL2p-16	0,84	Cao
AL2p-17	0,77	Cao
AL2p-18	0,72	Cao
AL2p-19	0,84	Cao
AL2p-20	0,74	Cao
AL2p-21	0,75	Cao
AL2p-22	0,88	Cao
AL2p-23	0,70	Cao
AL2p-24	0,85	Cao
AL2p-25	0,80	Cao
AL2p-26	0,80	Cao
AL2p-27	0,87	Cao
AL2p-28	0,52	Trung bình
AL2p-29	0,72	Cao
AL2p-30	0,70	Cao
AL2p-31	0,85	Cao
AL2p-32	0,10	Thấp
AL2p-33	0,05	Thấp
AL2p-35	0,10	Thấp
AL2p-36	0,82	Cao
AL2p-37	0,15	Thấp
AL2p-38	0,73	Cao
AL2p-39	0,66	Cao
AL2p-40	0,69	Cao
AL2p-41	0,77	Cao
AL2p-42	0,76	Cao
AL2p-43	0,70	Cao
AL2p-44	0,67	Cao
AL2p-45	0,33	Trung bình
AL2p-46	0,44	Trung bình
AL2p-47	0,48	Trung bình
AL2p-48	0,55	Trung bình
AL2p-49	0,54	Trung bình
AL2p-50	0,16	Thấp
AL2p-51	0,20	Thấp

Kháng thể	Giá trị PSR	Khoảng giá trị PSR
AL2p-52	0,14	Thấp
AL2p-53	0,22	Thấp
AL2p-54	0,38	Trung bình
AL2p-55	0,37	Trung bình
AL2p-56	0,37	Trung bình
AL2p-57	0,42	Trung bình
AL2p-59	n.d.	
AL2p-61	0,74	Cao
AL2p-62	0,19	Thấp
AL2p-58	0,59	Trung bình

TRÌNH TỰ

Protein TREM2 của người (SEQ ID NO: 1)
MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWC
RQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHD
AGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVE
HSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSELD
CGHDPGYQLQTLPGLRDT

Protein TREM2 của chuột nhắt (SEQ ID NO: 2)
MGPLHQFLLLLITALSQALNTTVLQGMAGQSLRVSCTYDALKHWGRRKAWC
RQLGEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLKKRNGSTVIADDTLAGTVTITLKNLQAG
DAGLYQCQSLRGREAEVLQKVLVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESSSFEGAQV
EHSTSRNQETSFPPTSILLLLACVLLSKFLAASILWAVARGRQKPGTPVVRGLD
CGQDAGHQLQILTGPGGT

Protein TREM2 của chuột cống (SEQ ID NO: 3)
MEPLHVFVLLLVTELSQALNTTVLQGVAGQSLRVSCTYDALRHWGRRKAWC
RQLAEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLRKQNGSTVITDDTLAGTVTITLRNLQAG
DAGLYQCQSLRGREAEVLQKVVVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESESFEGAQ
VEHSTSSQVSSCGSPLTYHLPPKEPIRKDLLPTHFHSSPPGLCPPEQASYSQHPL
GCGQGQAEAGDTCGQWARL

Protein TREM2 của khỉ Rhesus (SEQ ID NO: 4)
MPDPLFSAVQGKDKILHKALCICPWPGKGGMEPLRLLILLFATELSGAHNTTV
FQGVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSF
LRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVE
VLADPLDHRDAGDLWVPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSVLLLLACI
FLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPGLRDT

Protein TREM2 của khỉ Cynomolgus (SEQ ID NO: 5)
MEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQGVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCR
QLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDA
GFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPGESESFEDAHVEH
SISRSLLEGEIPFPPTSVLLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDC

GHDPGHQLQTLPGLRDT

Protein TREM2 của ngựa (SEQ ID NO: 6)
MEPLPLLILLSVAELSRGHNTTVFQGTAGRSLKVSCPYNSLMHWGRRKAWCR
QLGEDGPCQQVVSTHSLWLLSFLKRRNGSTVITDDALGGILTITLRNLQAHDA
GFYQCQSLHGGEADTLRKVLVEVLADPLDHQEPGDLWIPKESESFEDAQVEH
SISRSLVEEEIPSLPTSILLLLACIFLSKLLAASAIWAAAAWHGQKQETPPASEPDR
GHDPGYQLHTLTGERDT

Protein TREM2 của lợn (SEQ ID NO: 7)
METLGLLLLLWVAELSRAHNTSVFQGTAGQSLRVSCSYNSLKHWGRRKAWC
RQLSEEGLCQHVVSTHPTWLLSFLKRRNGSTAITDDALGGTLTITLRNLQAHD
AGLYQCQSLHGSEADTLKKVLVEVLADPLESQSKSFQDVQMEHSISRNLSEES
LFPPTSTLFLLACVFLSKLLVASALWAAAAWHGHKQRTSPAGGLDCGRDPGDQ
DQTLTDELGESSDQDQTLTELRDT

Protein TREM2 của chó (SEQ ID NO: 8)
MEPLWLLILLAVTELSGAHNTTVFQGMAGRSLQVSCPYNSLKHWGRRKAWC
RQVDKEGPCQRVVSTHRSWLLSFLKRWNGSTAIVDDALGGTLTITLRNLQAH
DAGLYQCQSLYGDEADTLRKVLVEVLADPLDHLDPGDLWIPEESKGFEDAHV
EPSVSRSLSEEEIPFPPTSILFLLACIFLSKFLAASALWAAAAWRGQKLGTPQASE
LDCSCDPGYQLQTLTEPRDM

Vùng biến đổi chuỗi nặng AL2p của chuột bố mẹ (SEQ ID NO: 119)
QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIY
PGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARLLRNQP
GESYAMDYWGQGASVTVSS

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ AL2p của chuột bố mẹ (SEQ ID NO: 120)
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPKLLI
YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDLGVYFCSQSTRVPYTFGGG
TKLEIK

FC1 (IgG1 kiểu dại của người) (SEQ ID NO: 146)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

FC2 (IgG1 E430G) (SEQ ID NO: 147)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALH
NHYTQKSLSLSPGK

FC3 (IgG1 L234A, L235A, P331S: LALAPS) (SEQ ID NO: 148)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

FC4 (IgG1 L234A, L235A, P331S, E430G: LALAPSEG) (SEQ ID NO: 149)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK
ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGA
LHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALH
NHYTQKSLSLSPGK

FC6 (IgG1 P331S, E430G: PSEG) (SEQ ID NO: 151)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALH
NHYTQKSLSLSPGK

FC7 (IgG1 A330S, P331S, E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 152)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHN
HYTQKSLSLSPGK

FC8 (IgG1 K322A, P331S, E430G: KAPSEG) (SEQ ID NO: 153)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKA
LPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALH
NHYTQKSLSLSPGK

FC9 (IgG2 của người kiểu dại) (SEQ ID NO: 154)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE
KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK

FC10 (IgG2 E430G) (SEQ ID NO: 155)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE
KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYT
QKSLSLSPGK

FC11 (IgG2 A330S P331S E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 156)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECP
PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE
KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYT
QKSLSLSPGK

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể liên kết với protein TREM2 của người, trong đó kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa HVR-H1, HVR-H2, và HVR-H3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa HVR-L1, HVR-L2, và HVR-L3, trong đó:

HVR-H1 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 132, HVR-H2 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 135, HVR-H3 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 126, HVR-L1 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 144, HVR-L2 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 131, và HVR-L3 chứa trình tự được nêu trong SEQ ID NO: 129.

2. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể liên kết với một hoặc nhiều protein TREM2 của người được chọn từ nhóm gồm TREM2 kiểu dại của người, biến thể có trong tự nhiên của TREM2 của người, và biến thể bệnh của TREM2 của người.

3. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể là mảnh kháng thể được chọn từ Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv, scFv, hoặc mảnh kháng thể chứa vùng liên kết kháng nguyên.

4. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể là kháng thể đơn dòng.

5. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể là kháng thể được làm tương thích với người.

6. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể thuộc lớp IgG, lớp IgM, hoặc lớp IgA.

7. Kháng thể theo điểm 6, trong đó kháng thể thuộc lớp IgG và có isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

8. Kháng thể theo điểm 7, trong đó kháng thể chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin trong vùng Fc ở vị trí gốc được chọn từ nhóm gồm: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, và tổ hợp bất kỳ của chúng, trong đó cách đánh số gốc là theo cách đánh số EU.

9. Kháng thể theo điểm 7, trong đó kháng thể có isotyp IgG1 hoặc IgG2, và trong đó:

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, L234A, L235A, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin at position C127S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E345R, E430G và S440Y, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU; hoặc

vùng Fc chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 146-156.

10. Kháng thể theo điểm 9, trong đó kháng thể có isotyp IgG1, và trong đó vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU.

11. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể là kháng thể đặc hiệu kép nhận diện kháng nguyên thứ nhất và kháng nguyên thứ hai, trong đó kháng nguyên thứ nhất là TREM2 của người hoặc biến thể có trong tự nhiên của nó, và kháng nguyên thứ hai là:

(a) kháng nguyên tạo thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não;

(b) kháng nguyên tạo thuận lợi cho việc vận chuyển qua hàng rào máu não được chọn từ nhóm gồm thụ thể transferrin (TR), thụ thể insulin (HIR), thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGFR), protein liên quan đến thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp 1 và 2 (LPR-1 và 2), thụ thể độc tố bạch hầu, CRM197, kháng thể miền đơn llama, TMEM 30(A), miền tải nạp protein, TAT, Syn-B, penetratin, poly-arginin peptit, angiopeptit, và ANG1005;

(c) chất gây bệnh được chọn từ nhóm gồm peptit hoặc protein gây bệnh hoặc, axit nucleic gây bệnh, trong đó axit nucleic gây bệnh là ARN mở rộng đoạn lặp GGCCCC (G2C4) đối mã, protein gây bệnh được chọn từ nhóm gồm amyloit beta, amyloit beta oligome, mảng amyloit beta, protein tiền thân amyloit hoặc mảnh của nó, Tau, IAPP, alpha-synuclein, TDP-43, protein FUS, C9orf72 (nhiễm sắc thể 9 khung đọc mở 72), protein c9RAN, protein prion, PrPSc, huntingtin, calcitonin, superoxit dismutaza, ataxin, ataxin 1, ataxin 2, ataxin 3, ataxin 7, ataxin 8, ataxin 10, thể Lewy, yếu tố natri lợi niệu tâm nhĩ, polypeptit amyloit đảo, insulin, apolipoprotein AI, amyloit A huyết thanh, medin, prolactin, transthyretin, lysozym, beta 2 microglobulin, gelsolin, keratoepithelin, cystatin, AL chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, protein S-IBM, sản phẩm dịch mã phi ATG kết hợp đoạn lặp (RAN), peptit lặp DiPeptit (DPR), peptit lặp glyxin-alanin (GA), peptit lặp glyxin-prolin (GP), peptit lặp glyxin-arginin (GR), peptit lặp prolin-alanin (PA), ubiquitin, và peptit lặp prolin-arginin (PR);

(d) phối tử và/hoặc protein được biểu hiện trên tế bào miễn dịch, trong đó phối tử và/hoặc protein này được chọn từ nhóm gồm 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, và phosphatidylserin; và

(e) protein, lipit, polysacarit, hoặc glycolipit được biểu hiện trên một hoặc nhiều tế bào khối u.

12. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể liên kết đặc hiệu với cả TREM2 của người và TREM2 của khỉ cynomolgus.

13. Kháng thể theo điểm 12, trong đó kháng thể có hằng số phân ly (K_D) đối với TREM2 của khỉ cynomolgus mà nằm trong khoảng từ khoảng 100 pM đến khoảng 50 nM, trong đó K_D được xác định tại nhiệt độ khoảng 25°C.

14. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể liên kết với tế bào miễn dịch sơ cấp của người với ái lực cao hơn ít nhất 10 lần ái lực của kháng thể kháng TREM2 bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 27 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 92;

hoặc cao hơn ít nhất 10 lần so với kháng thể kháng TREM2 bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 56 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 104.

15. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể kết cụm và hoạt hóa sự truyền tín hiệu TREM2 ở lượng lớn hơn so với kháng thể IgG1 đối chứng của người.

16. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể làm tăng sự sống sót của tế bào miễn dịch *in vitro* đến mức lớn hơn so với kháng thể IgG1 đối chứng của người.

17. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể có chu kỳ bán rã *in vivo* thấp hơn so với kháng thể IgG1 đối chứng của người.

18. Kháng thể theo điểm 1, trong đó kháng thể làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* ít nhất 25% so với kháng thể IgG1 đối chứng của người.

19. Kháng thể theo điểm 18, trong đó kháng thể làm giảm mức TREM2 hòa tan trong huyết tương *in vivo* bằng cách chặn liên kết và/hoặc bằng cách cảm ứng sự nhập nội.

20. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

21. Axit nucleic được phân lập chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm 1.

22. Vectơ chứa axit nucleic theo điểm 21.

23. Tế bào chủ được phân lập chứa vectơ theo điểm 22.

24. Phương pháp sản xuất kháng thể liên kết với TREM2, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào theo điểm 23 để sản xuất kháng thể.

25. Phương pháp theo điểm 24, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi kháng thể được sản xuất bởi tế bào.

26. Kháng thể được phân lập liên kết với TREM2 được sản xuất bởi phương pháp theo điểm 25.

27. Kháng thể liên kết với protein TREM2 của người, trong đó kháng thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 59 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 112.

28. Kháng thể theo điểm 27, trong đó kháng thể liên kết với một hoặc nhiều protein TREM2 của người được chọn từ nhóm gồm TREM2 kiểu dại của người, biến thể có trong tự nhiên của TREM2 của người, và biến thể bệnh của TREM2 của người.

29. Kháng thể theo điểm 27, trong đó kháng thể là mảnh kháng thể được chọn từ

Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2, Fv hoặc scFv, hoặc mảnh kháng thể chứa vùng liên kết kháng nguyên.

30. Kháng thể theo điểm 27, trong đó kháng thể là kháng thể đơn dòng.

31. Kháng thể theo điểm 27, trong đó kháng thể thuộc lớp IgG, lớp IgM, hoặc lớp IgA.

32. Kháng thể theo điểm 31, trong đó kháng thể thuộc lớp IgG và có isotyp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4.

33. Kháng thể theo điểm 32, trong đó kháng thể chứa một hoặc nhiều thay thế axit amin ở vùng Fc ở vị trí gốc được chọn từ nhóm gồm: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, và tổ hợp bất kỳ của chúng, trong đó cách đánh số gốc là theo cách đánh số EU.

34. Kháng thể theo điểm 33, trong đó kháng thể có isotyp IgG1 hoặc IgG2, và trong đó:

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, L234A, L235A, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và K322A , trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, A330S, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, A330S, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và A330S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G, K322A, và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí S267E và L328F, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở vị trí C127S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU;

vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E345R, E430G và S440Y, trong đó

cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU; hoặc

vùng Fc chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm SEQ ID NO: 146-156.

35. Kháng thể theo điểm 34, trong đó kháng thể có isotyp IgG1, và trong đó vùng Fc chứa thay thế axit amin ở các vị trí E430G và P331S, trong đó cách đánh số vị trí gốc là theo cách đánh số EU.

36. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 27 và chất mang dược dụng.

37. Axit nucleic được phân lập chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm 27.

38. Vectơ chứa axit nucleic theo điểm 37.

39. Tế bào chủ được phân lập chứa vectơ theo điểm 38.

40. Phương pháp sản xuất kháng thể liên kết với TREM2, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào theo điểm 39 để sản xuất kháng thể.

41. Phương pháp theo điểm 40, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi kháng thể được sản xuất bởi tế bào.

42. Kháng thể được phân lập liên kết với TREM2 được sản xuất bởi phương pháp theo điểm 41.

43. Kháng thể liên kết với protein TREM2 của người, bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó:

(a) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 198, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214;

(b) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 199, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214;

(c) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 200, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214; hoặc

(d) chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 201, và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214.

44. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 43 và chất mang dược dụng.

45. Kháng thể đơn dòng liên kết với protein TREM2 của người, trong đó kháng thể bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, và trong đó chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 200 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214.

46. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 45 và chất mang dược dụng.

47. Axit nucleic được phân lập chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm 45.

48. Vectơ chứa axit nucleic theo điểm 47.

49. Tế bào chủ được phân lập chứa vectơ theo điểm 48.

50. Phương pháp sản xuất kháng thể liên kết với TREM2, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào theo điểm 49 để sản xuất kháng thể.

51. Phương pháp theo điểm 50, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi kháng thể được sản xuất bởi tế bào.

52. Kháng thể được phân lập liên kết với TREM2 được sản xuất bởi phương pháp theo điểm 51.

53. Kháng thể đơn dòng liên kết với protein TREM2 của người, trong đó kháng thể bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, và trong đó chuỗi nặng chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 201 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 214.

54. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 53 và chất mang dược dụng.

55. Axit nucleic được phân lập chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể theo điểm 53.

56. Vectơ chứa axit nucleic theo điểm 55.

57. Tế bào chủ được phân lập chứa vectơ theo điểm 56.

58. Phương pháp sản xuất kháng thể liên kết với TREM2, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào theo điểm 57 để sản xuất kháng thể.

59. Phương pháp theo điểm 58, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi kháng thể được sản xuất bởi tế bào.

60. Kháng thể được phân lập liên kết với TREM2 được sản xuất bởi phương pháp theo điểm 59.

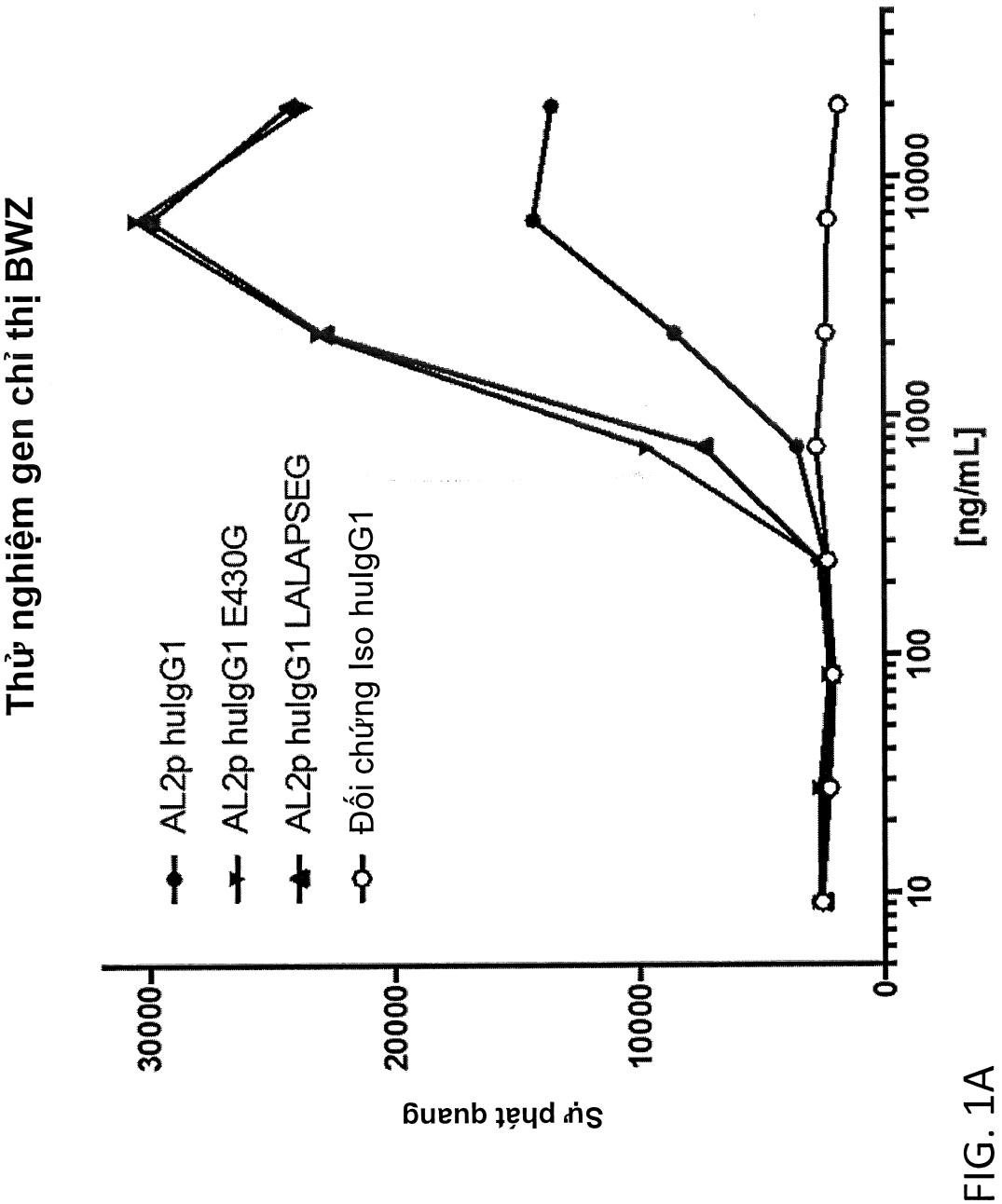

Thử nghiệm gen chỉ thị BWZ
AL2p hulgG1
AL2p hulgG1 E430G
AL2p hulgG1 LALAPSEG
Đối chứng Iso hulgG1
Sự phát quang
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
[ng/mL]

FIG. 1A

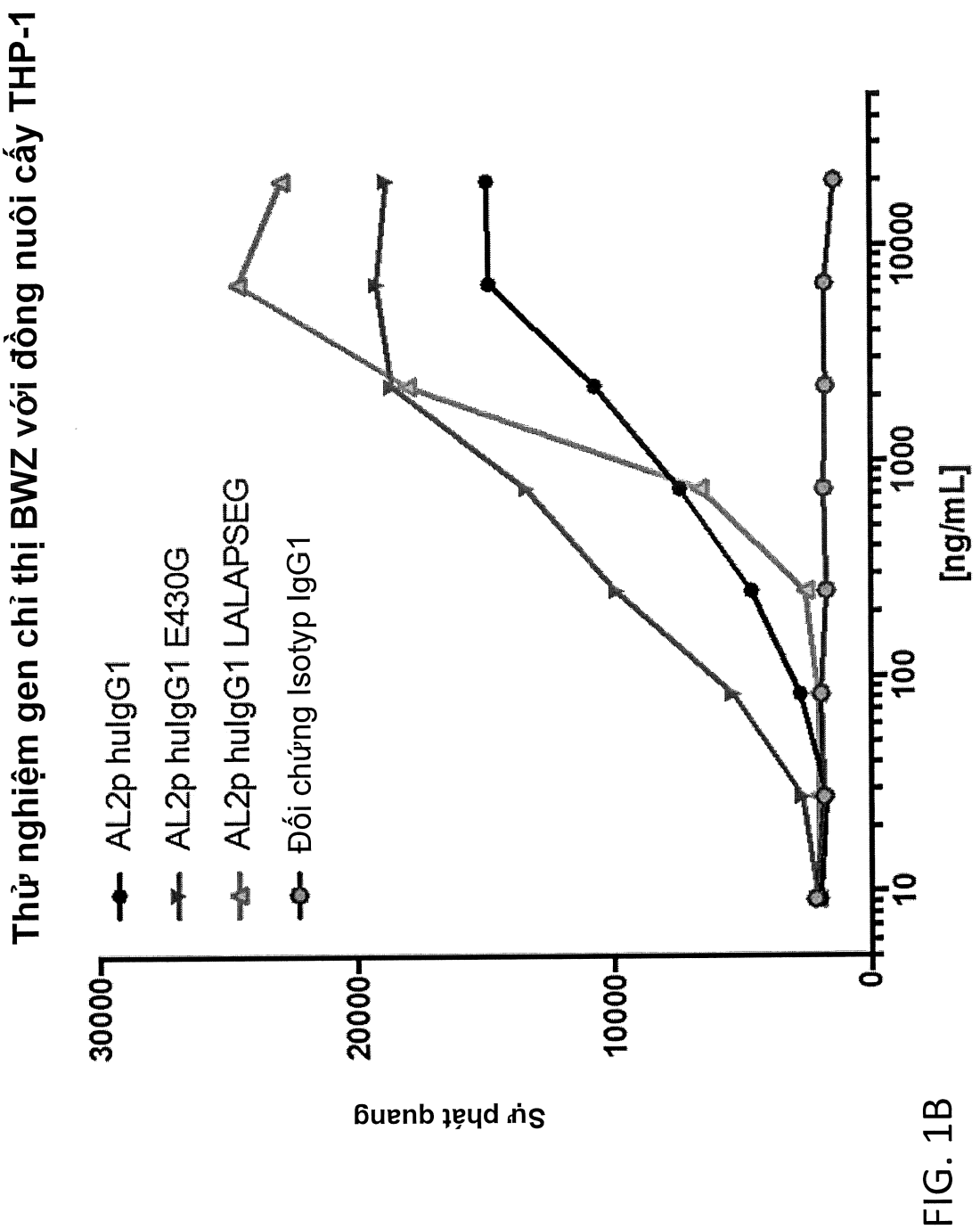

Thử nghiệm gen chỉ thị BWZ với đồng nuôi cấy THP-1
AL2p hulgG1
AL2p hulgG1 E430G
AL2p hulgG1 LALAPSEG
Đối chứng Isotyp lgG1
Sự phát quang
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
[ng/mL]

FIG. 1B

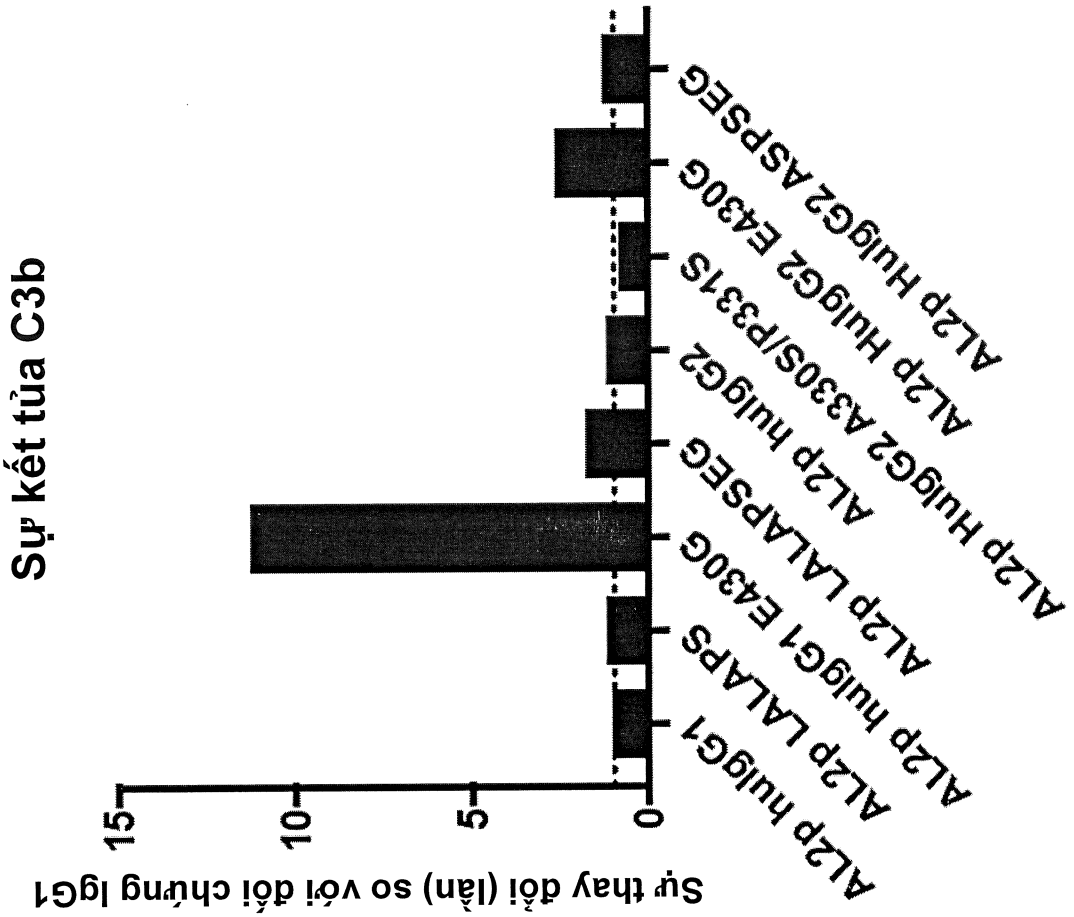

Sự kết tủa C3b
Sự thay đổi (lần) so với đối chứng IgG1
0
5
10
15
AL2p huIgG1
AL2p LALAPS
AL2p huIgG1 E430G
AL2p LALAPSEG
AL2p huIgG2
AL2p HuIgG2 A330S/P331S
AL2p HuIgG2 E430G
AL2p HuIgG2 ASPSEG

FIG. 2A

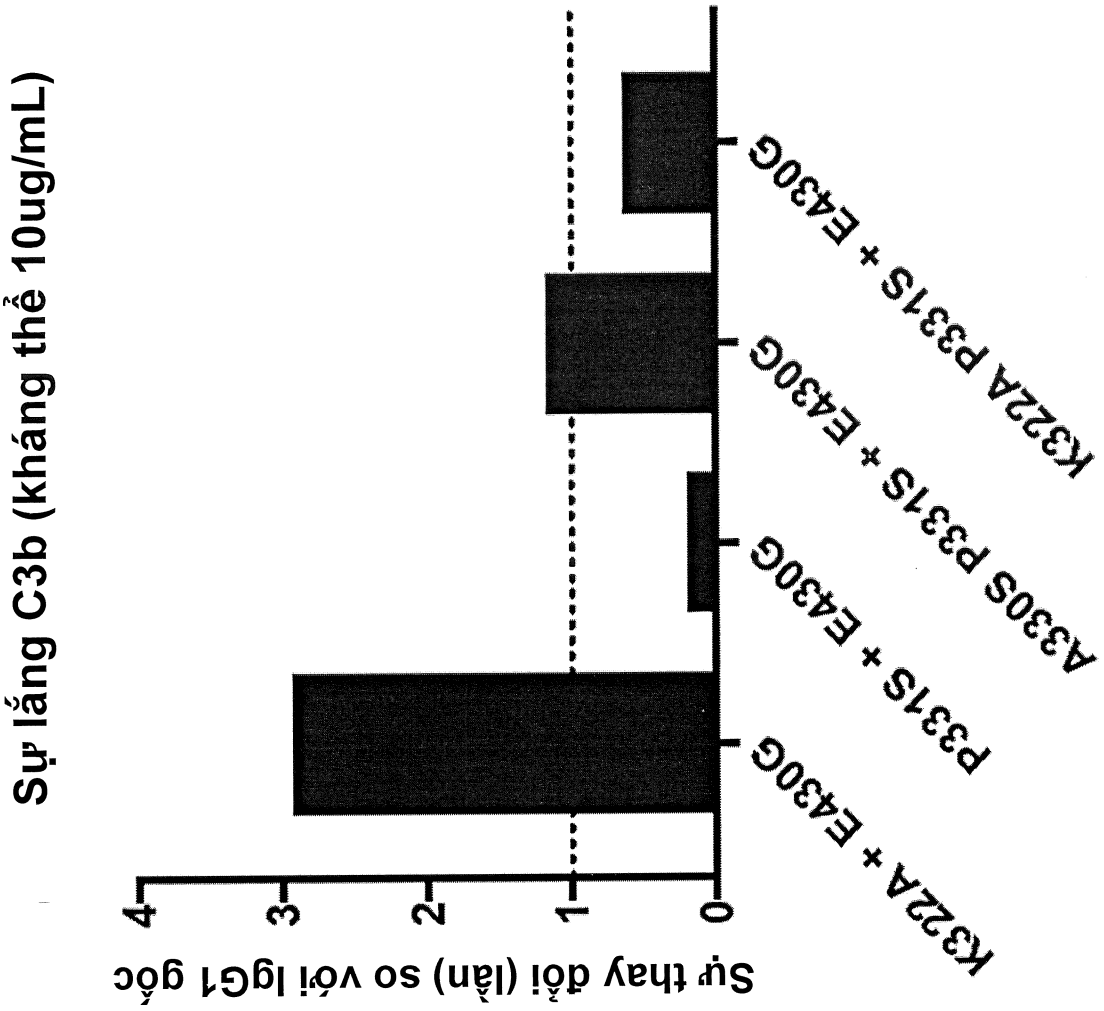

Sự lắng C3b (kháng thể 10ug/mL)
Sự thay đổi (lần) so với IgG1 gốc
0
1
2
3
4
K322A + E430G
P331S + E430G
A330S P331S + E430G
K322A P331S + E430G

FIG. 2B

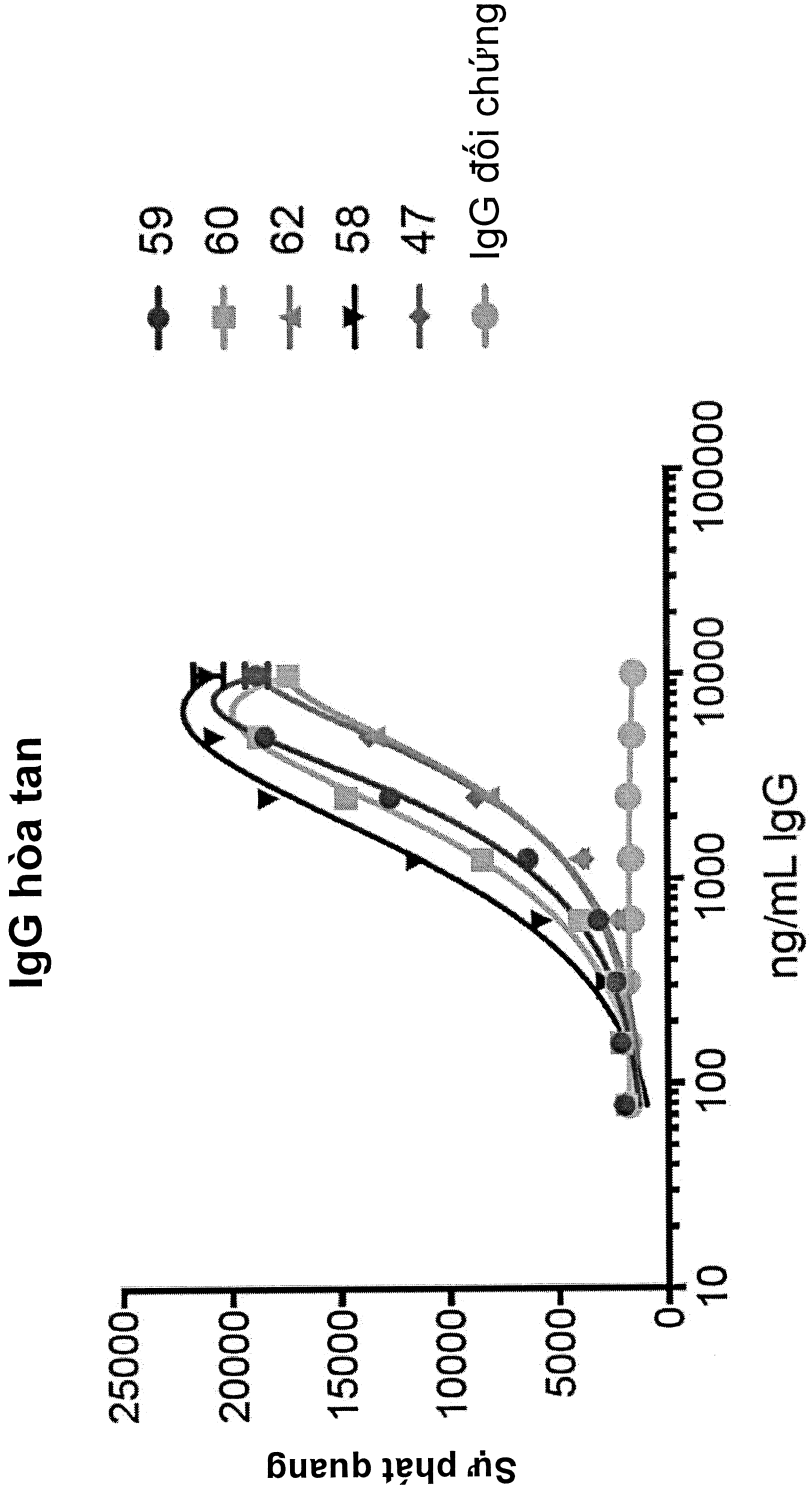

IgG hòa tan
Sự phát quang
25000
20000
15000
10000
5000
0
10
100
1000
10000
100000
ng/mL IgG
59
60
62
58
47
IgG đối chứng

FIG. 3A

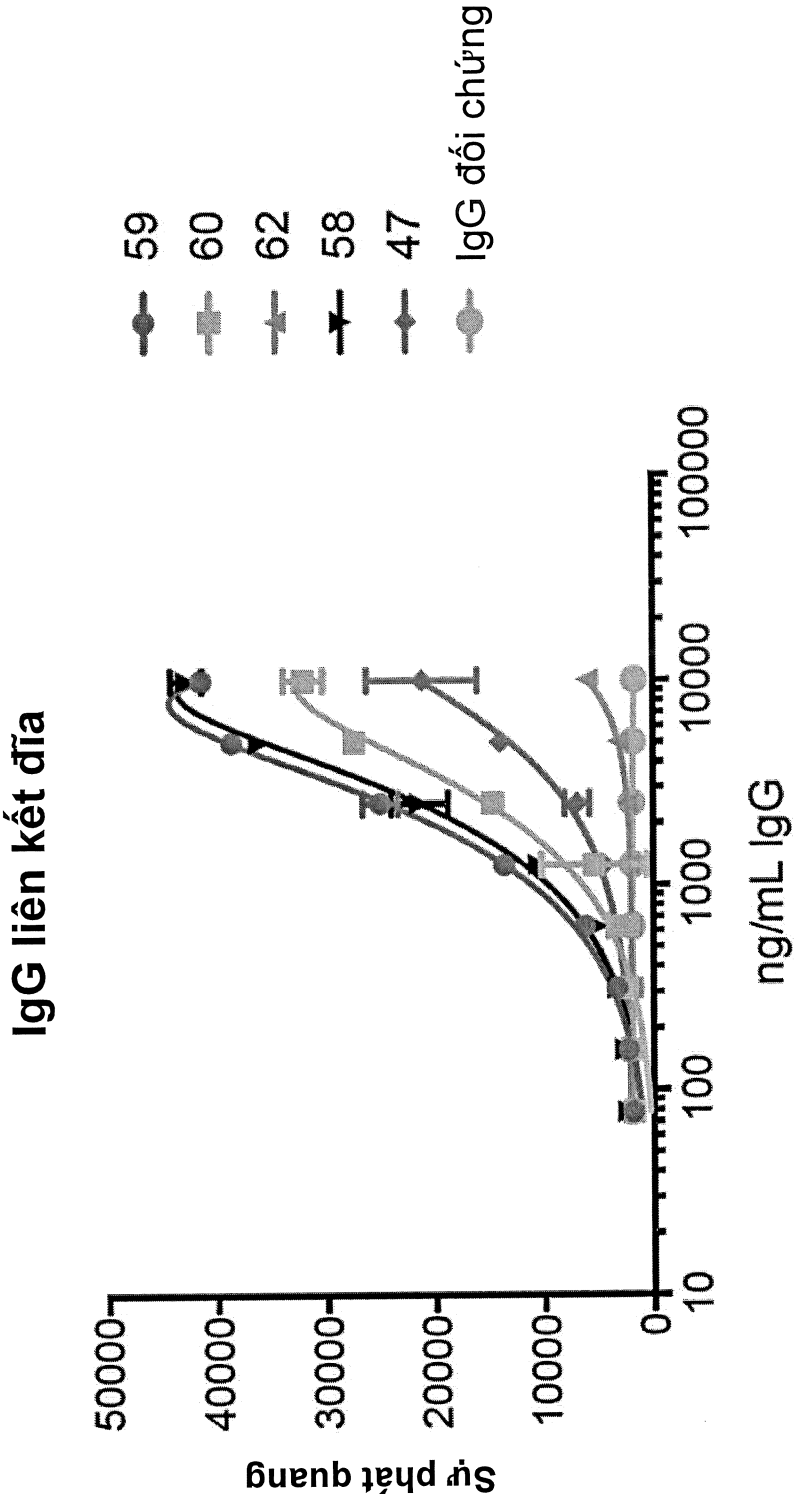

59
60
62
58
47
IgG đối chứng
IgG liên kết đĩa
Sự phát quang
50000
40000
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
100000
ng/mL IgG

FIG. 3B

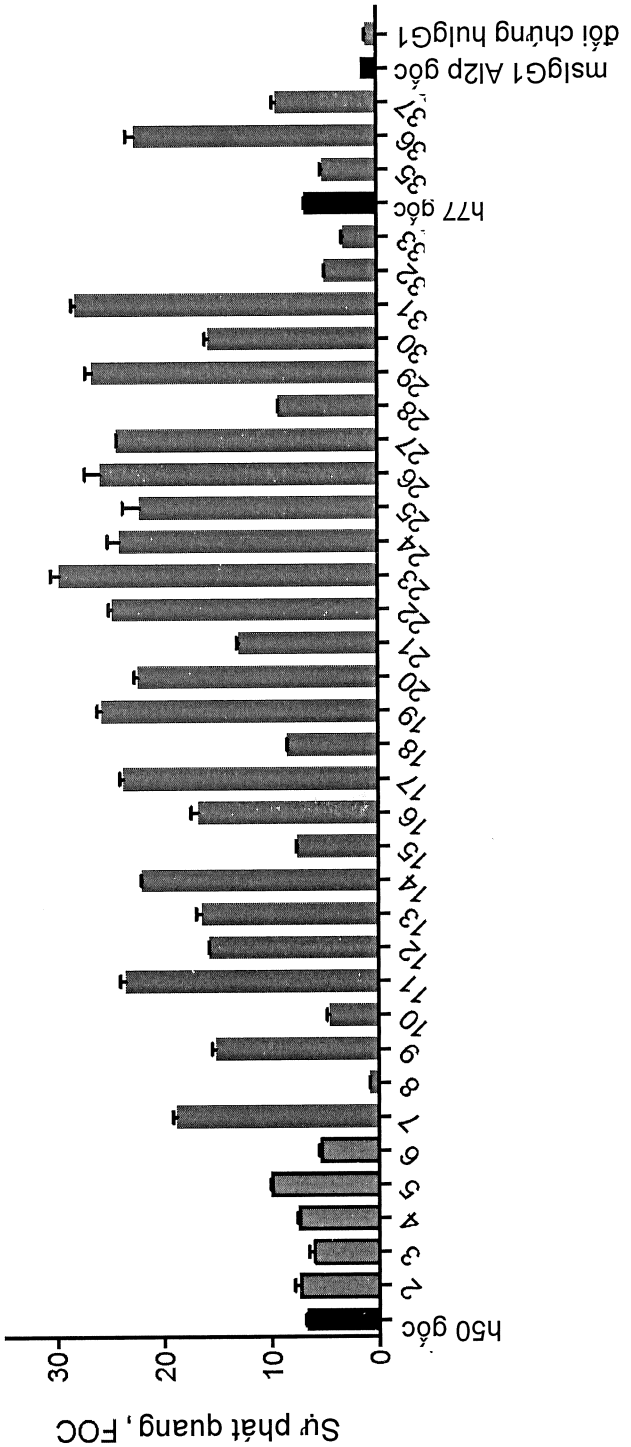

Sự phát quang , FOC
0
10
20
30
h50 gốc
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
h77 gốc
msIgG1 Al2p gốc
đối chứng hulgG1

FIG. 3C

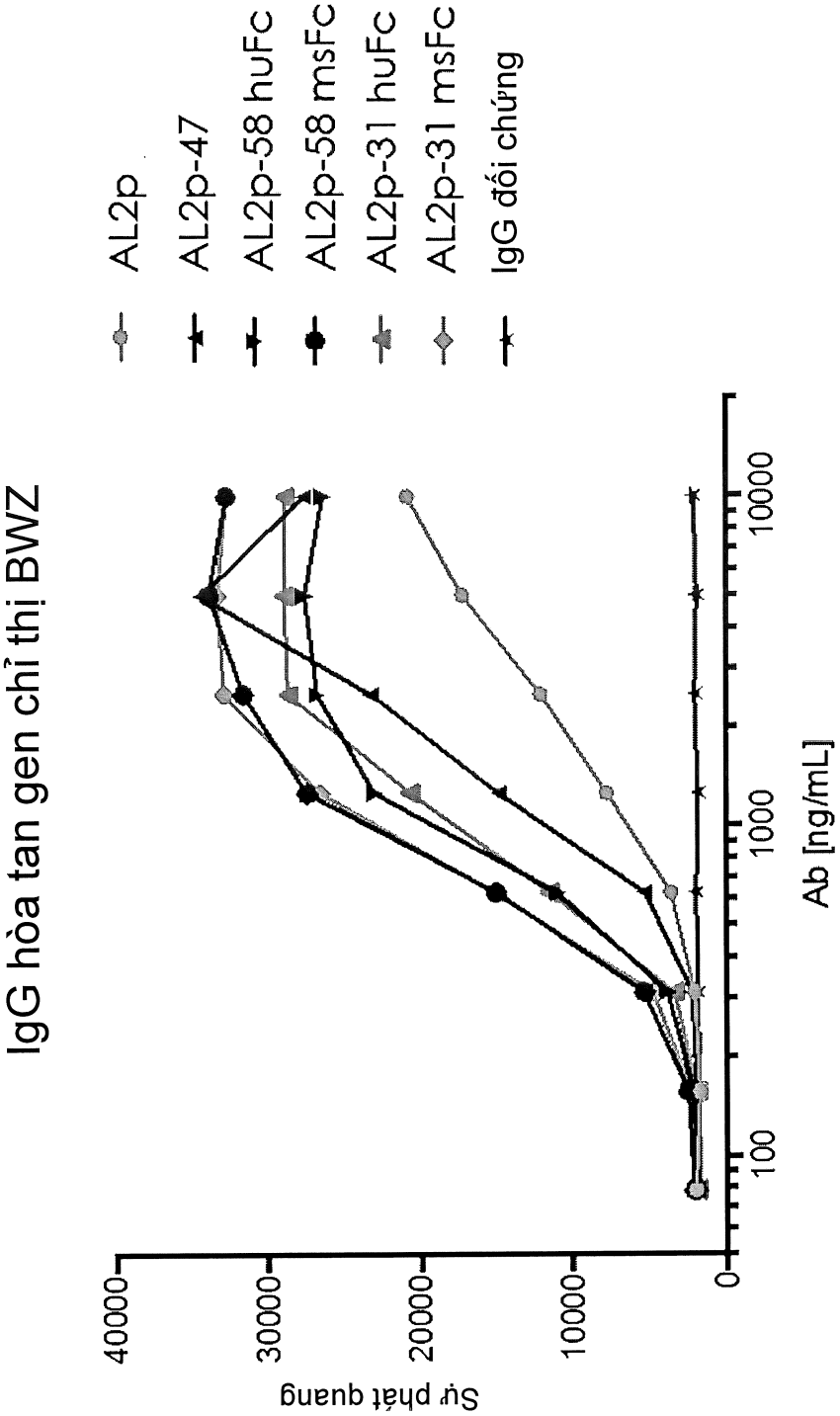

IgG hòa tan gen chỉ thị BWZ
AL2p
AL2p-47
AL2p-58 huFc
AL2p-58 msFc
AL2p-31 huFc
AL2p-31 msFc
IgG đối chứng
Sự phát quang
40000
30000
20000
10000
0
100
1000
10000
Ab [ng/mL]

FIG. 4A

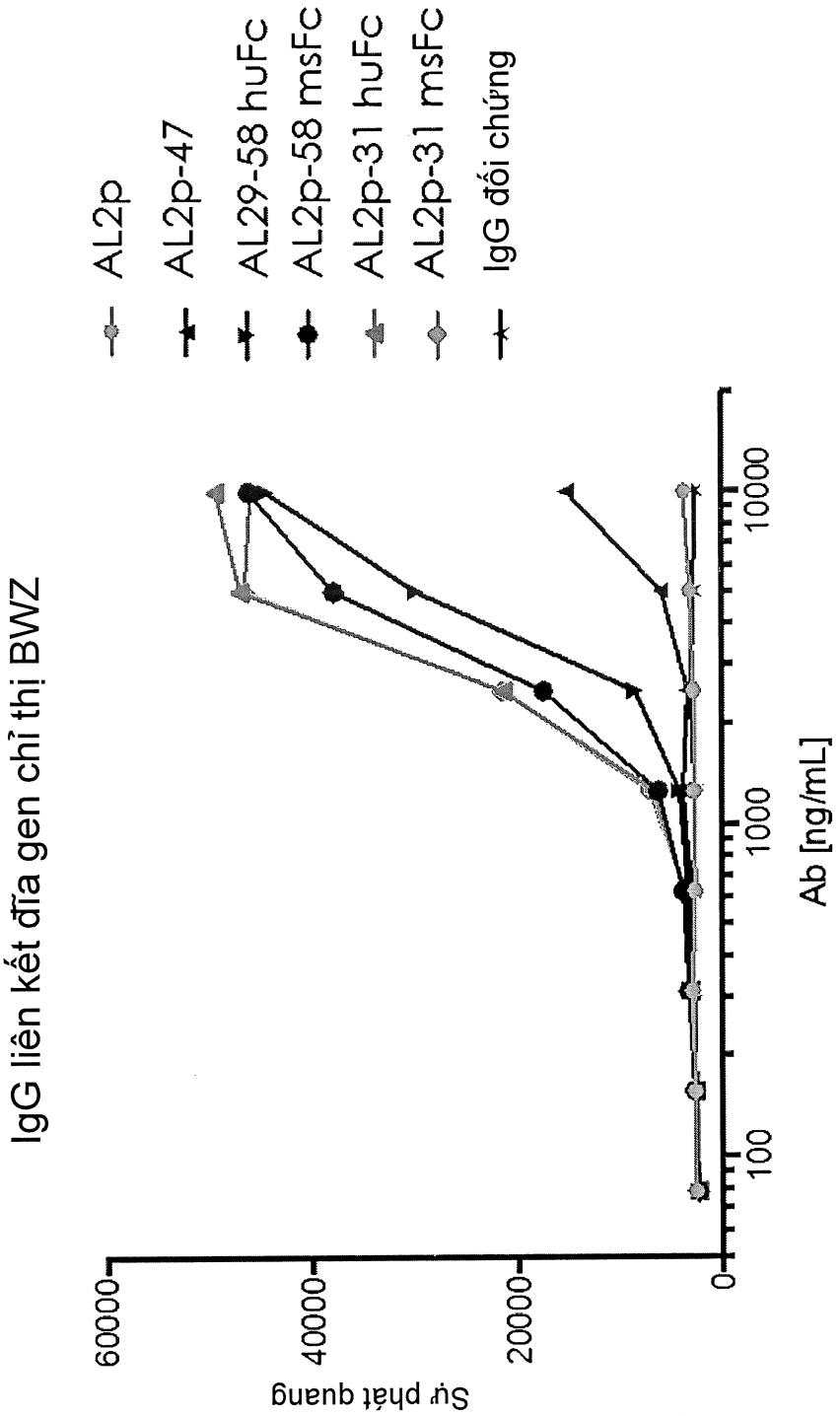

IgG liên kết đĩa gen chỉ thị BWZ
AL2p
AL2p-47
AL29-58 huFc
AL2p-58 msFc
AL2p-31 huFc
AL2p-31 msFc
IgG đối chứng
Sự phát quang
60000
40000
20000
0
100
1000
10000
Ab [ng/mL]

FIG. 4B

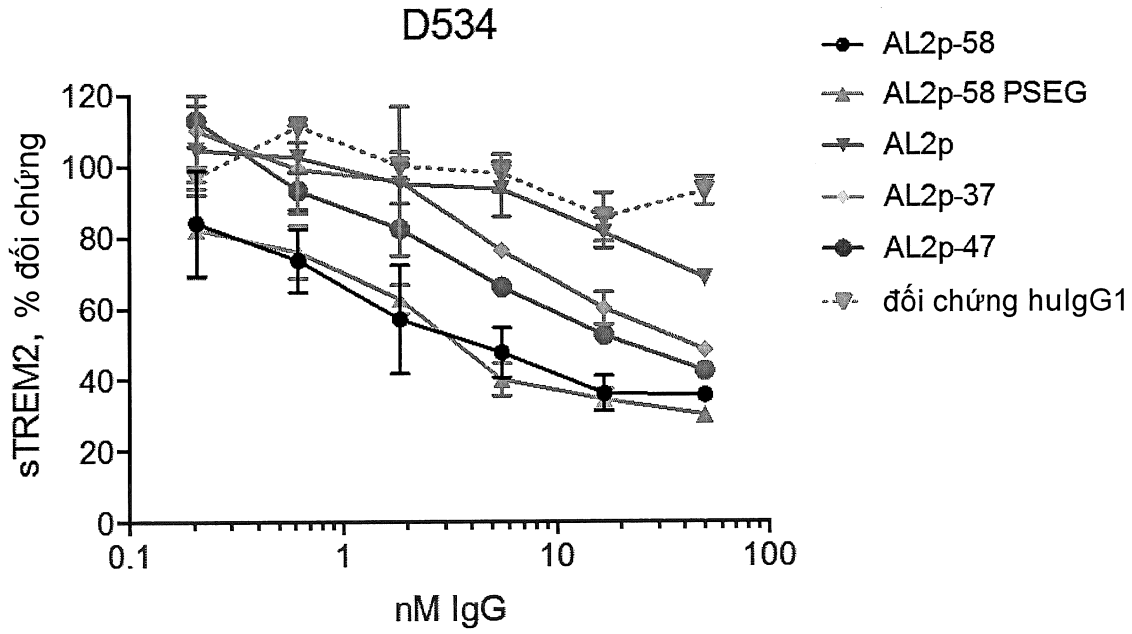

D534
sTREM2, % đối chứng
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
nM IgG
AL2p-58
AL2p-58 PSEG
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
đối chứng hulgG1

FIG. 5A

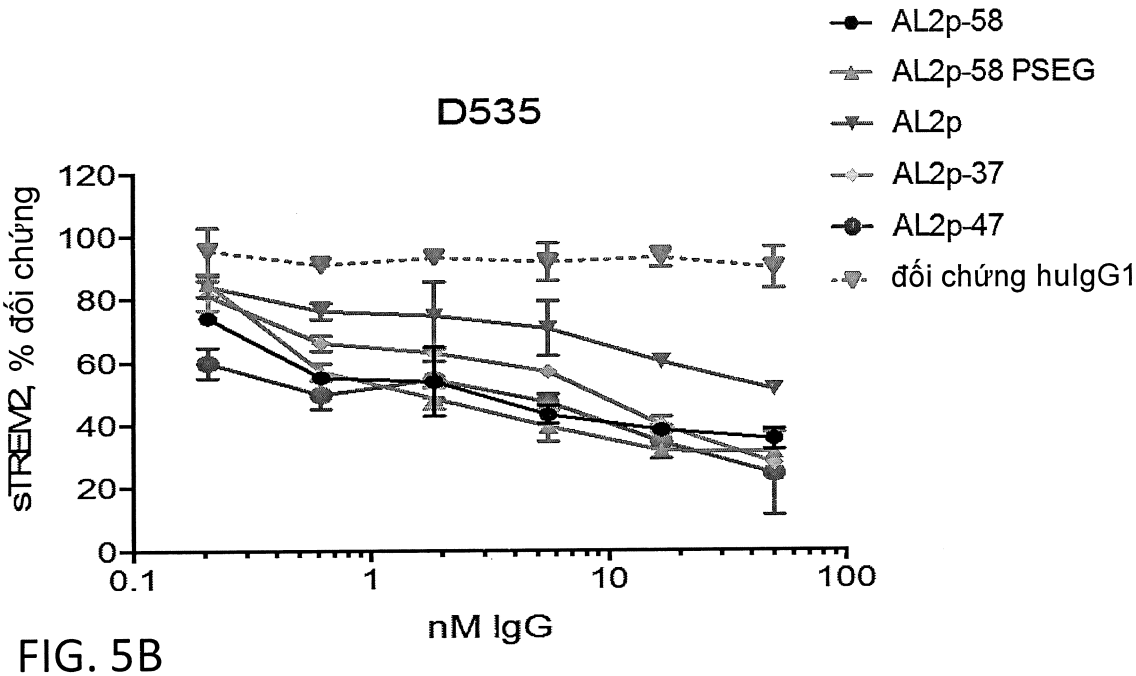

D535
sTREM2, % đối chứng
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
nM IgG
AL2p-58
AL2p-58 PSEG
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
đối chứng hulgG1

FIG. 5B

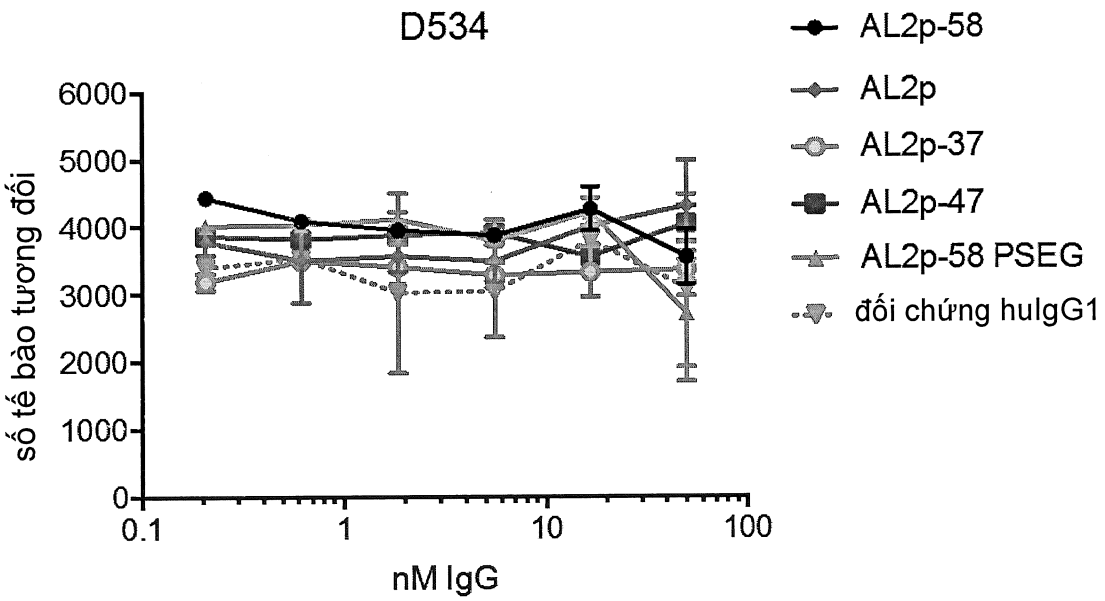

D534
AL2p-58
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
AL2p-58 PSEG
đối chứng hulgG1
số tế bào tương đối
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
nM IgG

FIG. 6A

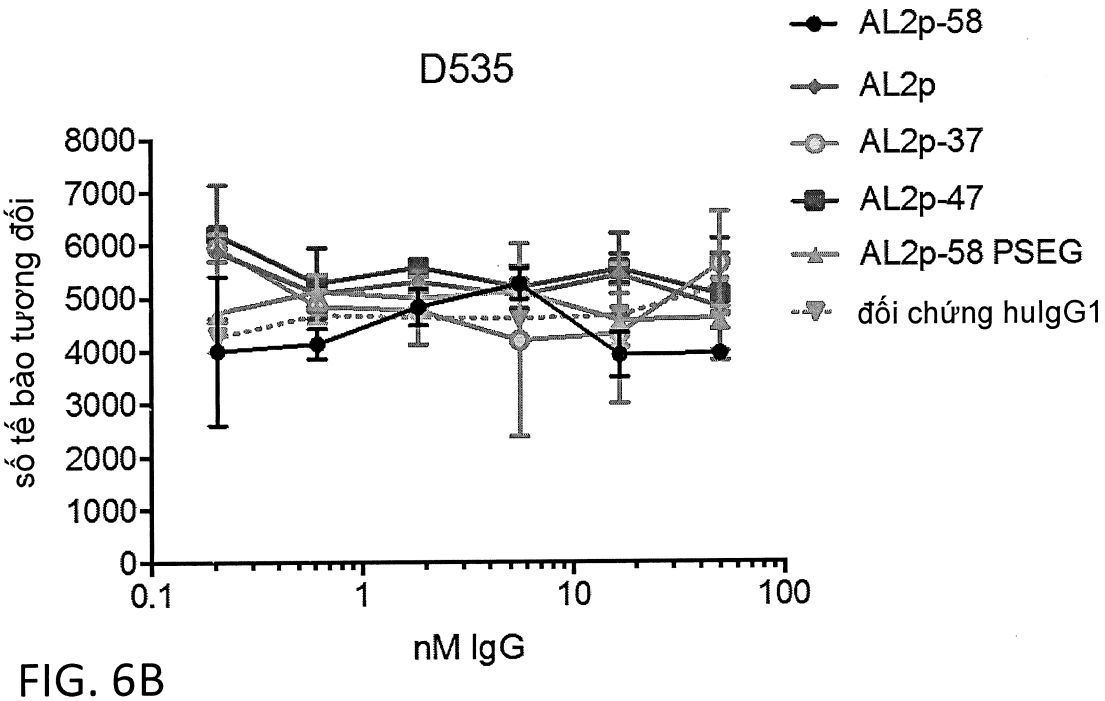

D535
AL2p-58
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
AL2p-58 PSEG
đối chứng hulgG1
số tế bào tương đối
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
nM IgG

FIG. 6B

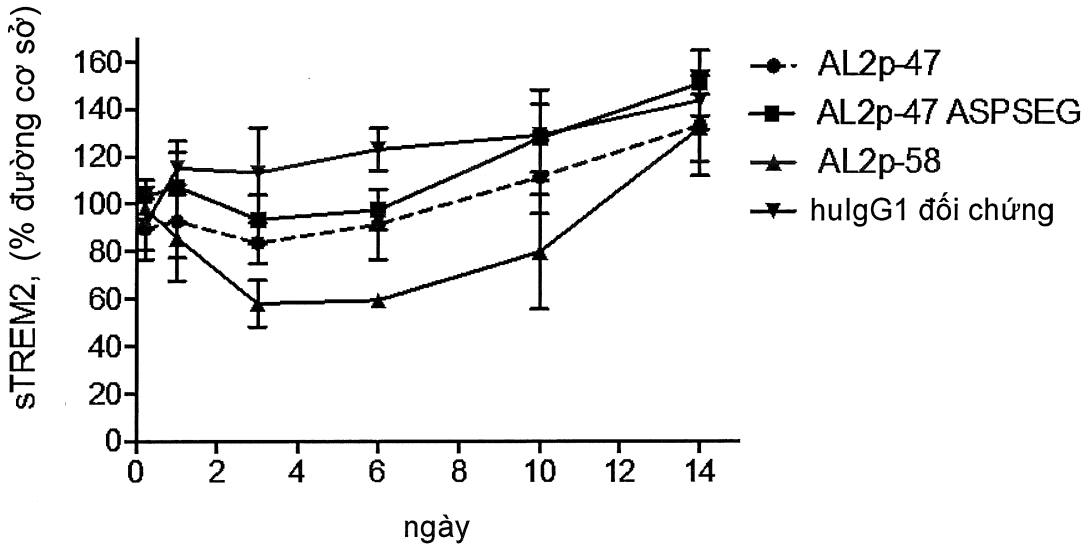

sTREM2, (% đường cơ sở)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
ngày
AL2p-47
AL2p-47 ASPSEG
AL2p-58
hulgG1 đối chứng

FIG. 7A

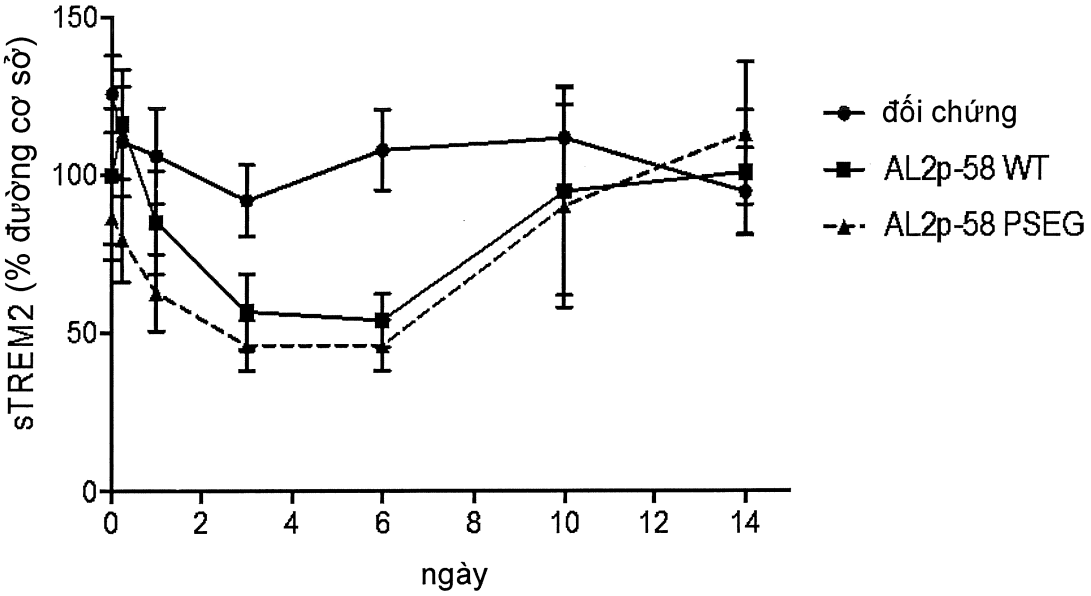

sTREM2 (% đường cơ sở)
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
12
14
ngày
đối chứng
AL2p-58 WT
AL2p-58 PSEG

FIG. 7B

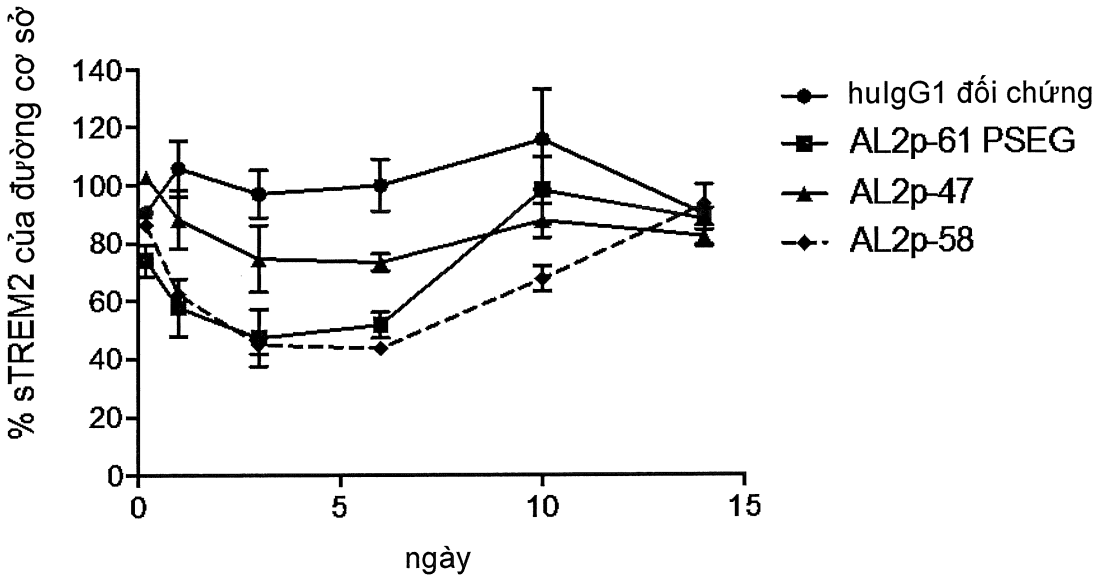

% sTREM2 của đường cơ sở
140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
ngày
huIgG1 đối chứng
AL2p-61 PSEG
AL2p-47
AL2p-58

FIG. 7C

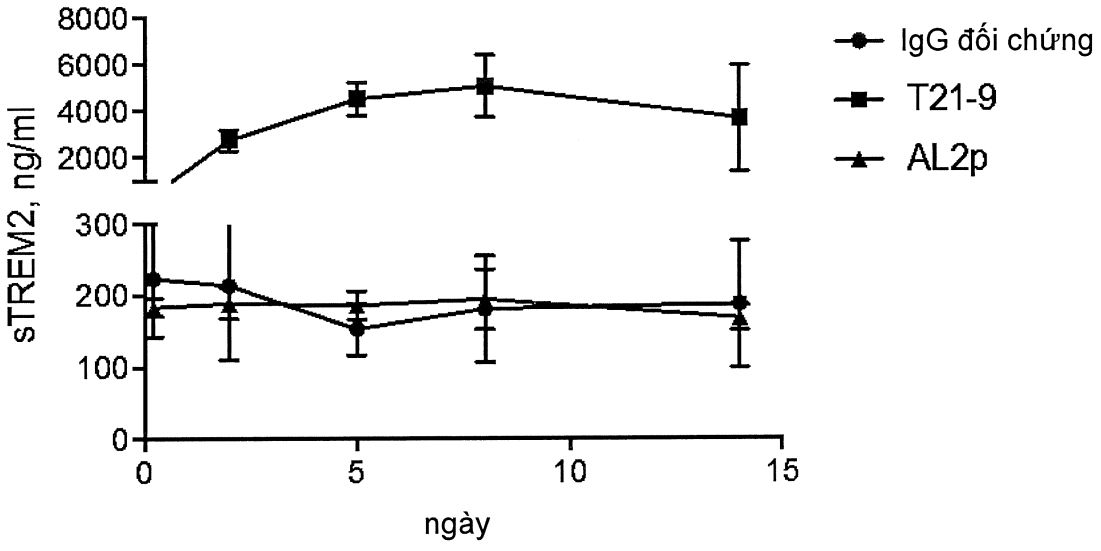

sTREM2, ng/ml
8000
6000
4000
2000
300
200
100
0
0
5
10
15
ngày
IgG đối chứng
T21-9
AL2p

FIG. 7D

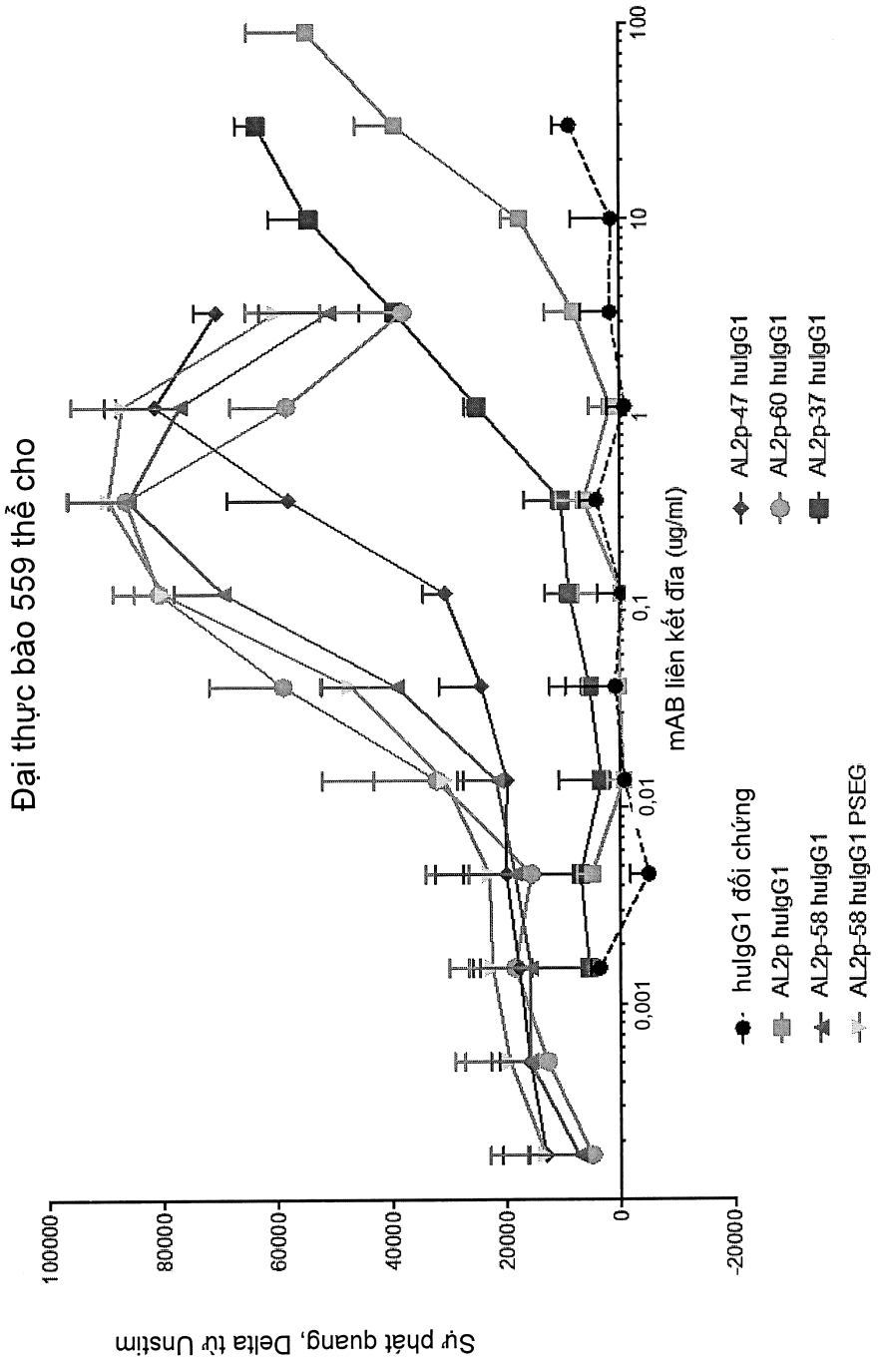

Đại thực bào 559 thể cho
Sự phát quang, Delta từ Unstim
100000
80000
60000
40000
20000
0
-20000
0,001
0,01
0,1
1
10
100
mAB liên kết đĩa (ug/ml)
huIgG1 đối chứng
AL2p huIgG1
AL2p-58 huIgG1
AL2p-58 huIgG1 PSEG
AL2p-47 huIgG1
AL2p-60 huIgG1
AL2p-37 huIgG1

FIG. 8A

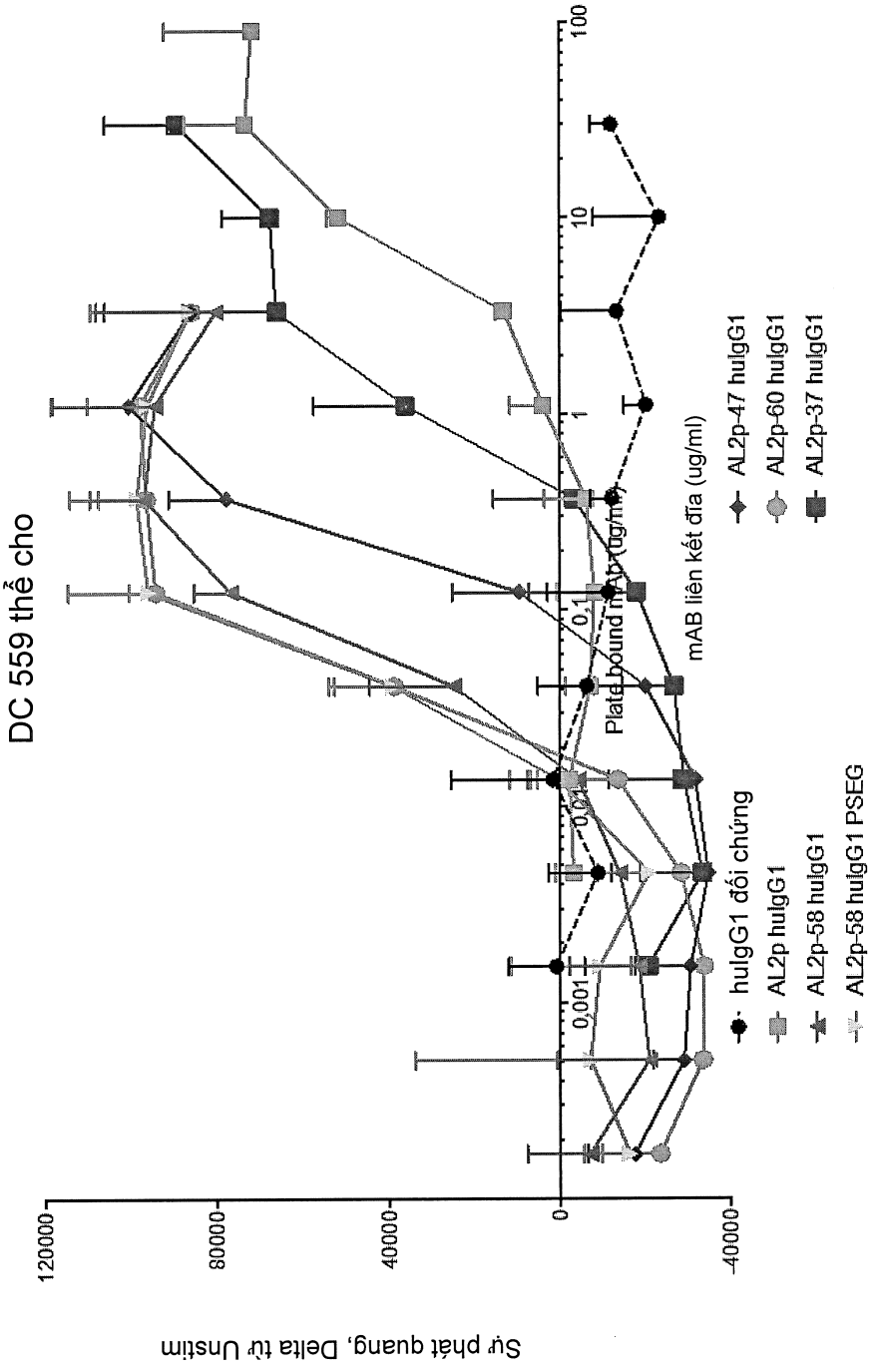

DC 559 thể cho
Sự phát quang, Delta từ Unstim
120000
80000
40000
0
-40000
0,001
0,01
0,1
1
10
100
Plate bound mAb (ug/ml)
mAB liên kết đĩa (ug/ml)
huIgG1 đối chứng
AL2p huIgG1
AL2p-58 huIgG1
AL2p-58 huIgG1 PSEG
AL2p-47 huIgG1
AL2p-60 huIgG1
AL2p-37 huIgG1

FIG. 8B

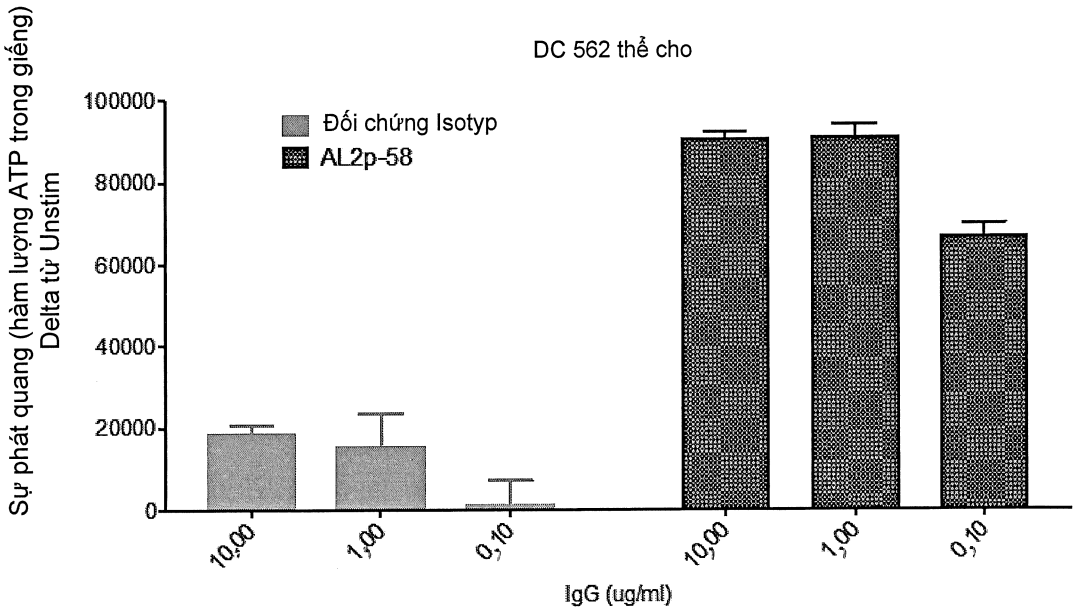

DC 562 thể cho
Đối chứng Isotyp
AL2p-58
Sự phát quang (hàm lượng ATP trong giếng)
Delta từ Unstim
100000
80000
60000
40000
20000
0
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
IgG (ug/ml)

FIG. 8C

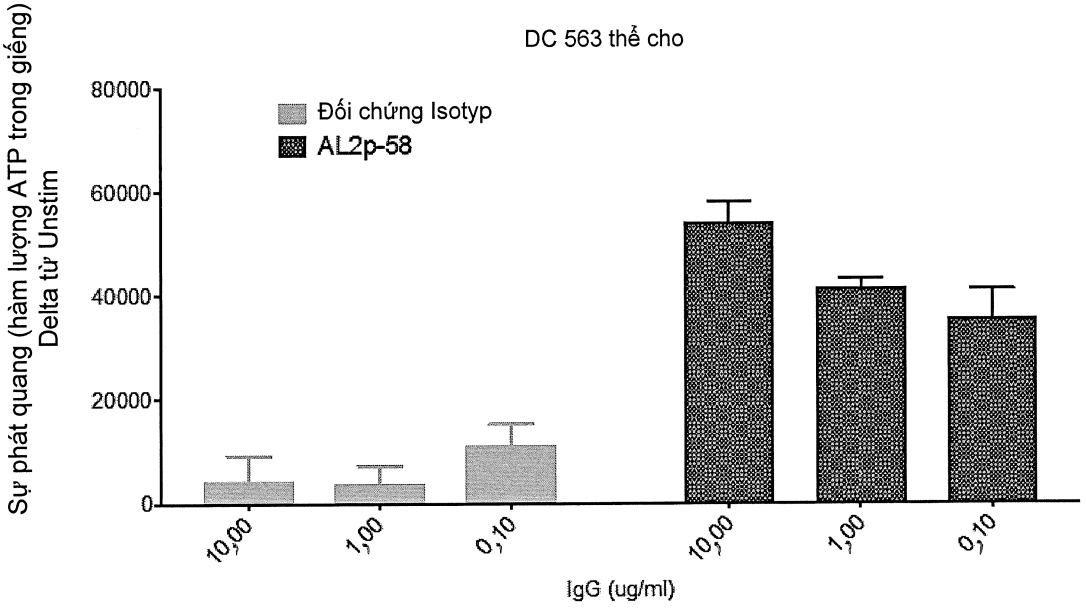

DC 563 thể cho
Đối chứng Isotyp
AL2p-58
Sự phát quang (hàm lượng ATP trong giếng)
Delta từ Unstim
80000
60000
40000
20000
0
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
IgG (ug/ml)

FIG. 8D

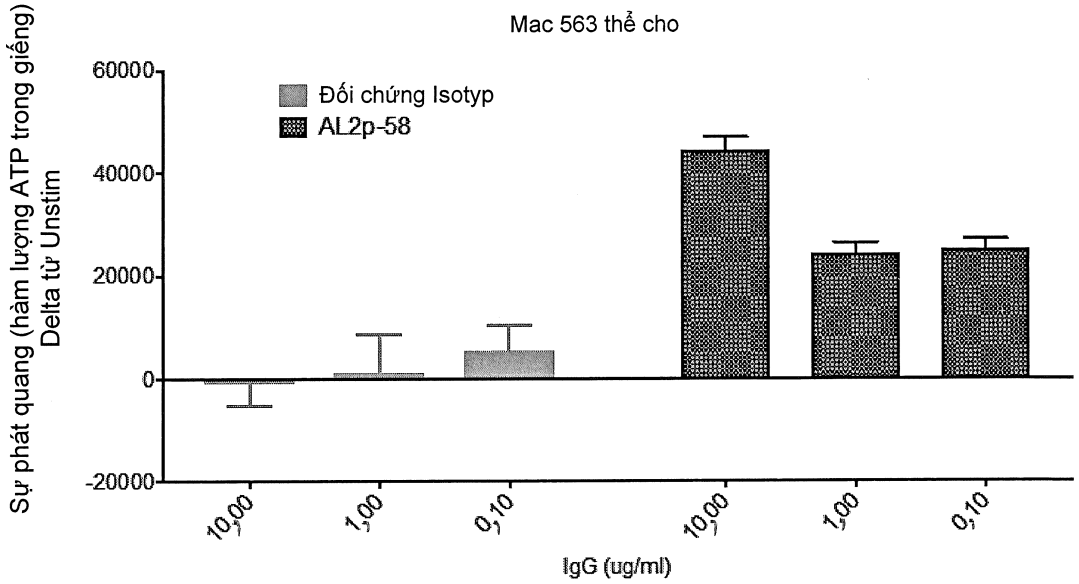

Mac 563 thể cho
Đối chứng Isotyp
AL2p-58
Sự phát quang (hàm lượng ATP trong giếng)
Delta từ Unstim
60000
40000
20000
0
-20000
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
IgG (ug/ml)

FIG. 8E

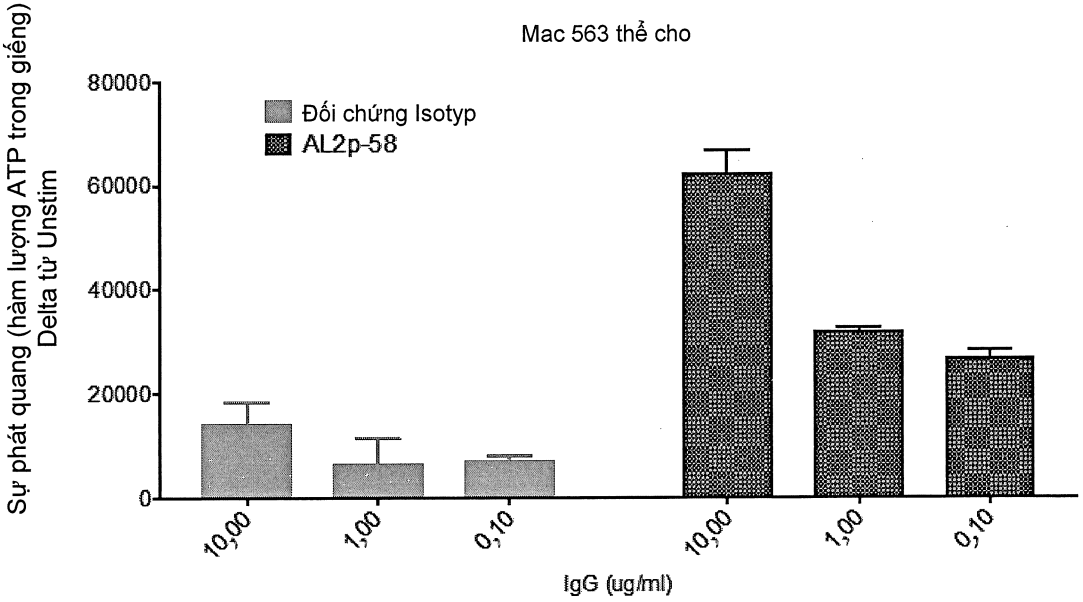

Mac 563 thể cho
Đối chứng Isotyp
AL2p-58
Sự phát quang (hàm lượng ATP trong giếng)
Delta từ Unstim
80000
60000
40000
20000
0
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
IgG (ug/ml)

FIG. 8F

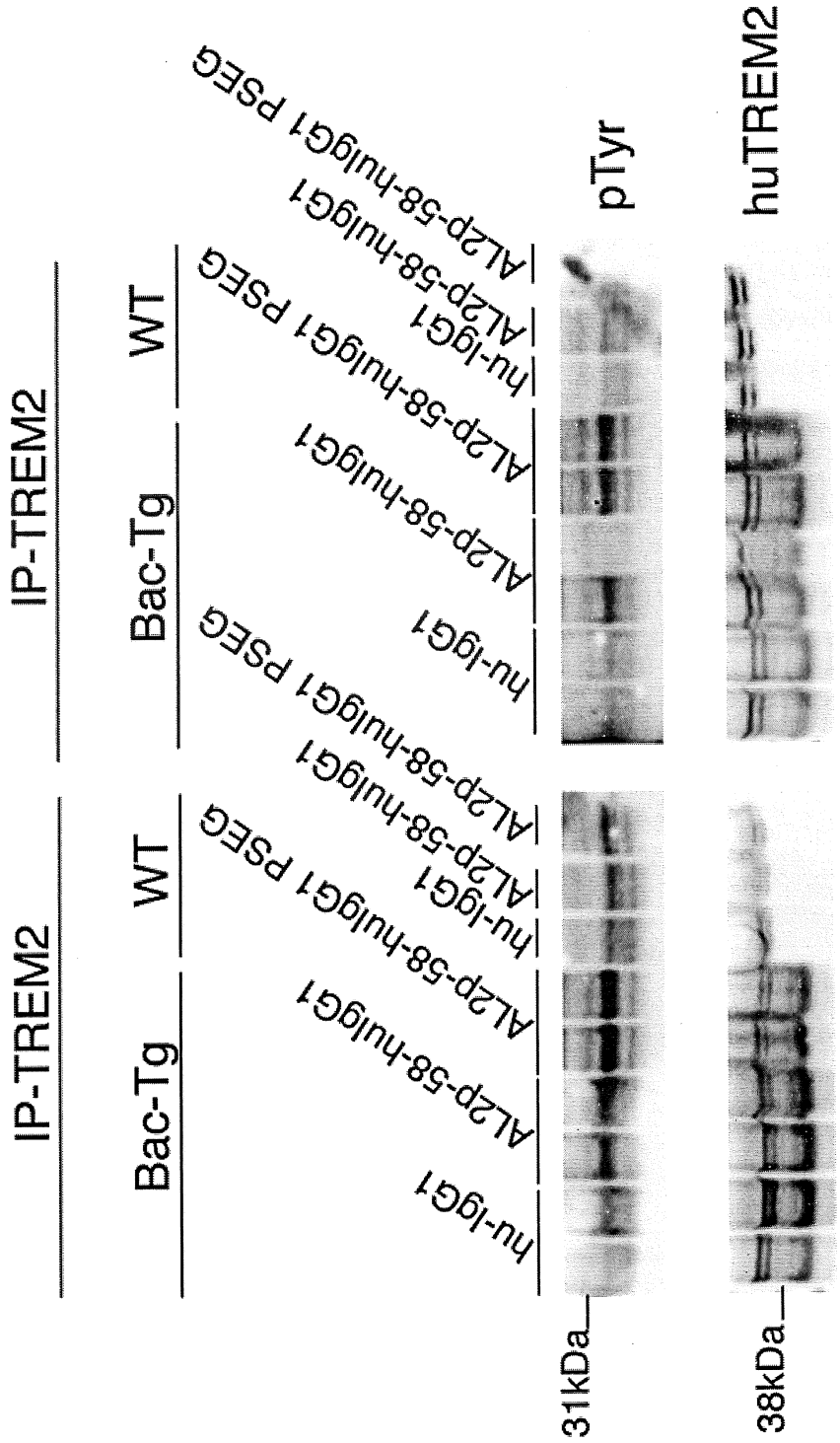

IP-TREM2
Bac-Tg
WT
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
IP-TREM2
Bac-Tg
WT
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
pTyr
huTREM2
31kDa
38kDa

FIG. 9

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Alector LLC
Schwabe, Tina
Brown, Eric
Kong, Philip
Tassi, Ilaria
Lee, Seung-Joo
Rosenthal, Arnon
Pejchal, Robert
Nielson, Nels P.

<120> KHÁNG THỂ LIÊN KẾT VỚI THỤ THỂ KHỞI ĐỘNG BIỂU HIỆN TRÊN TẾ BÀO TỦY 2 (TREM2) VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ NÀY

<130> 73502-20018.40

<140> Chưa được chuyển nhượng
<141> đồng thời theo đây

<150> US 62/636,095
<151> 2018-02-27

<150> US 62/541,019
<151> 2017-08-03

<160> 218

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 230
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met	Glu	Pro	Leu	Arg	Leu	Leu	Ile	Leu	Leu	Phe	Val	Thr	Glu	Leu	Ser
1				5				10					15		
Gly	Ala	His	Asn	Thr	Thr	Val	Phe	Gln	Gly	Val	Ala	Gly	Gln	Ser	Leu
			20					25					30		
Gln	Val	Ser	Cys	Pro	Tyr	Asp	Ser	Met	Lys	His	Trp	Gly	Arg	Arg	Lys
		35					40					45			
Ala	Trp	Cys	Arg	Gln	Leu	Gly	Glu	Lys	Gly	Pro	Cys	Gln	Arg	Val	Val
	50					55					60				
Ser	Thr	His	Asn	Leu	Trp	Leu	Leu	Ser	Phe	Leu	Arg	Arg	Trp	Asn	Gly
65					70					75					80
Ser	Thr	Ala	Ile	Thr	Asp	Asp	Thr	Leu	Gly	Gly	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr
				85					90					95	
Leu	Arg	Asn	Leu	Gln	Pro	His	Asp	Ala	Gly	Leu	Tyr	Gln	Cys	Gln	Ser
			100					105					110		
Leu	His	Gly	Ser	Glu	Ala	Asp	Thr	Leu	Arg	Lys	Val	Leu	Val	Glu	Val
		115					120					125			
Leu	Ala	Asp	Pro	Leu	Asp	His	Arg	Asp	Ala	Gly	Asp	Leu	Trp	Phe	Pro
	130					135					140				
Gly	Glu	Ser	Glu	Ser	Phe	Glu	Asp	Ala	His	Val	Glu	His	Ser	Ile	Ser
145					150					155					160
Arg	Ser	Leu	Leu	Glu	Gly	Glu	Ile	Pro	Phe	Pro	Pro	Thr	Ser	Ile	Leu
				165					170					175	
Leu	Leu	Leu	Ala	Cys	Ile	Phe	Leu	Ile	Lys	Ile	Leu	Ala	Ala	Ser	Ala

```
            180                 185                 190
Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro
        195                 200                 205
Ser Glu Leu Asp Cys Gly His Asp Pro Gly Tyr Gln Leu Gln Thr Leu
    210                 215                 220
Pro Gly Leu Arg Asp Thr
225                 230


<210> 2
<211> 227
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 2
Met Gly Pro Leu His Gln Phe Leu Leu Leu Leu Ile Thr Ala Leu Ser
 1               5                  10                  15
Gln Ala Leu Asn Thr Thr Val Leu Gln Gly Met Ala Gly Gln Ser Leu
            20                  25                  30
Arg Val Ser Cys Thr Tyr Asp Ala Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
        35                  40                  45
Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
    50                  55                  60
Ser Thr His Gly Val Trp Leu Leu Ala Phe Leu Lys Lys Arg Asn Gly
65                  70                  75                  80
Ser Thr Val Ile Ala Asp Asp Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Ile Thr
                85                  90                  95
Leu Lys Asn Leu Gln Ala Gly Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Leu Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val Leu Gln Lys Val Leu Val Glu Val
        115                 120                 125
Leu Glu Asp Pro Leu Asp Asp Gln Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
    130                 135                 140
Glu Glu Ser Ser Ser Phe Glu Gly Ala Gln Val Glu His Ser Thr Ser
145                 150                 155                 160
Arg Asn Gln Glu Thr Ser Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu Leu Leu Leu
                165                 170                 175
Ala Cys Val Leu Leu Ser Lys Phe Leu Ala Ala Ser Ile Leu Trp Ala
            180                 185                 190
Val Ala Arg Gly Arg Gln Lys Pro Gly Thr Pro Val Val Arg Gly Leu
        195                 200                 205
Asp Cys Gly Gln Asp Ala Gly His Gln Leu Gln Ile Leu Thr Gly Pro
    210                 215                 220
Gly Gly Thr
225


<210> 3
<211> 228
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 3
Met Glu Pro Leu His Val Phe Val Leu Leu Leu Val Thr Glu Leu Ser
 1               5                  10                  15
Gln Ala Leu Asn Thr Thr Val Leu Gln Gly Val Ala Gly Gln Ser Leu
            20                  25                  30
Arg Val Ser Cys Thr Tyr Asp Ala Leu Arg His Trp Gly Arg Arg Lys
```

```
        35                  40                  45
Ala Trp Cys Arg Gln Leu Ala Glu Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
    50                  55                  60
Ser Thr His Gly Val Trp Leu Leu Ala Phe Leu Arg Lys Gln Asn Gly
65                  70                  75                  80
Ser Thr Val Ile Thr Asp Asp Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Ile Thr
                85                  90                  95
Leu Arg Asn Leu Gln Ala Gly Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Leu Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val Leu Gln Lys Val Val Val Glu Val
        115                 120                 125
Leu Glu Asp Pro Leu Asp Asp Gln Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
    130                 135                 140
Glu Glu Ser Glu Ser Phe Glu Gly Ala Gln Val Glu His Ser Thr Ser
145                 150                 155                 160
Ser Gln Val Ser Ser Cys Gly Ser Pro Leu Thr Tyr His Leu Pro Pro
                165                 170                 175
Lys Glu Pro Ile Arg Lys Asp Leu Leu Pro Thr His Phe His Ser Ser
            180                 185                 190
Pro Pro Gly Leu Cys Pro Pro Glu Gln Ala Ser Tyr Ser Gln His Pro
        195                 200                 205
Leu Gly Cys Gly Gln Gly Gln Ala Glu Ala Gly Asp Thr Cys Gly Gln
    210                 215                 220
Trp Ala Arg Leu
225
```

<210> 4
<211> 260
<212> PRT
<213> Macaca mulatta

<400> 4

```
Met Pro Asp Pro Leu Phe Ser Ala Val Gln Gly Lys Asp Lys Ile Leu
 1               5                  10                  15
His Lys Ala Leu Cys Ile Cys Pro Trp Pro Gly Lys Gly Gly Met Glu
            20                  25                  30
Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Ala Thr Glu Leu Ser Gly Ala
        35                  40                  45
His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Glu Gly Gln Ser Leu Gln Val
    50                  55                  60
Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys Ala Trp
65                  70                  75                  80
Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val Ser Thr
                85                  90                  95
His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Arg Asn Gly Ser Thr
            100                 105                 110
Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr Leu Arg
        115                 120                 125
Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser Leu His
    130                 135                 140
Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val Leu Ala
145                 150                 155                 160
Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro Gly Glu
                165                 170                 175
Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser Arg Ser
            180                 185                 190
Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Val Leu Leu Leu
```

```
        195                 200                 205
Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala Leu Trp
    210                 215                 220
Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro Ser Glu
225                 230                 235                 240
Pro Asp Cys Gly His Asp Pro Gly His Gln Leu Gln Thr Leu Pro Gly
                245                 250                 255
Leu Arg Asp Thr
            260
```

<210> 5
<211> 230
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 5

```
Met Glu Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Ala Thr Glu Leu Ser
 1               5                  10                  15
Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Glu Gly Gln Ser Leu
            20                  25                  30
Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
        35                  40                  45
Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
    50                  55                  60
Ser Thr His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Arg Asn Gly
65                  70                  75                  80
Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
                85                  90                  95
Leu Arg Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
        115                 120                 125
Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
    130                 135                 140
Gly Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160
Arg Ser Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Val Leu
                165                 170                 175
Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala
            180                 185                 190
Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro
        195                 200                 205
Ser Glu Pro Asp Cys Gly His Asp Pro Gly His Gln Leu Gln Thr Leu
    210                 215                 220
Pro Gly Leu Arg Asp Thr
225                 230
```

<210> 6
<211> 230
<212> PRT
<213> Equus caballus

<400> 6

```
Met Glu Pro Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu Ser Val Ala Glu Leu Ser
 1               5                  10                  15
Arg Gly His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Thr Ala Gly Arg Ser Leu
```

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


<210> 7
<211> 233
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<400> 7
Met Glu Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala Glu Leu Ser
 1               5                  10                  15
Arg Ala His Asn Thr Ser Val Phe Gln Gly Thr Ala Gly Gln Ser Leu
            20                  25                  30
Arg Val Ser Cys Ser Tyr Asn Ser Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
        35                  40                  45
Ala Trp Cys Arg Gln Leu Ser Glu Glu Gly Leu Cys Gln His Val Val
    50                  55                  60
Ser Thr His Pro Thr Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Arg Asn Gly
65                  70                  75                  80
Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Ala Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
                85                  90                  95
Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Lys Lys Val Leu Val Glu Val
        115                 120                 125
Leu Ala Asp Pro Leu Glu Ser Gln Ser Lys Ser Phe Gln Asp Val Gln
    130                 135                 140
Met Glu His Ser Ile Ser Arg Asn Leu Ser Glu Glu Ser Leu Phe Pro
145                 150                 155                 160
Pro Thr Ser Thr Leu Phe Leu Leu Ala Cys Val Phe Leu Ser Lys Leu
                165                 170                 175
Leu Val Ala Ser Ala Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly His Lys Gln
```

```
            180                 185                 190
Arg Thr Ser Pro Ala Gly Gly Leu Asp Cys Gly Arg Asp Pro Gly Asp
        195                 200                 205
Gln Asp Gln Thr Leu Thr Asp Glu Leu Gly Glu Ser Ser Asp Gln Asp
    210                 215                 220
Gln Thr Leu Thr Glu Leu Arg Asp Thr
225                 230


<210> 8
<211> 230
<212> PRT
<213> Canis familiaris

<400> 8
Met Glu Pro Leu Trp Leu Leu Ile Leu Leu Ala Val Thr Glu Leu Ser
 1               5                  10                  15
Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Met Ala Gly Arg Ser Leu
            20                  25                  30
Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asn Ser Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
        35                  40                  45
Ala Trp Cys Arg Gln Val Asp Lys Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
    50                  55                  60
Ser Thr His Arg Ser Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Trp Asn Gly
65                  70                  75                  80
Ser Thr Ala Ile Val Asp Asp Ala Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
                85                  90                  95
Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
            100                 105                 110
Leu Tyr Gly Asp Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
        115                 120                 125
Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Leu Asp Pro Gly Asp Leu Trp Ile Pro
    130                 135                 140
Glu Glu Ser Lys Gly Phe Glu Asp Ala His Val Glu Pro Ser Val Ser
145                 150                 155                 160
Arg Ser Leu Ser Glu Glu Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu
                165                 170                 175
Phe Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ser Lys Phe Leu Ala Ala Ser Ala
            180                 185                 190
Leu Trp Ala Ala Ala Trp Arg Gly Gln Lys Leu Gly Thr Pro Gln Ala
        195                 200                 205
Ser Glu Leu Asp Cys Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Gln Leu Gln Thr Leu
    210                 215                 220
Thr Glu Pro Arg Asp Met
225                 230


<210> 9
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 10
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 10
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 11
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 11
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 12
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 13
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 13
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 14
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 14
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1   5   10   15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 15
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1   5   10   15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 16
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1   5   10

<210> 17
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 17
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
            20

<210> 18
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 18
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
            20

<210> 19
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 19
Gly Val Val Met Ala Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
            20

<210> 20
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 20
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
            20

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 21
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
 1   5   10   15

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 22
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1   5   10   15

<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 23
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1   5   10   15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 24
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 24
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1   5   10   15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 25
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 1   5   10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 26
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 27
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 28
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 30
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

```
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 31
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 31

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 32
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 32

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Leu Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 33
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Arg Ser
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 34
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 35
<211> 123
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 36
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 36
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala His Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 37
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 37
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 38
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 39
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 40
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 40

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 41
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 41

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

```
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Trp
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 42
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 42

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 43
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 43

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

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

<210> 44
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 44

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Tyr Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 45
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 45

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

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 46
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 47
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 48
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Val Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 51
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 52
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Trp Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 53
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 54
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 54
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Glu

```
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 55
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 55

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 56
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 56

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

```
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 57
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 57

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Trp Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala His Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 58
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 58

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

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

<210> 59
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 59

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 60
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 60

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

115 120

<210> 61
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 62
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63

<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 63
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 64
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 64
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50   55   60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 65
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 65
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50   55   60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 66
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 67
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 67

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 68
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 68

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 69
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 69

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
```

```
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 70
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 70

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 71
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 71

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

```
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 72
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 72

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 73
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 73

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

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 75
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 76
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 77
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 77
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
    50   55   60
Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 78
<211> 123

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 78
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
    50   55   60
Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 79
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 79
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 80
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 80
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 81
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 81
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 82
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 82
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

```
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
    50                  55                  60
Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 83
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 83

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 84
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 84

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
```

```
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 85
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 85

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 86
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 86

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 87
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60
Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 88
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

```
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 89
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 89

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
    50                  55                  60
Arg Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 90
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 90

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 91
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 91
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 92
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 93
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 93
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 94
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 94
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Trp Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 95
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 95
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile His Ser
20 25 30

```
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 96
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 96

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

<210> 97
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 97

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

```
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210> 98
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 98
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210> 99
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 99
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210> 100
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 100
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Ser Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Lys Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 101
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 101
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 102
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 102
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser

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


<210> 103
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 103
Gly Val Val Met Ala Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110


<210> 104
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 104
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
65                  70                  75                  80
Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
```

```
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 105
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 105

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

<210> 106
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 106

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

<210> 107
<211> 112
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 107
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 108
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 108
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 109
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 109
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15

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

<210> 110
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 110

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

<210> 111
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 111

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

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

<210> 112
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 112
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 113
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 113
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 114
<211> 112

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 114
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 115
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 115
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 116
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 116
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

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

<210> 117
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 117

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

<210> 118
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 118

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

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

<210> 119
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 119
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe
50 55 60
Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 120
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 4
<223> Xaa = Ser hoặc Trp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 5
<223> Xaa = Ser, Leu, hoặc Arg

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 6
<223> Xaa = Ser, Asp, His, Gln, hoặc Glu

<400> 121
Tyr Ala Phe Xaa Xaa Xaa Trp Met Asn
 1   5

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 6
<223> Xaa = Asp, Gly, Glu, Gln, hoặc Val

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 8
<223> Xaa = Asp hoặc Gln

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa = Gln, Arg, His, Trp, Tyr, hoặc Gly

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 15
<223> Xaa = Phe, Arg, hoặc Trp

<220>

<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa = Gln, Arg, Lys, hoặc His

<400> 122
Arg Ile Tyr Pro Gly Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Ala Xaa Lys Xaa Xaa
 1   5   10   15
Gly

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 7
<223> Xaa = Gln hoặc Lys

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa = Glu, Ser, hoặc Ala

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 14
<223> Xaa = Met hoặc His

<400> 123
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Xaa Pro Gly Xaa Ser Tyr Ala Xaa Asp Tyr
 1   5   10   15

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 124
Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn
 1   5

<210> 125
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 125
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 126
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10   15

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 2
<223> Xaa = Ser hoặc Thr

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 4
<223> Xaa = Gln, Arg, hoặc Ser

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 7
<223> Xaa = Val hoặc Ile

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 11
<223> Xaa = Gly, Arg, Trp, Gln, hoặc Ala

<400> 127
Arg Xaa Ser Xaa Ser Leu Xaa His Ser Asn Xaa Tyr Thr Tyr Leu His
 1   5   10   15

<210> 128
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 6
<223> Xaa = Phe, Arg, Val, hoặc Lys

<400> 128
Lys Val Ser Asn Arg Xaa Ser
 1   5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 129
Ser Gln Ser Thr Arg Val Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 130
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 130
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
 1   5   10   15

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 131
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1   5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 132
Tyr Ala Phe Ser Ser Gln Trp Met Asn
 1   5

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 133
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 134
Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser
 1   5

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 135
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 136
Tyr Ala Phe Ser Ser Asp Trp Met Asn
 1   5

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 137
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe His
 1   5   10   15
Gly

<210> 138
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 138
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10   15

<210> 139
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 139
Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His
 1   5   10   15

<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 140
Lys Val Ser Asn Arg Val Ser

1 5

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 141
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 142
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 142
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 143
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 144
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 145
<211> 110
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1   5   10   15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20   25   30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35   40   45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50   55   60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65   70   75   80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85   90   95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
            100   105   110

<210> 146
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1   5   10   15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20   25   30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35   40   45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50   55   60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65   70   75   80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85   90   95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100   105   110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115   120   125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130   135   140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145   150   155   160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165   170   175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180   185   190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195   200   205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210   215   220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 147
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 147
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 148
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 148
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 149
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 149
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 150
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 150
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 151
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 151
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 152
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 152
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

```
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 153
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 153

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 154
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

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

```
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 155
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

```
<400> 155
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
```

145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 156
<211> 326
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 156
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

```
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300
Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 157
```
Tyr Ala Phe Ser Leu Ser Trp Met Asn
 1               5
```

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 158
```
Tyr Ala Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn
 1               5
```

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 159
```
Tyr Ala Phe Ser Ser His Trp Met Asn
 1               5
```

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 160
Tyr Ala Phe Ser Ser Glu Trp Met Asn
 1   5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 161
Tyr Ala Phe Trp Ser Ser Trp Met Asn
 1   5

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 162
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 163
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 163
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 164

<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 164
Arg Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 165
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
 1   5   10   15
Gly

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 166
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 167
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 167
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala His Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 168
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 168
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 169
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 170
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 170
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Trp Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 171
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Trp Lys Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 172
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Tyr Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 173
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 174
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 175
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln

1 5 10 15
Gly

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 176
Arg Ile Tyr Pro Gly Val Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 177
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 178
Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 179
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe His
1 5 10 15
Gly

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 180
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 181
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 181
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 182
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 182
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 183
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 183
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala His Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 184
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 184
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Trp Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 185
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 185
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 186
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 186
Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 187
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 187
Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 188
<211> 16
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 188
Arg Ser Ser Ser Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His
 1   5   10   15

<210> 189
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 189
Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His
 1   5   10   15

<210> 190
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 190
Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His
 1   5   10   15

<210> 191
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 191
Arg Thr Ser Arg Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His
 1   5   10   15

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 192

Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 193
Lys Val Ser Asn Arg Lys Ser
1 5

<210> 194
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 194
Ser Gln Trp Met Asn
1 5

<210> 195
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 195
Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 196
Ser Asp Trp Met Asn
1 5

<210> 197
<211> 14

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 197
Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1   5   10

<210> 198
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 198
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20   25   30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100   105   110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115   120   125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130   135   140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145   150   155   160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165   170   175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180   185   190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195   200   205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210   215   220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225   230   235   240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245   250   255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260   265   270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275   280   285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290   295   300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 199
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 199
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

```
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 200
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

```
<400> 200
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
```

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 201
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 201

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
```

```
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 202
<211> 453
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 202
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
50 55 60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

```
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 203
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 203

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
```

```
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 204
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 204

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 205
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 205

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
```

```
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 206
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 206

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

```
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 207
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 207

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
```

435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 208
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 208
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 209
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 209

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
```

```
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 210
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 210

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
```

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 211
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 211

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

```
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 212
<211> 453
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 212

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
            20                  25                  30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 213
<211> 452
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

```
    370                 375                 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Leu Ser Pro Gly
    450
```

<210> 214
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 214

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 215
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 215
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115   120   125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130   135   140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145   150   155   160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165   170   175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180   185   190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195   200   205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210   215

<210> 216
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 216
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30
Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85   90   95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115   120   125

```
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 217
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 217

```
Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 218
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 218

Gly	Val	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1			5					10						15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Arg	Ser	Leu	Val	His	Ser
		20					25					30			
Asn	Arg	Tyr	Thr	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
	35					40					45				
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Arg	Ser	Gly	Val	Pro
50					55					60					
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70					75						80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Gln	Ser
			85					90						95	
Thr	Arg	Val	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
		100					105					110			
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
	115					120					125				
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
130					135					140					
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
145				150					155						160
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
			165					170						175	
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
		180					185					190			
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
	195					200					205				
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
210					215										