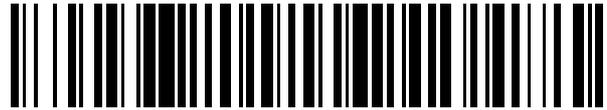


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 553**

51 Int. Cl.:

C07K 14/705 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2009 E 12176681 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2540740**

54 Título: **Receptores multiméricos de TNF**

30 Prioridad:

17.06.2008 EP 08010978

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.12.2014

73 Titular/es:

**APOGENIX GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 584
69120 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:

**HILL, OLIVER;
GIEFFERS, CHRISTIAN y
FISCHER, CARMEN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 524 553 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Receptores multiméricos de TNF

5 La presente invención se refiere a proteínas de fusión que comprenden un dominio extracelular de la familia de receptores de TNF fusionado a un dominio de trimerización, y a una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión. La proteína de fusión puede estar presente como un complejo trimérico. Es adecuada para aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico y/o investigación. Las proteínas de fusión triméricas que comprenden el dominio extracelular de un receptor de la familia TNF y un dominio Fc de inmunoglobulina son conocidas (por ejemplo, documento WO 95/27735). Esta proteína de fusión es adecuada para el tratamiento de trastornos autoinmunes, enfermedad de injerto contra hospedador, apoplejía, infarto de miocardio o paraplejía.

10 El documento WO 02/090553 describe proteínas de fusión de receptores de TNF con proteínas de trimerización tales como colectina, conectadas por secuencias enlazadoras de más de 2 o 5 aminoácidos.

15 El documento WO 2004/033486 muestra que antagonistas basados en receptor trimérico deben presentar una avidez aumentada y por lo tanto, eficacia aumentada en comparación con moléculas dimericas. El documento WO 2004/033486 describe un polipéptido de interés y una secuencia de aminoácidos de trimerización, donde los polipéptidos de interés incluyen los dominios extracelulares de receptores. Los receptores adecuados incluyen receptores del factor de necrosis tumoral.

20 El documento WO 02/00893 describe que los receptores de la superfamilia de TNF son polipéptidos que pueden multimerizarse, incluyendo Fas (CD95R). El documento WO 02/00893 muestra varios dominios que provocan trimerización, por ejemplo, colectina.

25 El documento WO 2008/025516 describe el uso del dominio de fibritina de RB69 como un dominio de trimerización para una proteína de fusión que comprende un dominio de unión del receptor de la superfamilia de TNF, un enlazador flexible, y un dominio de trimerización que es idéntico a la SEC ID N° 45.

30 Un objeto de la presente invención fue proporcionar nuevos agentes basados en dominios extracelulares del receptor de la familia TNF que tienen propiedades farmacéuticas mejoradas.

Por tanto, la presente invención se refiere a una proteína de fusión que comprende

- 35 (i) un dominio extracelular del receptor de la familia TNF seleccionado entre TNFRSF6 de acuerdo con la SEC ID N° 6,
 (ii) un elemento enlazador flexible que tiene una longitud de 2-20 aminoácidos entre los componentes (i) y (iii), y
 (iii) un dominio de trimerización seleccionado entre el grupo (G)YIEDAPSDGKFYVRKDGAWVELPTA de acuerdo con la SEC ID N° 45 o una secuencia que tiene una identidad de al menos el 70% con la misma donde el
 40 componente (i) está localizado de forma N-terminal y el componente (iii) está localizado de forma C-terminal.

La proteína de fusión puede ser una proteína monomérica o una proteína trimérica. Preferiblemente, la proteína de fusión se presenta como un complejo trimérico que consiste en tres unidades monoméricas idénticas. El complejo trimérico puede asociarse por interacciones no covalentes y/o covalentes mediadas por el dominio de trimerización. Además, el complejo trimérico puede estabilizarse por reticulación química, por ejemplo mediante un enlazador homo- o hetero-multifuncional tal como suberato de (bis)sulfosuccinimidilo.

50 El componente (i) de la proteína de fusión es un dominio de unión extracelular de un receptor de la familia TNF. Preferiblemente, el componente (i) es un dominio extracelular del receptor de la familia TNF de mamífero, particularmente humano, incluyendo variantes alélicas y/o derivados del mismo. El receptor de la familia TNF se selecciona entre TNFRSF6 (CD95R, FAS; SEC ID N° 6). La estructura de este receptor y la localización del dominio extracelular del mismo se describe en un artículo de revisión de Wajant et al. (2003), Essays in Biochemistry 39, 53-71. Puede usarse una diversidad de fragmentos que comprenden todo o una parte del dominio extracelular del receptor de TNF (incluyendo el dominio de unión a ligando) para la producción de proteínas triméricas TNFR-SF. Las regiones para la producción de proteínas triméricas TNFR-SF se mencionan en la Fig. 6, mientras que la invención se limita a TNFRSF6.

60 Se muestra un dibujo esquemático de la estructura de dominio de CD95R (Fas) de acuerdo con Wajant et al. (2003), supra, en la Fig. 1. La numeración se refiere a la proteína madura. L significa la secuencia señal secretora, CRD un dominio rico en cisteínas, TM un dominio transmembrana y PLAD un dominio de ensamblaje de unión pre-ligando. En una realización especialmente preferida, el componente (i) de la proteína de fusión recombinante se selecciona entre el dominio extracelular del receptor de CD95 humano que comprende los aminoácidos 1 a 169 de la proteína CD95R madura.

65 El componente (ii) es un elemento enlazador flexible localizado entre los componentes (i) y (iii). El elemento enlazador flexible tiene una longitud de 2-20 aminoácidos. El elemento enlazador es preferiblemente un enlazador

de glicina/serina, es decir, un enlazador peptídico que consiste sustancialmente en los aminoácidos glicina y serina. En una realización especialmente preferida, el enlazador tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre $(GSS)_a (GSG)_b$ (SEC ID N° 41) y $(GTT)_a (GTG)_b$ (SEC ID N° 42) donde a o b es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, donde cuando $a=0$ entonces b es ≥ 1 y cuando $b=0$ entonces a es ≥ 1 . Es evidente para los especialistas en la técnica que en casos en que el dominio extracelular del receptor de la familia TNF o el dominio de unión a ligando del mismo ya termina con una G, dicha G puede formar la primera G del enlazador en la secuencia enlazadora. También es evidente para los especialistas en la técnica que en casos en que el dominio de trimerización ya empieza con una G, dicha G puede formar la última G del enlazador en la secuencia enlazadora.

El componente (iii) es un dominio de trimerización. El componente (iii) es un dominio de trimerización de fibritina de bacteriófago del bacteriófago RB69. El componente (iii) comprende la secuencia de aminoácidos (G)YIEDAPSDGK ELPTA de acuerdo con la SEC ID N° 45, o una variante de secuencia que tiene una identidad de al menos el 70%, 75%, 80%, 85% o preferiblemente de al menos el 90% con la misma. Ejemplos de variantes de secuencia preferidas se muestran en el documento PCT/EP2007/007517. Se prefiere que el componente (iii) tenga una longitud de 20 hasta 30 aminoácidos.

En otra realización preferida adicional, el dominio de trimerización puede glucosilarse de forma artificial, lo que puede conferir solubilidad potenciada a la proteína y puede ser útil para modular la farmacocinética sin limitarse a la misma.

De acuerdo con la norma de N-glucosilación normalmente aceptada, se requiere una secuencia consenso tripeptídica que consiste en N-X-S/T para la N-glucosilación de proteínas.

En la proteína de fusión de la invención, el componente (i) está localizado de forma N-terminal y el componente (iii) está localizado de forma C-terminal.

La proteína de fusión puede comprender adicionalmente un dominio peptídico señal N-terminal, que permite el procesamiento, por ejemplo la secreción extracelular, en una célula hospedadora adecuada. Preferiblemente, el dominio peptídico señal N-terminal comprende una proteasa, por ejemplo, un sitio de escisión por peptidasa señal y por tanto puede eliminarse después de o durante la expresión para obtener la proteína madura. Además, la proteína de fusión puede comprender adicionalmente un elemento flexible C-terminal, que tiene una longitud de por ejemplo 1-50, preferiblemente 10-30 aminoácidos que puede incluir o conectar con un dominio de reconocimiento/purificación, por ejemplo un dominio FLAG, un dominio Strep-tag y/o un dominio poli-His.

La Figura 2 muestra un dibujo esquemático de una proteína de fusión preferida de la presente invención que comprende un dominio peptídico señal N-terminal (SP), el dominio CD95 extracelular (E-CD95), un enlazador flexible $(GSS)_3$ GS, un motivo de trimerización, un espaciador adicional, por ejemplo un espaciador de serina para proporcionar flexibilidad de las marcas de purificación y una secuencia de marca (St), por ejemplo el dominio Streptag.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína de fusión como se ha descrito anteriormente. La molécula de ácido nucleico puede ser una molécula de ADN, por ejemplo una molécula de ADN bicatenaria o monocatenaria, o una molécula de ARN. La molécula de ácido nucleico puede codificar la proteína de fusión o un precursor de la misma, por ejemplo una pro- o pre-proforma de la proteína de fusión que puede comprender una secuencia señal u otras partes de aminoácidos heterólogas para la secreción o purificación que se localizan preferiblemente en el extremo N- y/o C-terminal de la proteína de fusión. Las partes de aminoácidos heterólogas pueden unirse al primero y/o segundo dominio mediante un sitio de escisión por proteasa, por ejemplo un sitio de escisión por proteasa de Factor X_a, trombina o IgA.

La molécula de ácido nucleico puede unirse de forma funcional a una secuencia de control de la expresión, por ejemplo una secuencia de control de la expresión que permite la expresión de la molécula de ácido nucleico en una célula hospedadora deseada. La molécula de ácido nucleico puede estar localizada en un vector, por ejemplo un plásmido, un bacteriófago, un vector viral, un vector de integración en el cromosoma, etc. Ejemplos de secuencias de control de la expresión y vectores adecuados se describen, por ejemplo, por Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, y Ausubel et al. (1989), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons o ediciones más recientes de los mismos.

Pueden usarse diversos sistemas de vector de expresión/célula hospedadora para expresar las secuencias de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión de la presente invención. Las células hospedadoras adecuadas incluyen, aunque sin limitación, células procariotas tales como bacterias, por ejemplo E. coli, células hospedadoras eucariotas tales como células de levadura, células de insecto, células vegetales o células animales, preferiblemente células de mamífero y, más preferiblemente, células humanas o de roedor, por ejemplo CHO.

Además, la invención se refiere a un organismo no humano transformado o transfectado con una molécula de ácido nucleico como se ha descrito anteriormente. Dichos organismos transgénicos pueden generarse mediante métodos conocidos de transferencia genética incluyendo recombinación homóloga.

La proteína de fusión o el ácido nucleico que codifica la misma puede usarse para aplicaciones farmacéuticas, de diagnóstico y/o investigación.

5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende como agente activo al menos una proteína de fusión o una molécula de ácido nucleico que codifica la misma como se ha descrito anteriormente.

10 En esta realización de la invención, la composición puede usarse en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos seleccionados entre trastornos causados por, asociados con y/o acompañados por procesos apoptóticos, trastornos autoinmunes, por ejemplo enfermedades reumatoides y/o artríticas, enfermedades degenerativas, por ejemplo enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, lesiones del sistema nervioso, por ejemplo, el sistema nervioso central, incluyendo la médula espinal, infartos de miocardio, y fallo cardíaco, apoplejía, y rechazos de trasplantes, enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD), y pneumonitis, particularmente pneumonitis inducida por radiación. Además, la composición puede usarse para el tratamiento de cánceres, preferiblemente cánceres sólidos, por ejemplo cánceres cerebrales, por ejemplo glioblastomas. Como alternativa, el cáncer a tratar puede ser un cáncer de origen linfóide o mieloide.

20 La proteína de fusión se administra a un sujeto que lo necesite, particularmente un paciente humano, en una dosis suficiente para el tratamiento de las afecciones específicas por medios adecuados. Por ejemplo, la proteína de fusión puede formularse como una composición farmacéutica junto con vehículos, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables. La eficacia terapéutica y toxicidad pueden determinarse de acuerdo con protocolos convencionales. La composición farmacéutica puede administrarse de forma sistémica, por ejemplo por vía intraperitoneal, intramuscular o intravenosa o local, por ejemplo, de forma intranasal, subcutánea o intratecal. Se prefiere administración intravenosa.

25 La dosis de la proteína de fusión administrada dependerá, por supuesto, del sujeto a tratar, del peso del sujeto, el tipo y gravedad de la enfermedad, el modo de administración y el criterio del médico que prescribe. Para la administración de proteínas de fusión, es adecuada una dosis diaria de 0,001 a 100 mg/kg.

30 Figuras

Figura 1 Dibujo esquemático de la estructura de dominio de CD95R (Fas) de acuerdo con Wajant et al. (2003). La numeración se refiere a la proteína madura. L significa la secuencia señal secretora, CRD un dominio rico en cisteínas, TM un dominio transmembrana y PLAD un dominio de ensamblaje de unión pre-ligando.

35 Figura 2 Dibujo esquemático de una proteína de fusión preferida de la presente invención que comprende un dominio peptídico señal N-terminal (SP), el dominio CD95 extracelular (E-CD95), un enlace flexible (GSS)₃ GS, un motivo de trimerización, un espaciador adicional, por ejemplo un espaciador de serina para proporcionar flexibilidad de las marcas de purificación y una secuencia de marca (St), por ejemplo el dominio Streptag.

40 Figura 3 Perfiles de elución de cromatogramas SEC para las proteínas de fusión HS95R-A69St (Fig. 3A), HS95RAT4-St (Fig. 3B), HS95R-ASPD-St (Fig. 3C) y APG101 (Fig. 3D), donde HS95F2-ASPD-St, HS95RAT4-St y APG101 se proporcionan como ejemplos comparativos.

45 Figura 4 Resultados de un análisis SDS-PAGE de las fracciones SEC de las proteínas de fusión de CD95-R triméricas HS95R-A69-St (Fig. 4A), HS95R-AT4-St (Fig. 4B) y HS95R-ASPD-St (Fig. 4C) así como los resultados de la proteína de fusión CD95R-Fc dimérica (APG101, para referencias véase el documento WO 2004/085478; Fig. 4D) en condiciones no reductoras (tinción con plata), donde HS95R-ASPD-St, HS95RAT4-St y APG101 se proporcionan como ejemplos comparativos.

50 Figura 5 Análisis SDS-PAGE de hs95R-A69-St reticulado con BS³ covalentemente (Fig. 5A), hs95R-AT4-St (Fig. 5B), hs95R-ASPD-St (Fig. 5C) y la proteína de fusión CD95R-Fc dimérica (APG101, Fig. 5D), donde HS95R-ASPD-St, HS95RAT4-St y APG101 se proporcionan como ejemplos comparativos.

55 Figura 6 Proteínas de la superfamilia TNFR, incluyendo secuencias de referencia y localización de dominios de unión a ligando.

Ejemplo

60 A continuación, se muestran las estructuras básicas de proteínas recombinantes ejemplificadas para el dominio extracelular del receptor de CD95.

1.1 Polipéptido de fusión CD95R-T4 foldon (ejemplo comparativo)

65 La secuencia de ácido nucleico que codifica esta proteína de fusión y la correspondiente secuencia de aminoácidos se muestran en las SEC ID N° 33 y 34, respectivamente.

- 5 A) Aminoácidos Met1-Ala16
Péptido señal
B) Aminoácidos Arg17-Glu168
Dominio extracelular del receptor de CD95 humano
C) Aminoácidos Gly169-Gly180
Elemento enlazador flexible
D) Aminoácidos Tyr181-Leu206
Dominio de trimerización de fibritina de bacteriófago T4
E) Aminoácidos Ser207-Lys224
10 Elemento flexible con motivo Streptag II.

La proteína resultante se denominó hs95R-AT4-St.

15 1.2 Polipéptido de fusión CD95R-RB69

La secuencia de ácido nucleico que codifica esta proteína de fusión y la correspondiente secuencia de aminoácidos se muestran en las SEC ID N° 35 y 36, respectivamente.

- 20 A) Aminoácidos Met1-A1a16
Péptido señal
B) Aminoácidos Arg17-Glu168
Dominio extracelular del receptor de CD95 humano
C) Aminoácidos Gly169-Gly180
Elemento enlazador flexible
25 D) Aminoácidos Tyr181-Ala205
Dominio de trimerización de fibritina del bacteriófago RB69
E) Aminoácidos Ser206-Lys223
Elemento flexible con motivo Streptag II.

30 La proteína resultante se denominó hs95R-A69-St.

1.3 Polipéptido de fusión CD95R-SP-D (ejemplo comparativo)

35 La secuencia de ácido nucleico que codifica esta proteína de fusión y la correspondiente secuencia de aminoácidos se muestran en las SEC ID N° 37 y 38, respectivamente.

- 40 A) Aminoácidos Met1-Ala16
Péptido señal
B) Aminoácidos Arg17-Glu168
Dominio extracelular del receptor de CD95 humano
C) Aminoácidos Gly169-Gly180
Elemento enlazador flexible
D) Aminoácidos Leu181-Phe335
Dominio de trimerización de la proteína tensioactiva D
45 E) Aminoácidos Gly336-Lys354
Elemento flexible con motivo Streptag II.

La proteína resultante se denominó hs95R-ASPD-SL

50 1.4 Polipéptidos de fusión CD95R-T4 foldon con enlazador acortado (ejemplo comparativo)

La secuencia de ácido nucleico que codifica esta proteína de fusión y la correspondiente secuencia de aminoácidos se muestran en las SEC ID N° 39 y 40, respectivamente.

- 55 A) Aminoácidos Met1-Ala16
Péptido señal
B) Aminoácidos Arg17-Glu168
Dominio extracelular del receptor de CD95 humano
C) Aminoácidos Gly169-Gly171
Elemento enlazador flexible
60 D) Aminoácidos Tyr172-Leu197
Dominio de trimerización de fibritina del bacteriófago T4
E) Aminoácidos Ser198-Lys221
Elemento flexible con motivos hexa-histidina y Streptag II.
65

La proteína resultante se denominó hs95R-DT4-HTSt.

También se construyeron construcciones similares con una longitud de enlazador de ocho o cinco aminoácidos.

- 5 De forma interesante, un enlazador acortado de 3 aminoácidos provocó una tasa de expresión considerablemente disminuida en comparación con enlazadores más largos de más de 3 aminoácidos.

2. Estrategia de clonación

- 10 Los fragmentos de ADN sintético que codifican las proteínas descritas en la sección 1 se subclonaron en la estructura pcDNA4/HisMax (Invitrogen) usando los sitios únicos Hind III y Not I del plásmido. Las secuencias que codifican los elementos flexibles C-terminales puede delecionarse si los polipéptidos de fusión se usan para aplicaciones farmacéuticas.

15 3. Expresión y purificación

3.1 Expresión en células Hek 293T

- 20 Se cultivaron células Hek 293T en medio DMEM-F12 (Invitrogen) suplementado con FCS al 10%, Penstrep al 1%, Hepes 20 mM pH 7,4 y glucosa 17,5 mM y se transfectaron de forma transitoria con un plásmido que contenía un casete de expresión de una de las proteínas de fusión indicadas anteriormente. La transfección se realizó usando polietileno-imina de alto peso molecular.

25 3.2 Expresión en células CHO-K1

- Se cultivaron células CHO-K1 en F12 GlutaMAX (GibCo), FCS al 10%, Penstrep al 1%, Hepes 10 mM, pH 7,4, y glucosa 17,5 mM. Las células se transfectaron con un plásmido que contenía un casete de expresión para uno de los anteriores polipéptidos de fusión. La transfección se realizó usando polietilenoimina de alto peso molecular. Los clones celulares estables se seleccionaron antes de la producción de proteína, usando el gen de resistencia a fleomicina de la estructura pcDNA4-HisMax.

30 3.3 Purificación

- 35 Las proteínas de fusión de CD95R se purificaron por afinidad del sobrenadante de cultivo celular mediante columnas de Streptactin Sepharose (IBA GmbH). El Streptactin Sepharose se compactó en una columna, se equilibró con tampón de lavado (TrisHCl 100 mM, NaCl 150 mM pH 8,0) y el sobrenadante de cultivo celular se aplicó a la columna.

- 40 Posteriormente, la columna se lavó con 15 ml de tampón de lavado y la proteína de fusión unida se eluyó por etapas mediante la adición de tampón de elución (solución salina tamponada con fosfato, Destiobiotina 2,5 mM pH 7,4). La cantidad de proteína de las fracciones de eluato se cuantificó y se concentraron las fracciones de pico por ultrafiltración y se purificaron adicionalmente por cromatografía por exclusión de tamaño (SEC).

- 45 Se realizó SEC en una columna Superdex 200 usando un sistema de cromatografía Äkta (Äkta purifier, GE Healthcare). La columna se equilibró con solución salina tamponada con fosfato y se cargó el polipéptido de fusión purificado con Streptactin concentrado en la columna SEC a un caudal de 0,5 ml/min. Para una determinación del peso molecular aparente de las proteínas de fusión de CD95R en condiciones nativas, la columna Superdex 200 se calibró con proteínas patrón que tenían un peso molecular conocido. En base al volumen de elución de las proteínas patrón, pudieron determinarse los pesos moleculares aparentes de las proteínas de fusión de CD95R.

- 50 Las Figuras 3A, B, C y D muestran los perfiles de elución de cromatogramas SEC para las proteínas de fusión HS95R-A69St (Fig. 3A), HS95R-AT4-St (Fig. 3B), HS95R-ASPD-St (Fig. 3C) y APG101 (Fig. 3D). Las ejecuciones SEC individuales se realizaron en diferentes configuraciones con respecto a la cantidad de muestra, volumen de carga y calibración.

- 55 El peso molecular aparente para HS95R-A69St (Fig. 3A) se estimó en 258 kD; el peso molecular aparente para HS95R-AT4-St (Fig. 3B) se estimó en 267 kD; el peso molecular aparente para HS95R-ASPD-St (Fig. 3C) se estimó en 276 kD; y el peso molecular aparente de APG101 (proteína de fusión CD95R-Fc dimérica) se estimó en 240 kD (Fig. 3D). Tomados junto con los experimentos de reticulación mostrados en Figura 5A, B y C, los datos indican que las proteínas de fusión están presentes como complejos triméricos glucosilados bien definidos.

- 60 Las Figuras 4A, B, C y D muestran los resultados de un análisis SDS-PAGE de las fracciones SEC de las proteínas de fusión de CD95-R triméricas HS95R-A69-St (Fig. 4A), HS95R-AT4-St (Fig. 4B) y HS95R-ASPD-St (Fig. 4C) así como los resultados de la proteína de fusión CD95R-Fc dimérica (APG101; Fig. 4D) en condiciones no reductoras (tinción con plata).

El estado trimérico de las proteínas de fusión se analizó por estudios de reticulación covalente. Se incubó una cantidad constante de las proteínas a analizar (200 ng) durante 30 min. a temperatura ambiente con cantidades crecientes de suberato de bis(sulfosuccinimidilo) (BS³), un reactivo de reticulación bifuncional. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de Tris/HCl 10 mM, pH 7,5. Solamente las cadenas polipeptídicas en estrecha proximidad entre sí se reticulan covalentemente.

Las Figuras 5A, B y C muestran un análisis SDS-PAGE de hs95R-A69-St reticulado con BS³ covalentemente (Fig. 5A), hs95RAT4-St (Fig. 5B), hs95R-ASPD-St (Fig. 5C) y la proteína de fusión CD95R-Fc dimérica (APG101, Fig. 5D). Las figuras muestran que a bajas concentraciones de BS³, solamente sucede formación de producto covalente dimérico y trimérico. A mayores concentraciones de BS³, aumentan los productos de reticulación triméricos y multiméricos.

El efecto anti-apoptótico de las proteínas de fusión de CD95R se analizó en células Jurkat. La activación de los sistemas CD95R en células Jurkat por unión extracelular de ligando CD95 al CD95R unido a membrana provoca muerte celular apoptótica. El ensayo mide un efecto antagonista de las proteínas de fusión receptoras sobre la actividad pro-apoptótica de ligando CD95 recombinante añadido. Como control interno, se usó la proteína de fusión CD95R-Fc dimérica APG101. Las células Jurkat se cultivaron en matraces con medio RPMI 1640 + GlutaMAX (GibCo) suplementado con FBS al 10%, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Antes del ensayo, se sembraron 100.000 células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La adición de diferentes concentraciones de CD95L a los pocillos estuvo seguida de una incubación de 3 horas a 37°C. Las células se lisaron añadiendo tampón de lisis (HEPES 250 mM, MgCl₂ 50 mM, EGTA 10 mM, Triton-X-100 al 5%, DTT 100 mM, AEBSF 10 mM, pH 7,5) y las placas se pusieron en hielo durante 30 minutos. La apoptosis se demuestra por una actividad aumentada de Caspasa 3 y Caspasa 7. Por tanto, se usó la escisión del sustrato de Caspasa 3/7 específico Ac-DEVD-AFC (Biomol) para determinar el grado de apoptosis. De hecho, la actividad Caspasa se correlaciona con el porcentaje de células apoptóticas determinadas morfológicamente después de tinción de las células con yoduro de propidio y Hoechst-33342. Para el ensayo de actividad Caspasa, se transfirieron 20 µl de lisado celular a una placa de microtitulación negra de 96 pocillos. Después de la adición de 80 µl de tampón que contenía HEPES 50 mM, sacarosa al 1%, CHAPS al 0,1%, Ac-DEVD-AFC 50 µM, y DTT 25 mM, pH 7,5, la placa se transfirió a un lector de placa de microtitulación Tecan GeniosPro y se controló el aumento en la intensidad de fluorescencia (longitud de onda de excitación 400 nm, longitud de onda de emisión 505 nm).

Antes de la adición de CD95L a las células Jurkat, se incubó una cantidad constante de CD95L durante 30 min. a 37°C con diferentes concentraciones de la proteína de fusión CD95R-Fc dimérica comparativa y las proteínas de fusión triméricas de la invención. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1: Valores de CE₅₀ para proteínas de fusión de CD95R multiméricas

CE ₅₀	ng/ml
APG101	594,5
hs95R-AT4-St	92,6
hs95R-A69-St	87,6
hs95R-ASPD-St	573,3

Puede observarse que las proteínas triméricas tienen un valor de CE₅₀ inferior que indica una mayor potencia anti-apoptótica en comparación con APG 101.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Apogenix GmbH

<120> Receptores multiméricos de TNF

<130> 40203P EP-WO-1

<160> 61

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 455

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> TNFRSF1a (TNFR1)

<400> 1

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

Glu Leu Leu Val Gly Ile Tyr Pro Ser Gly Val Ile Gly Leu Val Pro
 20 25 30

His Leu Gly Asp Arg Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro Gln Gly Lys
 35 40 45

Tyr Ile His Pro Gln Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys Cys His Lys
 50 55 60

Gly Thr Tyr Leu Tyr Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln Asp Thr Asp
 65 70 75 80

Cys Arg Glu Cys Glu Ser Gly Ser Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Leu
 85 90 95

Arg His Cys Leu Ser Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met Gly Gln Val
 100 105 110

Glu Ile Ser Ser Cys Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys Gly Cys Arg
 115 120 125

Lys Asn Gln Tyr Arg His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe Gln Cys Phe
 130 135 140

Asn Cys Ser Leu Cys Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser Cys Gln Glu
 145 150 155 160

Lys Gln Asn Thr Val Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe Leu Arg Glu

ES 2 524 553 T3

				165						170					175			
Asn	Glu	Cys	Val	Ser	Cys	Ser	Asn	Cys	Lys	Lys	Ser	Leu	Glu	Cys	Thr			
			180					185					190					
Lys	Leu	Cys	Leu	Pro	Gln	Ile	Glu	Asn	Val	Lys	Gly	Thr	Glu	Asp	Ser			
		195					200					205						
Gly	Thr	Thr	Val	Leu	Leu	Pro	Leu	Val	Ile	Phe	Phe	Gly	Leu	Cys	Leu			
	210					215						220						
Leu	Ser	Leu	Leu	Phe	Ile	Gly	Leu	Met	Tyr	Arg	Tyr	Gln	Arg	Trp	Lys			
225					230					235					240			
Ser	Lys	Leu	Tyr	Ser	Ile	Val	Cys	Gly	Lys	Ser	Thr	Pro	Glu	Lys	Glu			
				245					250					255				
Gly	Glu	Leu	Glu	Gly	Thr	Thr	Thr	Lys	Pro	Leu	Ala	Pro	Asn	Pro	Ser			
			260					265					270					
Phe	Ser	Pro	Thr	Pro	Gly	Phe	Thr	Pro	Thr	Leu	Gly	Phe	Ser	Pro	Val			
		275					280					285						
Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Thr	Pro	Gly	Asp	Cys			
	290					295					300							
Pro	Asn	Phe	Ala	Ala	Pro	Arg	Arg	Glu	Val	Ala	Pro	Pro	Tyr	Gln	Gly			
305					310					315					320			
Ala	Asp	Pro	Ile	Leu	Ala	Thr	Ala	Leu	Ala	Ser	Asp	Pro	Ile	Pro	Asn			
				325					330					335				
Pro	Leu	Gln	Lys	Trp	Glu	Asp	Ser	Ala	His	Lys	Pro	Gln	Ser	Leu	Asp			
			340					345					350					
Thr	Asp	Asp	Pro	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Val	Glu	Asn	Val	Pro	Pro			
		355					360					365						
Leu	Arg	Trp	Lys	Glu	Phe	Val	Arg	Arg	Leu	Gly	Leu	Ser	Asp	His	Glu			
	370					375					380							
Ile	Asp	Arg	Leu	Glu	Leu	Gln	Asn	Gly	Arg	Cys	Leu	Arg	Glu	Ala	Gln			
385					390					395					400			
Tyr	Ser	Met	Leu	Ala	Thr	Trp	Arg	Arg	Arg	Thr	Pro	Arg	Arg	Glu	Ala			
				405					410					415				
Thr	Leu	Glu	Leu	Leu	Gly	Arg	Val	Leu	Arg	Asp	Met	Asp	Leu	Leu	Gly			
			420					425					430					

Cys Leu Glu Asp Ile Glu Glu Ala Leu Cys Gly Pro Ala Ala Leu Pro
 435 440 445

Pro Ala Pro Ser Leu Leu Arg
 450 455

<210> 2
 <211> 461
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF1b (TNF-R-II)

<400> 2

Met Ala Pro Val Ala Val Trp Ala Ala Leu Ala Val Gly Leu Glu Leu
 1 5 10 15

Trp Ala Ala Ala His Ala Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr
 20 25 30

Ala Pro Glu Pro Gly Ser Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln
 35 40 45

Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys
 50 55 60

Val Phe Cys Thr Lys Thr Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp
 65 70 75 80

Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys
 85 90 95

Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg
 100 105 110

Glu Gln Asn Arg Ile Cys Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu
 115 120 125

Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala Pro Leu Arg Lys Cys Arg
 130 135 140

Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val
 145 150 155 160

Cys Lys Pro Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr
 165 170 175

ES 2 524 553 T3

Asp Ile Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly
 180 185 190

Asn Ala Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser
 195 200 205

Met Ala Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser
 210 215 220

Gln His Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser
 225 230 235 240

Phe Leu Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro Ala Glu Gly Ser Thr Gly
 245 250 255

Asp Phe Ala Leu Pro Val Gly Leu Ile Val Gly Val Thr Ala Leu Gly
 260 265 270

Leu Leu Ile Ile Gly Val Val Asn Cys Val Ile Met Thr Gln Val Lys
 275 280 285

Lys Lys Pro Leu Cys Leu Gln Arg Glu Ala Lys Val Pro His Leu Pro
 290 295 300

Ala Asp Lys Ala Arg Gly Thr Gln Gly Pro Glu Gln Gln His Leu Leu
 305 310 315 320

Ile Thr Ala Pro Ser Ser Ser Ser Ser Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser
 325 330 335

Ala Leu Asp Arg Arg Ala Pro Thr Arg Asn Gln Pro Gln Ala Pro Gly
 340 345 350

Val Glu Ala Ser Gly Ala Gly Glu Ala Arg Ala Ser Thr Gly Ser Ser
 355 360 365

Asp Ser Ser Pro Gly Gly His Gly Thr Gln Val Asn Val Thr Cys Ile
 370 375 380

Val Asn Val Cys Ser Ser Ser Asp His Ser Ser Gln Cys Ser Ser Gln
 385 390 395 400

Ala Ser Ser Thr Met Gly Asp Thr Asp Ser Ser Pro Ser Glu Ser Pro
 405 410 415

Lys Asp Glu Gln Val Pro Phe Ser Lys Glu Glu Cys Ala Phe Arg Ser
 420 425 430

ES 2 524 553 T3

Gln Leu Glu Thr Pro Glu Thr Leu Leu Gly Ser Thr Glu Glu Lys Pro
435 440 445

Leu Pro Leu Gly Val Pro Asp Ala Gly Met Lys Pro Ser
450 455 460

5 <210> 3
<211> 435
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> TNFRSF3 (LTBR)

<400> 3

ES 2 524 553 T3

Met Leu Leu Pro Trp Ala Thr Ser Ala Pro Gly Leu Ala Trp Gly Pro
1 5 10 15

Leu Val Leu Gly Leu Phe Gly Leu Leu Ala Ala Ser Gln Pro Gln Ala
20 25 30

Val Pro Pro Tyr Ala Ser Glu Asn Gln Thr Cys Arg Asp Gln Glu Lys
35 40 45

Glu Tyr Tyr Glu Pro Gln His Arg Ile Cys Cys Ser Arg Cys Pro Pro
50 55 60

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

Ala Thr Cys Ala Glu Asn Ser Tyr Asn Glu His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

Ile Cys Gln Leu Cys Arg Pro Cys Asp Pro Val Met Gly Leu Glu Glu
100 105 110

Ile Ala Pro Cys Thr Ser Lys Arg Lys Thr Gln Cys Arg Cys Gln Pro
115 120 125

Gly Met Phe Cys Ala Ala Trp Ala Leu Glu Cys Thr His Cys Glu Leu
130 135 140

Leu Ser Asp Cys Pro Pro Gly Thr Glu Ala Glu Leu Lys Asp Glu Val
145 150 155 160

Gly Lys Gly Asn Asn His Cys Val Pro Cys Lys Ala Gly His Phe Gln
165 170 175

Asn Thr Ser Ser Pro Ser Ala Arg Cys Gln Pro His Thr Arg Cys Glu

<210> 4
 <211> 277
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF4

10

<400> 4

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val
 20 25 30

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro
 35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
 50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
 65 70 75 80

Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
 85 90 95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
 100 105 110

Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
 115 120 125

Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
 130 135 140

Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
 145 150 155 160

Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
 165 170 175

Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
 180 185 190

Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
 195 200 205

ES 2 524 553 T3

Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
 210 215 220

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
 225 230 235 240

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
 245 250 255

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 260 265 270

Thr Leu Ala Lys Ile
 275

<210> 5
 <211> 277
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF5 (CD40)

10

<400> 5

Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val His Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu
 20 25 30

Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val
 35 40 45

Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu
 50 55 60

Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His
 65 70 75 80

Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr
 85 90 95

Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr
 100 105 110

Ser Glu Ala Cys Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly
 115 120 125

ES 2 524 553 T3

Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu
 130 135 140

Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys
 145 150 155 160

Cys His Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln
 165 170 175

Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu
 180 185 190

Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Ile Phe Gly Ile Leu Phe Ala Ile
 195 200 205

Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Thr Asn
 210 215 220

Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp
 225 230 235 240

Asp Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His
 245 250 255

Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser
 260 265 270

Val Gln Glu Arg Gln
 275

5 <210> 6
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF6 (CD95R, FAS)

<400> 6

ES 2 524 553 T3

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

Arg Leu Ser Ser Lys Ser Val Asn Ala Gln Val Thr Asp Ile Asn Ser
20 25 30

Lys Gly Leu Glu Leu Arg Lys Thr Val Thr Thr Val Glu Thr Gln Asn
35 40 45

Leu Glu Gly Leu His His Asp Gly Gln Phe Cys His Lys Pro Cys Pro

Asp Ser Glu Asn Ser Asn Phe Arg Asn Glu Ile Gln Ser Leu Val
 325 330 335

<210> 7
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF6b

<400> 7

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

Ala Leu Pro Ala Leu Leu Pro Val Pro Ala Val Arg Gly Val Ala Glu
 20 25 30

Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly Glu Arg Leu Val
 35 40 45

Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg Pro Cys Arg Arg
 50 55 60

Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg His Tyr Thr Gln
 65 70 75 80

Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn Val Leu Cys Gly
 85 90 95

Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr His Asn Arg Ala
 100 105 110

Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly Phe Cys Leu Glu
 115 120 125

His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala Pro Gly Thr Pro
 130 135 140

Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala
 145 150 155 160

Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg Asn Cys Thr Ala
 165 170 175

Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser His Asp Thr Leu
 180 185 190

ES 2 524 553 T3

Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg Val Pro Gly Ala
 195 200 205

Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala Phe Gln Asp Ile
 210 215 220

Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu Glu Ala Pro Glu
 225 230 235 240

Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala Leu Gln Leu Lys
 245 250 255

Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu
 260 265 270

Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu
 275 280 285

Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
 290 295 300

<210> 8
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF7

10

<400> 8

Met Ala Arg Pro His Pro Trp Trp Leu Cys Val Leu Gly Thr Leu Val
 1 5 10 15

Gly Leu Ser Ala Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr
 20 25 30

Trp Ala Gln Gly Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe
 35 40 45

Leu Val Lys Asp Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro
 50 55 60

Cys Ile Pro Gly Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His
 65 70 75 80

Cys Glu Ser Cys Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys
 85 90 95

Thr Ile Thr Ala Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys
 100 105 110

Arg Asp Lys Glu Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu
 115 120 125

Thr Ala Arg Ser Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His
 130 135 140

Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met
 145 150 155 160

Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr
 165 170 175

His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile
 180 185 190

Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala
 195 200 205

Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser
 210 215 220

Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys Arg Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro
 245 250 255

Ala Cys Ser Pro
 260

<210> 9
 <211> 595
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF8

10

<400> 9

ES 2 524 553 T3

Met Arg Val Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn
20 25 30

Pro Ser His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys

ES 2 524 553 T3

35		40		45
Pro Met Gly Leu Phe Pro Thr Gln Gln Cys Pro Gln Arg Pro Thr Asp 50		55		60
Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg 65		70		75
Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr 85				90
Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met 100				105
Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His 115				120
Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln 130				135
Lys Asn Thr Val Cys Glu Pro Ala Ser Pro Gly Val Ser Pro Ala Cys 145				150
Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln 165				170
Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met 180				185
Pro Val Arg Gly Gly Thr Arg Leu Ala Gln Glu Ala Ala Ser Lys Leu 195				200
Thr Arg Ala Pro Asp Ser Pro Ser Ser Val Gly Arg Pro Ser Ser Asp 210				215
Pro Gly Leu Ser Pro Thr Gln Pro Cys Pro Glu Gly Ser Gly Asp Cys 225				230
Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys 245				250
Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro 260				265
Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile 275				280
Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Arg Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro 290				295
				300

ES 2 524 553 T3

Ile Cys Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Pro Gln Asp Met Ala Glu Lys
 305 310 315 320

Asp Thr Thr Phe Glu Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn
 325 330 335

Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln
 340 345 350

Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr
 355 360 365

Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala
 370 375 380

Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Gly
 385 390 395 400

Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile
 405 410 415

Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys
 420 425 430

Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg
 435 440 445

Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met
 450 455 460

Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu
 465 470 475 480

Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser
 485 490 495

Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn
 500 505 510

Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
 515 520 525

Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala
 530 535 540

Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr
 545 550 555 560

ES 2 524 553 T3

Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met
 565 570 575

Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala
 580 585 590

Ser Gly Lys
 595

<210> 10
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF9

<400> 10

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
 1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
 20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
 35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
 50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
 65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
 85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
 100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
 115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
 130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
 145 150 155 160

5

10

ES 2 524 553 T3

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

<210> 11
<211> 468
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> TNFRSF10a

10

<400> 11

ES 2 524 553 T3

Met Ala Pro Pro Pro Ala Arg Val His Leu Gly Ala Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15

Thr Pro Asn Pro Gly Ser Ala Ala Ser Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala
 20 25 30

Thr Pro Ser Lys Val Trp Gly Ser Ser Ala Gly Arg Ile Glu Pro Arg
 35 40 45

Gly Gly Gly Arg Gly Ala Leu Pro Thr Ser Met Gly Gln His Gly Pro
 50 55 60

Ser Ala Arg Ala Arg Ala Gly Arg Ala Pro Gly Pro Arg Pro Ala Arg
 65 70 75 80

Glu Ala Ser Pro Arg Leu Arg Val His Lys Thr Phe Lys Phe Val Val
 85 90 95

Val Gly Val Leu Leu Gln Val Val Pro Ser Ser Ala Ala Thr Ile Lys
 100 105 110

Leu His Asp Gln Ser Ile Gly Thr Gln Gln Trp Glu His Ser Pro Leu

ES 2 524 553 T3

115		120		125											
Gly 130	Glu	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly 135	Ser	His	Arg	Ser	Glu 140	His	Pro	Gly	Ala
Cys 145	Asn	Arg	Cys	Thr	Glu 150	Gly	Val	Gly	Tyr	Thr 155	Asn	Ala	Ser	Asn	Asn 160
Leu	Phe	Ala	Cys	Leu 165	Pro	Cys	Thr	Ala	Cys	Lys 170	Ser	Asp	Glu	Glu 175	Glu
Arg	Ser	Pro	Cys 180	Thr	Thr	Thr	Arg	Asn 185	Thr	Ala	Cys	Gln	Cys 190	Lys	Pro
Gly	Thr	Phe 195	Arg	Asn	Asp	Asn	Ser	Ala 200	Glu	Met	Cys	Arg 205	Lys	Cys	Ser
Arg 210	Gly	Cys	Pro	Arg	Gly	Met 215	Val	Lys	Val	Lys	Asp 220	Cys	Thr	Pro	Trp
Ser 225	Asp	Ile	Glu	Cys	Val 230	His	Lys	Glu	Ser	Gly 235	Asn	Gly	His	Asn	Ile 240
Trp	Val	Ile	Leu	Val 245	Val	Thr	Leu	Val	Val	Pro 250	Leu	Leu	Leu	Val	Ala 255
Val	Leu	Ile	Val 260	Cys	Cys	Cys	Ile	Gly 265	Ser	Gly	Cys	Gly	Gly 270	Asp	Pro
Lys	Cys	Met 275	Asp	Arg	Val	Cys	Phe 280	Trp	Arg	Leu	Gly	Leu 285	Leu	Arg	Gly
Pro 290	Gly	Ala	Glu	Asp	Asn	Ala 295	His	Asn	Glu	Ile	Leu 300	Ser	Asn	Ala	Asp
Ser 305	Leu	Ser	Thr	Phe	Val 310	Ser	Glu	Gln	Gln	Met 315	Glu	Ser	Gln	Glu	Pro 320
Ala	Asp	Leu	Thr 325	Gly	Val	Thr	Val	Gln	Ser 330	Pro	Gly	Glu	Ala	Gln 335	Cys
Leu	Leu	Gly 340	Pro	Ala	Glu	Ala	Glu	Gly 345	Ser	Gln	Arg	Arg	Arg 350	Leu	Leu
Val 355	Pro	Ala	Asn	Gly	Ala	Asp	Pro 360	Thr	Glu	Thr	Leu	Met 365	Leu	Phe	Phe
Asp 370	Lys	Phe	Ala	Asn	Ile	Val 375	Pro	Phe	Asp	Ser	Trp 380	Asp	Gln	Leu	Met

ES 2 524 553 T3

Arg Gln Leu Asp Leu Thr Lys Asn Glu Ile Asp Val Val Arg Ala Gly
385 390 395 400

Thr Ala Gly Pro Gly Asp Ala Leu Tyr Ala Met Leu Met Lys Trp Val
405 410 415

Asn Lys Thr Gly Arg Asn Ala Ser Ile His Thr Leu Leu Asp Ala Leu
420 425 430

Glu Arg Met Glu Glu Arg His Ala Lys Glu Lys Ile Gln Asp Leu Leu
435 440 445

Val Asp Ser Gly Lys Phe Ile Tyr Leu Glu Asp Gly Thr Gly Ser Ala
450 455 460

Val Ser Leu Glu
465

<210> 12
<211> 440
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
10 <221> MISC_FEATURE
<223> TNFRSF10b

<400> 12

Met Glu Gln Arg Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ala Ser Gly Ala Arg Lys
1 5 10 15

Arg His Gly Pro Gly Pro Arg Glu Ala Arg Gly Ala Arg Pro Gly Leu
20 25 30

Arg Val Pro Lys Thr Leu Val Leu Val Val Ala Ala Val Leu Leu Leu
35 40 45

Val Ser Ala Glu Ser Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln
50 55 60

Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu
65 70 75 80

Cys Pro Pro Gly His His Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser
85 90 95

Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
100 105 110

ES 2 524 553 T3

Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
 115 120 125
 Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe
 130 135 140
 Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys
 145 150 155 160
 Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile
 165 170 175
 Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro
 180 185 190
 Ala Val Glu Glu Thr Val Thr Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser Pro
 195 200 205
 Cys Ser Leu Ser Gly Ile Ile Ile Gly Val Thr Val Ala Ala Val Val
 210 215 220
 Leu Ile Val Ala Val Phe Val Cys Lys Ser Leu Leu Trp Lys Lys Val
 225 230 235 240
 Leu Pro Tyr Leu Lys Gly Ile Cys Ser Gly Gly Gly Gly Asp Pro Glu
 245 250 255
 Arg Val Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro Gly Ala Glu Asp Asn Val Leu
 260 265 270
 Asn Glu Ile Val Ser Ile Leu Gln Pro Thr Gln Val Pro Glu Gln Glu
 275 280 285
 Met Glu Val Gln Glu Pro Ala Glu Pro Thr Gly Val Asn Met Leu Ser
 290 295 300
 Pro Gly Glu Ser Glu His Leu Leu Glu Pro Ala Glu Ala Glu Arg Ser
 305 310 315 320
 Gln Arg Arg Arg Leu Leu Val Pro Ala Asn Glu Gly Asp Pro Thr Glu
 325 330 335
 Thr Leu Arg Gln Cys Phe Asp Asp Phe Ala Asp Leu Val Pro Phe Asp
 340 345 350
 Ser Trp Glu Pro Leu Met Arg Lys Leu Gly Leu Met Asp Asn Glu Ile
 355 360 365

ES 2 524 553 T3

Lys Val Ala Lys Ala Glu Ala Ala Gly His Arg Asp Thr Leu Tyr Thr
370 375 380

Met Leu Ile Lys Trp Val Asn Lys Thr Gly Arg Asp Ala Ser Val His
385 390 395 400

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Glu Thr Leu Gly Glu Arg Leu Ala Lys Gln
405 410 415

Lys Ile Glu Asp His Leu Leu Ser Ser Gly Lys Phe Met Tyr Leu Glu
420 425 430

Gly Asn Ala Asp Ser Ala Met Ser
435 440

- <210> 13
- <211> 259
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*

- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> TNFRSF10c

- <400> 13

ES 2 524 553 T3

Met Ala Arg Ile Pro Lys Thr Leu Lys Phe Val Val Val Ile Val Ala
1 5 10 15

Val Leu Leu Pro Val Leu Ala Tyr Ser Ala Thr Thr Ala Arg Gln Glu
20 25 30

Glu Val Pro Gln Gln Thr Val Ala Pro Gln Gln Gln Arg His Ser Phe
35 40 45

Lys Gly Glu Glu Cys Pro Ala Gly Ser His Arg Ser Glu His Thr Gly
50 55 60

Ala Cys Asn Pro Cys Thr Glu Gly Val Asp Tyr Thr Asn Ala Ser Asn
65 70 75 80

Asn Glu Pro Ser Cys Phe Pro Cys Thr Val Cys Lys Ser Asp Gln Lys
85 90 95

His Lys Ser Ser Cys Thr Met Thr Arg Asp Thr Val Cys Gln Cys Lys
100 105 110

Glu Gly Thr Phe Arg Asn Glu Asn Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys
115 120 125

Ser Arg Cys Pro Ser Gly Glu Val Gln Val Ser Asn Cys Thr Ser Trp

ES 2 524 553 T3

130		135		140											
Asp 145	Asp	Ile	Gln	Cys	Val 150	Glu	Glu	Phe	Gly	Ala 155	Asn	Ala	Thr	Val	Glu 160
Thr	Pro	Ala	Ala	Glu 165	Glu	Thr	Met	Asn	Thr 170	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala 175
Pro	Ala	Ala	Glu 180	Glu	Thr	Met	Asn	Thr 185	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Pro 190
Ala	Ala	Glu 195	Glu	Thr	Met	Thr	Thr 200	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Pro	Ala 205
Ala 210	Glu	Glu	Thr	Met	Thr	Thr 215	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro 220	Ala	Pro	Ala	Ala
Glu 225	Glu	Thr	Met	Thr	Thr 230	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro 235	Ala	Ser	Ser	His	Tyr 240
Leu	Ser	Cys	Thr	Ile 245	Val	Gly	Ile	Ile	Val 250	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Ile 255
Val Phe Val															

- <210> 14
- <211> 411
- 5 <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- <220>
- 10 <221> MISC_FEATURE
- <223> TNFRSF10d
- <400> 14

ES 2 524 553 T3

Met Glu Gln Arg Gly Gln Asn Ala Pro Ala Ala Ser Gly Ala Arg Lys
1 5 10 15

Arg His Gly Pro Gly Pro Arg Glu Ala Arg Gly Ala Arg Pro Gly Leu
20 25 30

Arg Val Pro Lys Thr Leu Val Leu Val Val Ala Ala Val Leu Leu Leu
35 40 45

Val Ser Ala Glu Ser Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln
50 55 60

Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu
65 70 75 80

Cys Pro Pro Gly His His Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser
 85 90 95
 Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
 100 105 110
 Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
 115 120 125
 Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe
 130 135 140
 Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys
 145 150 155 160
 Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile
 165 170 175
 Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly Ile Ile Ile Gly Val Thr Val Ala
 180 185 190
 Ala Val Val Leu Ile Val Ala Val Phe Val Cys Lys Ser Leu Leu Trp
 195 200 205
 Lys Lys Val Leu Pro Tyr Leu Lys Gly Ile Cys Ser Gly Gly Gly Gly
 210 215 220
 Asp Pro Glu Arg Val Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro Gly Ala Glu Asp
 225 230 235 240
 Asn Val Leu Asn Glu Ile Val Ser Ile Leu Gln Pro Thr Gln Val Pro
 245 250 255
 Glu Gln Glu Met Glu Val Gln Glu Pro Ala Glu Pro Thr Gly Val Asn
 260 265 270
 Met Leu Ser Pro Gly Glu Ser Glu His Leu Leu Glu Pro Ala Glu Ala
 275 280 285
 Glu Arg Ser Gln Arg Arg Arg Leu Leu Val Pro Ala Asn Glu Gly Asp
 290 295 300
 Pro Thr Glu Thr Leu Arg Gln Cys Phe Asp Asp Phe Ala Asp Leu Val
 305 310 315 320
 Pro Phe Asp Ser Trp Glu Pro Leu Met Arg Lys Leu Gly Leu Met Asp
 325 330 335

Asn Glu Ile Lys Val Ala Lys Ala Glu Ala Ala Gly His Arg Asp Thr
 340 345 350

Leu Tyr Thr Met Leu Ile Lys Trp Val Asn Lys Thr Gly Arg Asp Ala
 355 360 365

Ser Val His Thr Leu Leu Asp Ala Leu Glu Thr Leu Gly Glu Arg Leu
 370 375 380

Ala Lys Gln Lys Ile Glu Asp His Leu Leu Ser Ser Gly Lys Phe Met
 385 390 395 400

Tyr Leu Glu Gly Asn Ala Asp Ser Ala Met Ser
 405 410

<210> 15
 <211> 616
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF11a (RANGO)

<400> 15

Met Ala Pro Arg Ala Arg Arg Arg Arg Pro Leu Phe Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Cys Ala Leu Leu Ala Arg Leu Gln Val Ala Leu Gln Ile Ala Pro
 20 25 30

Pro Cys Thr Ser Glu Lys His Tyr Glu His Leu Gly Arg Cys Cys Asn
 35 40 45

Lys Cys Glu Pro Gly Lys Tyr Met Ser Ser Lys Cys Thr Thr Thr Ser
 50 55 60

Asp Ser Val Cys Leu Pro Cys Gly Pro Asp Glu Tyr Leu Asp Ser Trp
 65 70 75 80

Asn Glu Glu Asp Lys Cys Leu Leu His Lys Val Cys Asp Thr Gly Lys
 85 90 95

Ala Leu Val Ala Val Val Ala Gly Asn Ser Thr Thr Pro Arg Arg Cys
 100 105 110

Ala Cys Thr Ala Gly Tyr His Trp Ser Gln Asp Cys Glu Cys Cys Arg
 115 120 125

5

10

ES 2 524 553 T3

Arg Asn Thr Glu Cys Ala Pro Gly Leu Gly Ala Gln His Pro Leu Gln
130 135 140

Leu Asn Lys Asp Thr Val Cys Lys Pro Cys Leu Ala Gly Tyr Phe Ser
145 150 155 160

Asp Ala Phe Ser Ser Thr Asp Lys Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Thr
165 170 175

Phe Leu Gly Lys Arg Val Glu His His Gly Thr Glu Lys Ser Asp Ala
180 185 190

Val Cys Ser Ser Ser Leu Pro Ala Arg Lys Pro Pro Asn Glu Pro His
195 200 205

Val Tyr Leu Pro Gly Leu Ile Ile Leu Leu Leu Phe Ala Ser Val Ala
210 215 220

Leu Val Ala Ala Ile Ile Phe Gly Val Cys Tyr Arg Lys Lys Gly Lys
225 230 235 240

Ala Leu Thr Ala Asn Leu Trp His Trp Ile Asn Glu Ala Cys Gly Arg
245 250 255

Leu Ser Gly Asp Lys Glu Ser Ser Gly Asp Ser Cys Val Ser Thr His
260 265 270

Thr Ala Asn Phe Gly Gln Gln Gly Ala Cys Glu Gly Val Leu Leu Leu
275 280 285

Thr Leu Glu Glu Lys Thr Phe Pro Glu Asp Met Cys Tyr Pro Asp Gln
290 295 300

Gly Gly Val Cys Gln Gly Thr Cys Val Gly Gly Gly Pro Tyr Ala Gln
305 310 315 320

Gly Glu Asp Ala Arg Met Leu Ser Leu Val Ser Lys Thr Glu Ile Glu
325 330 335

Glu Asp Ser Phe Arg Gln Met Pro Thr Glu Asp Glu Tyr Met Asp Arg
340 345 350

Pro Ser Gln Pro Thr Asp Gln Leu Leu Phe Leu Thr Glu Pro Gly Ser
355 360 365

Lys Ser Thr Pro Pro Phe Ser Glu Pro Leu Glu Val Gly Glu Asn Asp
370 375 380

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

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MISC_FEATURE

5 <223> TNFRSF11b (OPG)

<400> 16

ES 2 524 553 T3

Met Asn Asn Leu Leu Cys Cys Ala Leu Val Phe Leu Asp Ile Ser Ile
1 5 10 15

Lys Trp Thr Thr Gln Glu Thr Phe Pro Pro Lys Tyr Leu His Tyr Asp
20 25 30

Glu Glu Thr Ser His Gln Leu Leu Cys Asp Lys Cys Pro Pro Gly Thr
35 40 45

Tyr Leu Lys Gln His Cys Thr Ala Lys Trp Lys Thr Val Cys Ala Pro
50 55 60

Cys Pro Asp His Tyr Tyr Thr Asp Ser Trp His Thr Ser Asp Glu Cys
65 70 75 80

Leu Tyr Cys Ser Pro Val Cys Lys Glu Leu Gln Tyr Val Lys Gln Glu
85 90 95

Cys Asn Arg Thr His Asn Arg Val Cys Glu Cys Lys Glu Gly Arg Tyr
100 105 110

Leu Glu Ile Glu Phe Cys Leu Lys His Arg Ser Cys Pro Pro Gly Phe
115 120 125

Gly Val Val Gln Ala Gly Thr Pro Glu Arg Asn Thr Val Cys Lys Arg
130 135 140

Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ser Asn Glu Thr Ser Ser Lys Ala Pro Cys
145 150 155 160

Arg Lys His Thr Asn Cys Ser Val Phe Gly Leu Leu Leu Thr Gln Lys
165 170 175

Gly Asn Ala Thr His Asp Asn Ile Cys Ser Gly Asn Ser Glu Ser Thr
180 185 190

Gln Lys Cys Gly Ile Asp Val Thr Leu Cys Glu Glu Ala Phe Phe Arg
195 200 205

Phe Ala Val Pro Thr Lys Phe Thr Pro Asn Trp Leu Ser Val Leu Val
210 215 220

Asp Asn Leu Pro Gly Thr Lys Val Asn Ala Glu Ser Val Glu Arg Ile
225 230 235 240

Lys Arg Gln His Ser Ser Gln Glu Gln Thr Phe Gln Leu Leu Lys Leu
 245 250 255

Trp Lys His Gln Asn Lys Asp Gln Asp Ile Val Lys Lys Ile Ile Gln
 260 265 270

Asp Ile Asp Leu Cys Glu Asn Ser Val Gln Arg His Ile Gly His Ala
 275 280 285

Asn Leu Thr Phe Glu Gln Leu Arg Ser Leu Met Glu Ser Leu Pro Gly
 290 295 300

Lys Lys Val Gly Ala Glu Asp Ile Glu Lys Thr Ile Lys Ala Cys Lys
 305 310 315 320

Pro Ser Asp Gln Ile Leu Lys Leu Leu Ser Leu Trp Arg Ile Lys Asn
 325 330 335

Gly Asp Gln Asp Thr Leu Lys Gly Leu Met His Ala Leu Lys His Ser
 340 345 350

Lys Thr Tyr His Phe Pro Lys Thr Val Thr Gln Ser Leu Lys Lys Thr
 355 360 365

Ile Arg Phe Leu His Ser Phe Thr Met Tyr Lys Leu Tyr Gln Lys Leu
 370 375 380

Phe Leu Glu Met Ile Gly Asn Gln Val Gln Ser Val Lys Ile Ser Cys
 385 390 395 400

Leu

<210> 17
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF12a

<400> 17

Met Ala Arg Gly Ser Leu Arg Arg Leu Leu Arg Leu Leu Val Leu Gly
 1 5 10 15

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

5

10

ES 2 524 553 T3

Thr Ala Pro Cys Ser Arg Gly Ser Ser Trp Ser Ala Asp Leu Asp Lys
 35 40 45

Cys Met Asp Cys Ala Ser Cys Arg Ala Arg Pro His Ser Asp Phe Cys
 50 55 60

Leu Gly Cys Ala Ala Ala Pro Pro Ala Pro Phe Arg Leu Leu Trp Pro
 65 70 75 80

Ile Leu Gly Gly Ala Leu Ser Leu Thr Phe Val Leu Gly Leu Leu Ser
 85 90 95

Gly Phe Leu Val Trp Arg Arg Cys Arg Arg Arg Glu Lys Phe Thr Thr
 100 105 110

Pro Ile Glu Glu Thr Gly Gly Glu Gly Cys Pro Ala Val Ala Leu Ile
 115 120 125

Gln

<210> 18
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF13b (TACI)

10

<400> 18

ES 2 524 553 T3

Met Ser Gly Leu Gly Arg Ser Arg Arg Gly Gly Arg Ser Arg Val Asp
 1 5 10 15

Gln Glu Glu Arg Phe Pro Gln Gly Leu Trp Thr Gly Val Ala Met Arg
 20 25 30

Ser Cys Pro Glu Glu Gln Tyr Trp Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met
 35 40 45

Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala
 50 55 60

Phe Cys Arg Ser Leu Ser Cys Arg Lys Glu Gln Gly Lys Phe Tyr Asp
 65 70 75 80

His Leu Leu Arg Asp Cys Ile Ser Cys Ala Ser Ile Cys Gly Gln His
 85 90 95

Pro Lys Gln Cys Ala Tyr Phe Cys Glu Asn Lys Leu Arg Ser Pro Val

ES 2 524 553 T3

Met Arg Arg Gly Pro Arg Ser Leu Arg Gly Arg Asp Ala Pro Ala Pro
 1 5 10 15

Thr Pro Cys Val Pro Ala Glu Cys Phe Asp Leu Leu Val Arg His Cys
 20 25 30

Val Ala Cys Gly Leu Leu Arg Thr Pro Arg Pro Lys Pro Ala Gly Ala
 35 40 45

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

Ala Gly Ala Gly Glu Ala Ala Leu Pro Leu Pro Gly Leu Leu Phe Gly
 65 70 75 80

Ala Pro Ala Leu Leu Gly Leu Ala Leu Val Leu Ala Leu Val Leu Val
 85 90 95

Gly Leu Val Ser Trp Arg Arg Arg Gln Arg Arg Leu Arg Gly Ala Ser
 100 105 110

Ser Ala Glu Ala Pro Asp Gly Asp Lys Asp Ala Pro Glu Pro Leu Asp
 115 120 125

Lys Val Ile Ile Leu Ser Pro Gly Ile Ser Asp Ala Thr Ala Pro Ala
 130 135 140

Trp Pro Pro Pro Gly Glu Asp Pro Gly Thr Thr Pro Pro Gly His Ser
 145 150 155 160

Val Pro Val Pro Ala Thr Glu Leu Gly Ser Thr Glu Leu Val Thr Thr
 165 170 175

Lys Thr Ala Gly Pro Glu Gln Gln
 180

<210> 20
 <211> 283
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF14

<400> 20

5

10

ES 2 524 553 T3

Met Glu Pro Pro Gly Asp Trp Gly Pro Pro Pro Trp Arg Ser Thr Pro
1 5 10 15

Lys Thr Asp Val Leu Arg Leu Val Leu Tyr Leu Thr Phe Leu Gly Ala
 20 25 30

ES 2 524 553 T3

Pro Cys Tyr Ala Pro Ala Leu Pro Ser Cys Lys Glu Asp Glu Tyr Pro
 35 40 45
 Val Gly Ser Glu Cys Cys Pro Lys Cys Ser Pro Gly Tyr Arg Val Lys
 50 55 60
 Glu Ala Cys Gly Glu Leu Thr Gly Thr Val Cys Glu Pro Cys Pro Pro
 65 70 75 80
 Gly Thr Tyr Ile Ala His Leu Asn Gly Leu Ser Lys Cys Leu Gln Cys
 85 90 95
 Gln Met Cys Asp Pro Ala Met Gly Leu Arg Ala Ser Arg Asn Cys Ser
 100 105 110
 Arg Thr Glu Asn Ala Val Cys Gly Cys Ser Pro Gly His Phe Cys Ile
 115 120 125
 Val Gln Asp Gly Asp His Cys Ala Ala Cys Arg Ala Tyr Ala Thr Ser
 130 135 140
 Ser Pro Gly Gln Arg Val Gln Lys Gly Gly Thr Glu Ser Gln Asp Thr
 145 150 155 160
 Leu Cys Gln Asn Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Pro Asn Gly Thr Leu
 165 170 175
 Glu Glu Cys Gln His Gln Thr Lys Cys Ser Trp Leu Val Thr Lys Ala
 180 185 190
 Gly Ala Gly Thr Ser Ser Ser His Trp Val Trp Trp Phe Leu Ser Gly
 195 200 205
 Ser Leu Val Ile Val Ile Val Cys Ser Thr Val Gly Leu Ile Ile Cys
 210 215 220
 Val Lys Arg Arg Lys Pro Arg Gly Asp Val Val Lys Val Ile Val Ser
 225 230 235 240
 Val Gln Arg Lys Arg Gln Glu Ala Glu Gly Glu Ala Thr Val Ile Glu
 245 250 255
 Ala Leu Gln Ala Pro Pro Asp Val Thr Thr Val Ala Val Glu Glu Thr
 260 265 270
 Ile Pro Ser Phe Thr Gly Arg Ser Pro Asn His
 275 280

5 <210> 21
<211> 427
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> TNFRSF16 (NGFR)
<400> 21

ES 2 524 553 T3

Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys
20 25 30

Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn
35 40 45

Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys
50 55 60

Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr
65 70 75 80

Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser
85 90 95

Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly
100 105 110

Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys
115 120 125

Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr
130 135 140

Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His
145 150 155 160

Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln
165 170 175

Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro
180 185 190

Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr
195 200 205

Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile

ES 2 524 553 T3

210		215		220
Ala Ser Thr Val	Ala Gly Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln			
225	230		235	240
Pro Val Val Thr	Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys			
	245		250	255
Ser Ile Leu Ala	Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe			
	260		265	270
Lys Arg Trp Asn	Ser Cys Lys Gln Asn Lys Gln Gly Ala Asn Ser Arg			
	275		280	285
Pro Val Asn Gln	Thr Pro Pro Pro Glu Gly Glu Lys Leu His Ser Asp			
	290		295	300
Ser Gly Ile Ser	Val Asp Ser Gln Ser Leu His Asp Gln Gln Pro His			
305	310		315	320
Thr Gln Thr Ala	Ser Gly Gln Ala Leu Lys Gly Asp Gly Gly Leu Tyr			
	325		330	335
Ser Ser Leu Pro	Pro Ala Lys Arg Glu Glu Val Glu Lys Leu Leu Asn			
	340		345	350
Gly Ser Ala Gly	Asp Thr Trp Arg His Leu Ala Gly Glu Leu Gly Tyr			
	355		360	365
Gln Pro Glu His	Ile Asp Ser Phe Thr His Glu Ala Cys Pro Val Arg			
	370		375	380
Ala Leu Leu Ala	Ser Trp Ala Thr Gln Asp Ser Ala Thr Leu Asp Ala			
385	390		395	400
Leu Leu Ala Ala	Leu Arg Arg Ile Gln Arg Ala Asp Leu Val Glu Ser			
	405		410	415
Leu Cys Ser Glu	Ser Thr Ala Thr Ser Pro Val			
	420		425	

<210> 22
 <211> 184
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF17 (BCMA)

5

10

<400> 22

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
 1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
 35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
 50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
 65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
 85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
 100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
 115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
 130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
 145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
 165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
 180

5

<210> 23
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF18-var1

15

<400> 23

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
 20 25 30
 Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg
 35 40 45
 Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu
 50 55 60
 Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His
 65 70 75 80
 Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
 85 90 95
 Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
 100 105 110
 Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
 115 120 125
 Lys Pro Trp Thr Asp Cys Thr Gln Phe Gly Phe Leu Thr Val Phe Pro
 130 135 140
 Gly Asn Lys Thr His Asn Ala Val Cys Val Pro Gly Ser Pro Pro Ala
 145 150 155 160
 Glu Pro Leu Gly Trp Leu Thr Val Val Leu Leu Ala Val Ala Ala Cys
 165 170 175
 Val Leu Leu Leu Thr Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Ile Trp Gln Leu
 180 185 190
 Arg Ser Gln Cys Met Trp Pro Arg Glu Thr Gln Leu Leu Leu Glu Val
 195 200 205
 Pro Pro Ser Thr Glu Asp Ala Arg Ser Cys Gln Phe Pro Glu Glu Glu
 210 215 220
 Arg Gly Glu Arg Ser Ala Glu Glu Lys Gly Arg Leu Gly Asp Leu Trp
 225 230 235 240
 Val

ES 2 524 553 T3

<210> 24
<211> 255
<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> TNFRSF18-var2

10 <400> 24

ES 2 524 553 T3

Met Ala Gln His Gly Ala Met Gly Ala Phe Arg Ala Leu Cys Gly Leu
1 5 10 15

Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu Gly Gln Arg Pro Thr Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Cys Gly Pro Gly Arg Leu Leu Leu Gly Thr Gly Thr Asp Ala Arg
35 40 45

Cys Cys Arg Val His Thr Thr Arg Cys Cys Arg Asp Tyr Pro Gly Glu
50 55 60

Glu Cys Cys Ser Glu Trp Asp Cys Met Cys Val Gln Pro Glu Phe His
65 70 75 80

Cys Gly Asp Pro Cys Cys Thr Thr Cys Arg His His Pro Cys Pro Pro
85 90 95

Gly Gln Gly Val Gln Ser Gln Gly Lys Phe Ser Phe Gly Phe Gln Cys
100 105 110

Ile Asp Cys Ala Ser Gly Thr Phe Ser Gly Gly His Glu Gly His Cys
115 120 125

Lys Pro Trp Thr Asp Cys Cys Trp Arg Cys Arg Arg Arg Pro Lys Thr
130 135 140

Pro Glu Ala Ala Ser Ser Pro Arg Lys Ser Gly Ala Ser Asp Arg Gln
145 150 155 160

Arg Arg Arg Gly Gly Trp Glu Thr Cys Gly Cys Glu Pro Gly Arg Pro
165 170 175

Pro Gly Pro Pro Thr Ala Ala Ser Pro Ser Pro Gly Ala Pro Gln Ala
180 185 190

Ala Gly Ala Leu Arg Ser Ala Leu Gly Arg Ala Leu Leu Pro Trp Gln
195 200 205

Gln Lys Trp Val Gln Glu Gly Gly Ser Asp Gln Arg Pro Gly Pro Cys
210 215 220

Ser Ser Ala Ala Ala Ala Gly Pro Cys Arg Arg Glu Arg Glu Thr Gln

ES 2 524 553 T3

225

230

235

240

Ser Trp Pro Pro Ser Ser Leu Ala Gly Pro Asp Gly Val Gly Ser
245 250 255

5 <210> 25
<211> 423
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> TNFRSF19

<400> 25

ES 2 524 553 T3

Met Ala Leu Lys Val Leu Leu Glu Gln Glu Lys Thr Phe Phe Thr Leu
 1 5 10 15

Leu Val Leu Leu Gly Tyr Leu Ser Cys Lys Val Thr Cys Glu Ser Gly
 20 25 30

Asp Cys Arg Gln Gln Glu Phe Arg Asp Arg Ser Gly Asn Cys Val Pro
 35 40 45

Cys Asn Gln Cys Gly Pro Gly Met Glu Leu Ser Lys Glu Cys Gly Phe
 50 55 60

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

Lys Glu Asp Trp Gly Phe Gln Lys Cys Lys Pro Cys Leu Asp Cys Ala
 85 90 95

Val Val Asn Arg Phe Gln Lys Ala Asn Cys Ser Ala Thr Ser Asp Ala
 100 105 110

Ile Cys Gly Asp Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Arg Lys Thr Lys Leu Val
 115 120 125

Gly Phe Gln Asp Met Glu Cys Val Pro Cys Gly Asp Pro Pro Pro Pro
 130 135 140

Tyr Glu Pro His Cys Ala Ser Lys Val Asn Leu Val Lys Ile Ala Ser
 145 150 155 160

Thr Ala Ser Ser Pro Arg Asp Thr Ala Leu Ala Ala Val Ile Cys Ser
 165 170 175

Ala Leu Ala Thr Val Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Cys Val Ile Tyr
 180 185 190

ES 2 524 553 T3

Cys Lys Arg Gln Phe Met Glu Lys Lys Pro Ser Trp Ser Leu Arg Ser
 195 200 205
 Gln Asp Ile Gln Tyr Asn Gly Ser Glu Leu Ser Cys Phe Asp Arg Pro
 210 215 220
 Gln Leu His Glu Tyr Ala His Arg Ala Cys Cys Gln Cys Arg Arg Asp
 225 230 235 240
 Ser Val Gln Thr Cys Gly Pro Val Arg Leu Leu Pro Ser Met Cys Cys
 245 250 255
 Glu Glu Ala Cys Ser Pro Asn Pro Ala Thr Leu Gly Cys Gly Val His
 260 265 270
 Ser Ala Ala Ser Leu Gln Ala Arg Asn Ala Gly Pro Ala Gly Glu Met
 275 280 285
 Val Pro Thr Phe Phe Gly Ser Leu Thr Gln Ser Ile Cys Gly Glu Phe
 290 295 300
 Ser Asp Ala Trp Pro Leu Met Gln Asn Pro Met Gly Gly Asp Asn Ile
 305 310 315 320
 Ser Phe Cys Asp Ser Tyr Pro Glu Leu Thr Gly Glu Asp Ile His Ser
 325 330 335
 Leu Asn Pro Glu Leu Glu Ser Ser Thr Ser Leu Asp Ser Asn Ser Ser
 340 345 350
 Gln Asp Leu Val Gly Gly Ala Val Pro Val Gln Ser His Ser Glu Asn
 355 360 365
 Phe Thr Ala Ala Thr Asp Leu Ser Arg Tyr Asn Asn Thr Leu Val Glu
 370 375 380
 Ser Ala Ser Thr Gln Asp Ala Leu Thr Met Arg Ser Gln Leu Asp Gln
 385 390 395 400
 Glu Ser Gly Ala Val Ile His Pro Ala Thr Gln Thr Ser Leu Gln Val
 405 410 415
 Arg Gln Arg Leu Gly Ser Leu
 420

<210> 26
 <211> 430

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> TNFRSF19L

10

<400> 26

ES 2 524 553 T3

Met Lys Pro Ser Leu Leu Cys Arg Pro Leu Ser Cys Phe Leu Met Leu
1 5 10 15

Leu Pro Trp Pro Leu Ala Thr Leu Thr Ser Thr Thr Leu Trp Gln Cys
20 25 30

Pro Pro Gly Glu Glu Pro Asp Leu Asp Pro Gly Gln Gly Thr Leu Cys
35 40 45

Arg Pro Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala Ala Trp Gly Ser Ser Pro
50 55 60

Cys Gln Pro His Ala Arg Cys Ser Leu Trp Arg Arg Leu Glu Ala Gln
65 70 75 80

Val Gly Met Ala Thr Arg Asp Thr Leu Cys Gly Asp Cys Trp Pro Gly
85 90 95

Trp Phe Gly Pro Trp Gly Val Pro Arg Val Pro Cys Gln Pro Cys Ser
100 105 110

Trp Ala Pro Leu Gly Thr His Gly Cys Asp Glu Trp Gly Arg Arg Ala
115 120 125

Arg Arg Gly Val Glu Val Ala Ala Gly Ala Ser Ser Gly Gly Glu Thr
130 135 140

Arg Gln Pro Gly Asn Gly Thr Arg Ala Gly Gly Pro Glu Glu Thr Ala
145 150 155 160

Ala Gln Tyr Ala Val Ile Ala Ile Val Pro Val Phe Cys Leu Met Gly
165 170 175

Leu Leu Gly Ile Leu Val Cys Asn Leu Leu Lys Arg Lys Gly Tyr His
180 185 190

Cys Thr Ala His Lys Glu Val Gly Pro Gly Pro Gly Gly Gly Gly Ser
195 200 205

Gly Ile Asn Pro Ala Tyr Arg Thr Glu Asp Ala Asn Glu Asp Thr Ile
210 215 220

ES 2 524 553 T3

Gly Val Leu Val Arg Leu Ile Thr Glu Lys Lys Glu Asn Ala Ala Ala
 225 230 235 240

Leu Glu Glu Leu Leu Lys Glu Tyr His Ser Lys Gln Leu Val Gln Thr
 245 250 255

Ser His Arg Pro Val Ser Lys Leu Pro Pro Ala Pro Pro Asn Val Pro
 260 265 270

His Ile Cys Pro His Arg His His Leu His Thr Val Gln Gly Leu Ala
 275 280 285

Ser Leu Ser Gly Pro Cys Cys Ser Arg Cys Ser Gln Lys Lys Trp Pro
 290 295 300

Glu Val Leu Leu Ser Pro Glu Ala Val Ala Ala Thr Thr Pro Val Pro
 305 310 315 320

Ser Leu Leu Pro Asn Pro Thr Arg Val Pro Lys Ala Gly Ala Lys Ala
 325 330 335

Gly Arg Gln Gly Glu Ile Thr Ile Leu Ser Val Gly Arg Phe Arg Val
 340 345 350

Ala Arg Ile Pro Glu Gln Arg Thr Ser Ser Met Val Ser Glu Val Lys
 355 360 365

Thr Ile Thr Glu Ala Gly Pro Ser Trp Gly Asp Leu Pro Asp Ser Pro
 370 375 380

Gln Pro Gly Leu Pro Pro Glu Gln Gln Ala Leu Leu Gly Ser Gly Gly
 385 390 395 400

Ser Arg Thr Lys Trp Leu Lys Pro Pro Ala Glu Asn Lys Ala Glu Glu
 405 410 415

Asn Arg Tyr Val Val Arg Leu Ser Glu Ser Asn Leu Val Ile
 420 425 430

<210> 27
 <211> 655
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF21

<400> 27

5

10

ES 2 524 553 T3

Met Gly Thr Ser Pro Ser Ser Ser Thr Ala Leu Ala Ser Cys Ser Arg

ES 2 524 553 T3

1				5						10					15
Ile	Ala	Arg	Arg	Ala	Thr	Ala	Thr	Met	Ile	Ala	Gly	Ser	Leu	Leu	Leu
			20					25					30		
Leu	Gly	Phe	Leu	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Gln	Pro	Glu	Gln	Lys	Ala	Ser
		35					40					45			
Asn	Leu	Ile	Gly	Thr	Tyr	Arg	His	Val	Asp	Arg	Ala	Thr	Gly	Gln	Val
	50					55					60				
Leu	Thr	Cys	Asp	Lys	Cys	Pro	Ala	Gly	Thr	Tyr	Val	Ser	Glu	His	Cys
	65				70					75					80
Thr	Asn	Thr	Ser	Leu	Arg	Val	Cys	Ser	Ser	Cys	Pro	Val	Gly	Thr	Phe
				85					90					95	
Thr	Arg	His	Glu	Asn	Gly	Ile	Glu	Lys	Cys	His	Asp	Cys	Ser	Gln	Pro
			100					105						110	
Cys	Pro	Trp	Pro	Met	Ile	Glu	Lys	Leu	Pro	Cys	Ala	Ala	Leu	Thr	Asp
			115				120						125		
Arg	Glu	Cys	Thr	Cys	Pro	Pro	Gly	Met	Phe	Gln	Ser	Asn	Ala	Thr	Cys
	130					135						140			
Ala	Pro	His	Thr	Val	Cys	Pro	Val	Gly	Trp	Gly	Val	Arg	Lys	Lys	Gly
	145				150					155					160
Thr	Glu	Thr	Glu	Asp	Val	Arg	Cys	Lys	Gln	Cys	Ala	Arg	Gly	Thr	Phe
				165					170					175	
Ser	Asp	Val	Pro	Ser	Ser	Val	Met	Lys	Cys	Lys	Ala	Tyr	Thr	Asp	Cys
			180					185						190	
Leu	Ser	Gln	Asn	Leu	Val	Val	Ile	Lys	Pro	Gly	Thr	Lys	Glu	Thr	Asp
		195					200						205		
Asn	Val	Cys	Gly	Thr	Leu	Pro	Ser	Phe	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Ser
	210					215						220			
Pro	Gly	Thr	Ala	Ile	Phe	Pro	Arg	Pro	Glu	His	Met	Glu	Thr	His	Glu
	225				230					235					240
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Gly	Met	Asn	Ser	Thr	Glu	Ser
				245					250					255	
Asn	Ser	Ser	Ala	Ser	Val	Arg	Pro	Lys	Val	Leu	Ser	Ser	Ile	Gln	Glu
			260					265						270	

ES 2 524 553 T3

Gly Thr Val Pro Asp Asn Thr Ser Ser Ala Arg Gly Lys Glu Asp Val
 275 280 285

Asn Lys Thr Leu Pro Asn Leu Gln Val Val Asn His Gln Gln Gly Pro
 290 295 300

His His Arg His Ile Leu Lys Leu Leu Pro Ser Met Glu Ala Thr Gly
 305 310 315 320

Gly Glu Lys Ser Ser Thr Pro Ile Lys Gly Pro Lys Arg Gly His Pro
 325 330 335

Arg Gln Asn Leu His Lys His Phe Asp Ile Asn Glu His Leu Pro Trp
 340 345 350

Met Ile Val Leu Phe Leu Leu Leu Val Leu Val Val Ile Val Val Cys
 355 360 365

Ser Ile Arg Lys Ser Ser Arg Thr Leu Lys Lys Gly Pro Arg Gln Asp
 370 375 380

Pro Ser Ala Ile Val Glu Lys Ala Gly Leu Lys Lys Ser Met Thr Pro
 385 390 395 400

Thr Gln Asn Arg Glu Lys Trp Ile Tyr Tyr Cys Asn Gly His Gly Ile
 405 410 415

Asp Ile Leu Lys Leu Val Ala Ala Gln Val Gly Ser Gln Trp Lys Asp
 420 425 430

Ile Tyr Gln Phe Leu Cys Asn Ala Ser Glu Arg Glu Val Ala Ala Phe
 435 440 445

Ser Asn Gly Tyr Thr Ala Asp His Glu Arg Ala Tyr Ala Ala Leu Gln
 450 455 460

His Trp Thr Ile Arg Gly Pro Glu Ala Ser Leu Ala Gln Leu Ile Ser
 465 470 475 480

Ala Leu Arg Gln His Arg Arg Asn Asp Val Val Glu Lys Ile Arg Gly
 485 490 495

Leu Met Glu Asp Thr Thr Gln Leu Glu Thr Asp Lys Leu Ala Leu Pro
 500 505 510

Met Ser Pro Ser Pro Leu Ser Pro Ser Pro Ile Pro Ser Pro Asn Ala
 515 520 525

ES 2 524 553 T3

Lys Leu Glu Asn Ser Ala Leu Leu Thr Val Glu Pro Ser Pro Gln Asp
 530 535 540

Lys Asn Lys Gly Phe Phe Val Asp Glu Ser Glu Pro Leu Leu Arg Cys
 545 550 555 560

Asp Ser Thr Ser Ser Gly Ser Ser Ala Leu Ser Arg Asn Gly Ser Phe
 565 570 575

Ile Thr Lys Glu Lys Lys Asp Thr Val Leu Arg Gln Val Arg Leu Asp
 580 585 590

Pro Cys Asp Leu Gln Pro Ile Phe Asp Asp Met Leu His Phe Leu Asn
 595 600 605

Pro Glu Glu Leu Arg Val Ile Glu Glu Ile Pro Gln Ala Glu Asp Lys
 610 615 620

Leu Asp Arg Leu Phe Glu Ile Ile Gly Val Lys Ser Gln Glu Ala Ser
 625 630 635 640

Gln Thr Leu Leu Asp Ser Val Tyr Ser His Leu Pro Asp Leu Leu
 645 650 655

<210> 28
 <211> 426
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF25-var1

10

<400> 28

Met Glu Gln Arg Pro Arg Gly Cys Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Leu
 1 5 10 15

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

Cys Asp Cys Ala Gly Asp Phe His Lys Lys Ile Gly Leu Phe Cys Cys
 35 40 45

Arg Gly Cys Pro Ala Gly His Tyr Leu Lys Ala Pro Cys Thr Glu Pro
 50 55 60

Cys Gly Asn Ser Thr Cys Leu Val Cys Pro Gln Asp Thr Phe Leu Ala
 65 70 75 80

ES 2 524 553 T3

Trp Glu Asn His His Asn Ser Glu Cys Ala Arg Cys Gln Ala Cys Asp
 85 90 95
 Glu Gln Ala Ser Gln Val Ala Leu Glu Asn Cys Ser Ala Val Ala Asp
 100 105 110
 Thr Arg Cys Gly Cys Lys Pro Gly Trp Phe Val Glu Cys Gln Val Ser
 115 120 125
 Gln Cys Val Ser Ser Ser Pro Phe Tyr Cys Gln Pro Cys Leu Asp Cys
 130 135 140
 Gly Ala Leu His Arg His Thr Arg Leu Leu Cys Ser Arg Arg Asp Thr
 145 150 155 160
 Asp Cys Gly Thr Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Glu His Gly Asp Gly Cys
 165 170 175
 Val Ser Cys Pro Thr Pro Pro Pro Ser Leu Ala Gly Ala Pro Trp Gly
 180 185 190
 Ala Val Gln Ser Ala Val Pro Leu Ser Val Ala Gly Gly Arg Val Gly
 195 200 205
 Val Phe Trp Val Gln Val Leu Leu Ala Gly Leu Val Val Pro Leu Leu
 210 215 220
 Leu Gly Ala Thr Leu Thr Tyr Thr Tyr Arg His Cys Trp Pro His Lys
 225 230 235 240
 Pro Leu Val Thr Ala Asp Glu Ala Gly Met Glu Ala Leu Thr Pro Pro
 245 250 255
 Pro Ala Thr His Leu Ser Pro Leu Asp Ser Ala His Thr Leu Leu Ala
 260 265 270
 Pro Pro Asp Ser Ser Glu Lys Ile Cys Thr Val Gln Leu Val Gly Asn
 275 280 285
 Ser Trp Thr Pro Gly Tyr Pro Glu Thr Gln Glu Ala Leu Cys Pro Gln
 290 295 300
 Val Thr Trp Ser Trp Asp Gln Leu Pro Ser Arg Ala Leu Gly Pro Ala
 305 310 315 320
 Ala Ala Pro Thr Leu Ser Pro Glu Ser Pro Ala Gly Ser Pro Ala Met
 325 330 335
 Met Leu Gln Pro Gly Pro Gln Leu Tyr Asp Val Met Asp Ala Val Pro

ES 2 524 553 T3

340

345

350

Ala Arg Arg Trp Lys Glu Phe Val Arg Thr Leu Gly Leu Arg Glu Ala
 355 360 365

Glu Ile Glu Ala Val Glu Val Glu Ile Gly Arg Phe Arg Asp Gln Gln
 370 375 380

Tyr Glu Met Leu Lys Arg Trp Arg Gln Gln Gln Pro Ala Gly Leu Gly
 385 390 395 400

Ala Val Tyr Ala Ala Leu Glu Arg Met Gly Leu Asp Gly Cys Val Glu
 405 410 415

Asp Leu Arg Ser Arg Leu Gln Arg Gly Pro
 420 425

<210> 29
 <211> 417
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF25-var2

10

<400> 29

ES 2 524 553 T3

Met Glu Gln Arg Pro Arg Gly Cys Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Leu
 1 5 10 15

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

Cys Asp Cys Ala Gly Asp Phe His Lys Lys Ile Gly Leu Phe Cys Cys
 35 40 45

Arg Gly Cys Pro Ala Gly His Tyr Leu Lys Ala Pro Cys Thr Glu Pro
 50 55 60

Cys Gly Asn Ser Thr Cys Leu Val Cys Pro Gln Asp Thr Phe Leu Ala
 65 70 75 80

Trp Glu Asn His His Asn Ser Glu Cys Ala Arg Cys Gln Ala Cys Asp
 85 90 95

Glu Gln Ala Ser Gln Val Ala Leu Glu Asn Cys Ser Ala Val Ala Asp
 100 105 110

Thr Arg Cys Gly Cys Lys Pro Gly Trp Phe Val Glu Cys Gln Val Ser
 115 120 125

ES 2 524 553 T3

Gln Cys Val Ser Ser Ser Pro Phe Tyr Cys Gln Pro Cys Leu Asp Cys
 130 135 140

Gly Ala Leu His Arg His Thr Arg Leu Leu Cys Ser Arg Arg Asp Thr
 145 150 155 160

Asp Cys Gly Thr Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Glu His Gly Asp Gly Cys
 165 170 175

Val Ser Cys Pro Thr Ser Thr Leu Gly Ser Cys Pro Glu Arg Cys Ala
 180 185 190

Ala Val Cys Gly Trp Arg Gln Met Phe Trp Val Gln Val Leu Leu Ala
 195 200 205

Gly Leu Val Val Pro Leu Leu Leu Gly Ala Thr Leu Thr Tyr Thr Tyr
 210 215 220

Arg His Cys Trp Pro His Lys Pro Leu Val Thr Ala Asp Glu Ala Gly
 225 230 235 240

Met Glu Ala Leu Thr Pro Pro Pro Ala Thr His Leu Ser Pro Leu Asp
 245 250 255

Ser Ala His Thr Leu Leu Ala Pro Pro Asp Ser Ser Glu Lys Ile Cys
 260 265 270

Thr Val Gln Leu Val Gly Asn Ser Trp Thr Pro Gly Tyr Pro Glu Thr
 275 280 285

Gln Glu Ala Leu Cys Pro Gln Val Thr Trp Ser Trp Asp Gln Leu Pro
 290 295 300

Ser Arg Ala Leu Gly Pro Ala Ala Ala Pro Thr Leu Ser Pro Glu Ser
 305 310 315 320

Pro Ala Gly Ser Pro Ala Met Met Leu Gln Pro Gly Pro Gln Leu Tyr
 325 330 335

Asp Val Met Asp Ala Val Pro Ala Arg Arg Trp Lys Glu Phe Val Arg
 340 345 350

Thr Leu Gly Leu Arg Glu Ala Glu Ile Glu Ala Val Glu Val Glu Ile
 355 360 365

Gly Arg Phe Arg Asp Gln Gln Tyr Glu Met Leu Lys Arg Trp Arg Gln
 370 375 380

ES 2 524 553 T3

Gln Gln Pro Ala Gly Leu Gly Ala Val Tyr Ala Ala Leu Glu Arg Met
 385 390 395 400

Gly Leu Asp Gly Cys Val Glu Asp Leu Arg Ser Arg Leu Gln Arg Gly
 405 410 415

Pro

<210> 30
 <211> 380
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF25-var3

<400> 30

Met Glu Gln Arg Pro Arg Gly Cys Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Leu
 1 5 10 15

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

Cys Asp Cys Ala Gly Asp Phe His Lys Lys Ile Gly Leu Phe Cys Cys
 35 40 45

Arg Gly Cys Pro Ala Gly His Tyr Leu Lys Ala Pro Cys Thr Glu Pro
 50 55 60

Cys Gly Asn Ser Thr Cys Leu Val Cys Pro Gln Asp Thr Phe Leu Ala
 65 70 75 80

Trp Glu Asn His His Asn Ser Glu Cys Ala Arg Cys Gln Ala Cys Asp
 85 90 95

Glu Gln Ala Ser Gln Val Ala Leu Glu Asn Cys Ser Ala Val Ala Asp
 100 105 110

Thr Arg Cys Gly Cys Lys Pro Gly Trp Phe Val Glu Cys Gln Val Ser
 115 120 125

Gln Cys Val Ser Ser Ser Pro Phe Tyr Cys Gln Pro Cys Leu Asp Cys
 130 135 140

Gly Ala Leu His Arg His Thr Arg Leu Leu Cys Ser Arg Arg Asp Thr
 145 150 155 160

Asp Cys Gly Thr Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Glu His Gly Asp Gly Cys
 165 170 175
 Val Ser Cys Pro Thr Ser Thr Leu Gly Ser Cys Pro Glu Arg Cys Ala
 180 185 190
 Ala Val Cys Gly Trp Arg Gln Asn Glu Ala Gly Met Glu Ala Leu Thr
 195 200 205
 Pro Pro Pro Ala Thr His Leu Ser Pro Leu Asp Ser Ala His Thr Leu
 210 215 220
 Leu Ala Pro Pro Asp Ser Ser Glu Lys Ile Cys Thr Val Gln Leu Val
 225 230 235 240
 Gly Asn Ser Trp Thr Pro Gly Tyr Pro Glu Thr Gln Glu Ala Leu Cys
 245 250 255
 Pro Gln Val Thr Trp Ser Trp Asp Gln Leu Pro Ser Arg Ala Leu Gly
 260 265 270
 Pro Ala Ala Ala Pro Thr Leu Ser Pro Glu Ser Pro Ala Gly Ser Pro
 275 280 285
 Ala Met Met Leu Gln Pro Gly Pro Gln Leu Tyr Asp Val Met Asp Ala
 290 295 300
 Val Pro Ala Arg Arg Trp Lys Glu Phe Val Arg Thr Leu Gly Leu Arg
 305 310 315 320
 Glu Ala Glu Ile Glu Ala Val Glu Val Glu Ile Gly Arg Phe Arg Asp
 325 330 335
 Gln Gln Tyr Glu Met Leu Lys Arg Trp Arg Gln Gln Gln Pro Ala Gly
 340 345 350
 Leu Gly Ala Val Tyr Ala Ala Leu Glu Arg Met Gly Leu Asp Gly Cys
 355 360 365
 Val Glu Asp Leu Arg Ser Arg Leu Gln Arg Gly Pro
 370 375 380

<210> 31
 <211> 372
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> TNFRSF25-var4

<400> 31

5

ES 2 524 553 T3

Met Glu Gln Arg Pro Arg Gly Cys Ala Ala Val Ala Ala Ala Leu Leu
1 5 10 15

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

Cys Asp Cys Ala Gly Asp Phe His Lys Lys Ile Gly Leu Phe Cys Cys
35 40 45

Arg Gly Cys Pro Ala Ala Ser Gln Val Ala Leu Glu Asn Cys Ser Ala
50 55 60

Val Ala Asp Thr Arg Cys Gly Cys Lys Pro Gly Trp Phe Val Glu Cys
65 70 75 80

Gln Val Ser Gln Cys Val Ser Ser Ser Pro Phe Tyr Cys Gln Pro Cys
85 90 95

Leu Asp Cys Gly Ala Leu His Arg His Thr Arg Leu Leu Cys Ser Arg
100 105 110

Arg Asp Thr Asp Cys Gly Thr Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Glu His Gly
115 120 125

Asp Gly Cys Val Ser Cys Pro Thr Ser Thr Leu Gly Ser Cys Pro Glu
130 135 140

Arg Cys Ala Ala Val Cys Gly Trp Arg Gln Met Phe Trp Val Gln Val
145 150 155 160

Leu Leu Ala Gly Leu Val Val Pro Leu Leu Leu Gly Ala Thr Leu Thr
165 170 175

Tyr Thr Tyr Arg His Cys Trp Pro His Lys Pro Leu Val Thr Ala Asp
180 185 190

Glu Ala Gly Met Glu Ala Leu Thr Pro Pro Pro Ala Thr His Leu Ser
195 200 205

Pro Leu Asp Ser Ala His Thr Leu Leu Ala Pro Pro Asp Ser Ser Glu
210 215 220

Lys Ile Cys Thr Val Gln Leu Val Gly Asn Ser Trp Thr Pro Gly Tyr
225 230 235 240

Pro Glu Thr Gln Glu Ala Leu Cys Pro Gln Val Thr Trp Ser Trp Asp
245 250 255

ES 2 524 553 T3

Gln Leu Pro Ser Arg Ala Leu Gly Pro Ala Ala Ala Pro Thr Leu Ser
 260 265 270

Pro Glu Ser Pro Ala Gly Ser Pro Ala Met Met Leu Gln Pro Gly Pro
 275 280 285

Gln Leu Tyr Asp Val Met Asp Ala Val Pro Ala Arg Arg Trp Lys Glu
 290 295 300

Phe Val Arg Thr Leu Gly Leu Arg Glu Ala Glu Ile Glu Ala Val Glu
 305 310 315 320

Val Glu Ile Gly Arg Phe Arg Asp Gln Gln Tyr Glu Met Leu Lys Arg
 325 330 335

Trp Arg Gln Gln Gln Pro Ala Gly Leu Gly Ala Val Tyr Ala Ala Leu
 340 345 350

Glu Arg Met Gly Leu Asp Gly Cys Val Glu Asp Leu Arg Ser Arg Leu
 355 360 365

Gln Arg Gly Pro
 370

<210> 32
 <211> 297
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> TNFRSF27 (EDA2R)

10

<400> 32

Met Asp Cys Gln Glu Asn Glu Tyr Trp Asp Gln Trp Gly Arg Cys Val
 1 5 10 15

Thr Cys Gln Arg Cys Gly Pro Gly Gln Glu Leu Ser Lys Asp Cys Gly
 20 25 30

Tyr Gly Glu Gly Gly Asp Ala Tyr Cys Thr Ala Cys Pro Pro Arg Arg
 35 40 45

Tyr Lys Ser Ser Trp Gly His His Arg Cys Gln Ser Cys Ile Thr Cys
 50 55 60

Ala Val Ile Asn Arg Val Gln Lys Val Asn Cys Thr Ala Thr Ser Asn
 65 70 75 80

ES 2 524 553 T3

Ala Val Cys Gly Asp Cys Leu Pro Arg Phe Tyr Arg Lys Thr Arg Ile
85 90 95

Gly Gly Leu Gln Asp Gln Glu Cys Ile Pro Cys Thr Lys Gln Thr Pro
100 105 110

Thr Ser Glu Val Gln Cys Ala Phe Gln Leu Ser Leu Val Glu Ala Asp
115 120 125

Ala Pro Thr Val Pro Pro Gln Glu Ala Thr Leu Val Ala Leu Val Ser
130 135 140

Ser Leu Leu Val Val Phe Thr Leu Ala Phe Leu Gly Leu Phe Phe Leu
145 150 155 160

Tyr Cys Lys Gln Phe Phe Asn Arg His Cys Gln Arg Gly Gly Leu Leu
165 170 175

Gln Phe Glu Ala Asp Lys Thr Ala Lys Glu Glu Ser Leu Phe Pro Val
180 185 190

Pro Pro Ser Lys Glu Thr Ser Ala Glu Ser Gln Val Ser Glu Asn Ile
195 200 205

Phe Gln Thr Gln Pro Leu Asn Pro Ile Leu Glu Asp Asp Cys Ser Ser
210 215 220

Thr Ser Gly Phe Pro Thr Gln Glu Ser Phe Thr Met Ala Ser Cys Thr
225 230 235 240

Ser Glu Ser His Ser His Trp Val His Ser Pro Ile Glu Cys Thr Glu
245 250 255

Leu Asp Leu Gln Lys Phe Ser Ser Ser Ala Ser Tyr Thr Gly Ala Glu
260 265 270

Thr Leu Gly Gly Asn Thr Val Glu Ser Thr Gly Asp Arg Leu Glu Leu
275 280 285

Asn Val Pro Phe Glu Val Pro Ser Pro
290 295

<210> 33
<211> 722
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> SPN-hs95R-AT4-St

ES 2 524 553 T3

<400> 33

```

aagctttagg gataacaggg taatagccgc caccatggtg ggcacatcga ccctgctgcc      60
tctgggtgctg acctctgtgg ccagactgtc ctccaagtcc gtgaacgccc aggtgaccga      120
catcaactcc aagggcctgg agctgagaaa gaccgtgacc accgtggaga ccagAACCT      180
ggagggcctg caccacgatg gccagttctg ccacaagcct tgcctcccg gcgagagaaa      240
ggccagagac tgtaccgtga acggcgacga gcctgactgt gtgccttgtc aggagggcaa      300
ggagtacacc gacaaggccc acttctcctc caagtgccgg aggtgtaggc tgtgtgatga      360
gggccacggc ctggaggtgg agatcaactg taccoggacc cagaacacca agtgccgctg      420
taagcccaac ttcttctgta actccaccgt gtgtgagcac tgtgaccctc gtaccaagtg      480
tgagcaoggc atcatcaagg agtgtacocct gacctccaat accaagtgta aggaggaggg      540
atcctctggt agcagtggct caagtggttc tggttacata ccggaagctc cgcgtgacgg      600
tcaggcttat gtgcgtaagg acggtgaatg ggtactgctg tctaccttc tgtctggtcc      660
gagctcaagc tcatctagtg catggtcaca cccgcaattc gagaagtgat aatagcggcc      720
gc                                                                                   722

```

5

<210> 34
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> SPN-hs95R-AT4-St

15

<400> 34

ES 2 524 553 T3

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

Arg Leu Ser Ser Lys Ser Val Asn Ala Gln Val Thr Asp Ile Asn Ser
 20 25 30

Lys Gly Leu Glu Leu Arg Lys Thr Val Thr Thr Val Glu Thr Gln Asn
 35 40 45

Leu Glu Gly Leu His His Asp Gly Gln Phe Cys His Lys Pro Cys Pro
 50 55 60

Pro Gly Glu Arg Lys Ala Arg Asp Cys Thr Val Asn Gly Asp Glu Pro
 65 70 75 80

Asp Cys Val Pro Cys Gln Glu Gly Lys Glu Tyr Thr Asp Lys Ala His
 85 90 95

Phe Ser Ser Lys Cys Arg Arg Cys Arg Leu Cys Asp Glu Gly His Gly
 100 105 110

Leu Glu Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Thr Gln Asn Thr Lys Cys Arg
 115 120 125

Cys Lys Pro Asn Phe Phe Cys Asn Ser Thr Val Cys Glu His Cys Asp
 130 135 140

Pro Cys Thr Lys Cys Glu His Gly Ile Ile Lys Glu Cys Thr Leu Thr
 145 150 155 160

Ser Asn Thr Lys Cys Lys Glu Glu Gly Ser Ser Gly Ser Ser Gly Ser
 165 170 175

Ser Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
 180 185 190

Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Ser Gly
 195 200 205

Pro Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
 210 215 220

<210> 35
 <211> 719
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> SPN-hs95R-A69-St
 <400> 35

10

ES 2 524 553 T3

aagctttagg gataacaggg taatagccgc caccatgggtg ggcacatctgga ccctgctgcc 60
 tctgggtgctg acctctgtgg ccagactgtc ctccaagtcc gtgaacgccc aggtgaccga 120
 catcaactcc aagggcctgg agctgagaaa gaccgtgacc accgtggaga cccagaacct 180
 ggagggcctg caccacgatg gccagttctg ccacaagcct tgtcctcccg gcgagagaaa 240
 ggccagagac tgtaccgtga acggcgacga gcctgactgt gtgccttgtc aggagggcaa 300
 ggagtacacc gacaaggccc acttctcctc caagtgccgg aggtgtaggc tgtgtgatga 360
 gggccacggc ctggaggtgg agatcaactg taccoggacc cagaacacca agtgccgctg 420
 taagcccaac ttcttctgta actccaccgt gtgtgagcac tgtgaccctt gtaccaagtg 480
 tgagcacggc atcatcaagg agtgtaccct gacctccaat accaagtgtg aggaggaggg 540
 atcctctggt agcagtggct caagtggttc tggatatatc gaagatgctc cttctgacgg 600
 caagttctat gtccgaaagg atggtgcttg ggttgaattg cctacagctt caggtccgag 660
 ctcaagctca tctagtgcac ggtcacacccc gcaattcgag aagtgataat agcggccgc 719

5 <210> 36
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> SPN-hs95R-A69-St
 <400> 36

ES 2 524 553 T3

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

Arg Leu Ser Ser Lys Ser Val Asn Ala Gln Val Thr Asp Ile Asn Ser
 20 25 30

Lys Gly Leu Glu Leu Arg Lys Thr Val Thr Thr Val Glu Thr Gln Asn
 35 40 45

Leu Glu Gly Leu His His Asp Gly Gln Phe Cys His Lys Pro Cys Pro
 50 55 60

Pro Gly Glu Arg Lys Ala Arg Asp Cys Thr Val Asn Gly Asp Glu Pro
 65 70 75 80

Asp Cys Val Pro Cys Gln Glu Gly Lys Glu Tyr Thr Asp Lys Ala His
 85 90 95

Phe Ser Ser Lys Cys Arg Arg Cys Arg Leu Cys Asp Glu Gly His Gly
 100 105 110

Leu Glu Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Thr Gln Asn Thr Lys Cys Arg
 115 120 125

Cys Lys Pro Asn Phe Phe Cys Asn Ser Thr Val Cys Glu His Cys Asp
 130 135 140

Pro Cys Thr Lys Cys Glu His Gly Ile Ile Lys Glu Cys Thr Leu Thr
 145 150 155 160

Ser Asn Thr Lys Cys Lys Glu Glu Gly Ser Ser Gly Ser Ser Gly Ser
 165 170 175

Ser Gly Ser Gly Tyr Ile Glu Asp Ala Pro Ser Asp Gly Lys Phe Tyr
 180 185 190

Val Arg Lys Asp Gly Ala Trp Val Glu Leu Pro Thr Ala Ser Gly Pro
 195 200 205

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
 210 215 220

<210> 37
 <211> 1109
 <212> ADN
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> SPN-hs95R-ASPD-St
 <400> 37

10

ES 2 524 553 T3

```

aagctttagg gataacaggg taatagccgc caccatgggtg ggcatctgga ccctgctgcc      60
tctggtgctg acctctgtgg ccagactgtc ctccaagtcc gtgaacgccc aggtgaccga      120
catcaactcc aagggcctgg agctgagaaa gaccgtgacc accgtggaga cccagaacct      180
ggagggcctg caccacgatg gccagttctg ccacaagcct tgcctccccg gcgagagaaa      240
ggccagagac tgtaccgtga acggcgacga gcctgactgt gtgccttgtc aggagggcaa      300
ggagtacacc gacaaggccc acttctctc caagtgccgg agtgtaggc tgtgtgatga      360
gggccacggc ctggaggtgg agatcaactg taccgggacc cagaacacca agtgccgctg      420
taagcccaac ttcttctgta actccaccgt gtgtgagcac tgtgaccctt gtaccaagtg      480
tgagcacggc atcatcaagg agtgtaccct gacctccaat accaagtgta aggaggaggg      540
atcctctggt tcgagtgggt cgagtgggtc tggattgcca gacgttgctt ctttgagaca      600
acaggttgag gctttgcagg gtcaagtcca gcacttgacg gctgctttct ctcaatacaa      660
gaaggttgag ttgttcccaa acggtcaatc tgttgccgaa aagattttca agactgctgg      720
tttcgtcaaa ccattcacgg aggcacaatt attgtgtact caggctgggt gacagttggc      780
ctctccacgt tctgccgctg agaacgccgc cttgcaacag ttggtcgtag ctaagaacga      840
ggctgctttc ttgagcatga ctgattccaa gacagagggc aagttcacct acccaacagg      900
agaatccttg gtctattcta attgggcacc tggagagccc aacgatgatg gcggctcaga      960
ggactgtgtg gaaatcttca ccaatggcaa gtggaatgac agagcttgtg gagagaagcg     1020
tttggtggtc tgtgagttcg gaggcagtc ttcatttca tctagctctg cctggtcgca     1080
tccacaattc gagaaataat agcggccgc                                     1109

```

<210> 38
 <211> 354
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> SPN-hs95R-ASPD-St

<400> 38

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

Arg Leu Ser Ser Lys Ser Val Asn Ala Gln Val Thr Asp Ile Asn Ser
 20 25 30

5

10

ES 2 524 553 T3

Lys Gly Leu Glu Leu Arg Lys Thr Val Thr Thr Val Glu Thr Gln Asn
 35 40 45
 Leu Glu Gly Leu His His Asp Gly Gln Phe Cys His Lys Pro Cys Pro
 50 55 60
 Pro Gly Glu Arg Lys Ala Arg Asp Cys Thr Val Asn Gly Asp Glu Pro
 65 70 75 80
 Asp Cys Val Pro Cys Gln Glu Gly Lys Glu Tyr Thr Asp Lys Ala His
 85 90 95
 Phe Ser Ser Lys Cys Arg Arg Cys Arg Leu Cys Asp Glu Gly His Gly
 100 105 110
 Leu Glu Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Thr Gln Asn Thr Lys Cys Arg
 115 120 125
 Cys Lys Pro Asn Phe Phe Cys Asn Ser Thr Val Cys Glu His Cys Asp
 130 135 140
 Pro Cys Thr Lys Cys Glu His Gly Ile Ile Lys Glu Cys Thr Leu Thr
 145 150 155 160
 Ser Asn Thr Lys Cys Lys Glu Glu Gly Ser Ser Gly Ser Ser Gly Ser
 165 170 175
 Ser Gly Ser Gly Leu Pro Asp Val Ala Ser Leu Arg Gln Gln Val Glu
 180 185 190
 Ala Leu Gln Gly Gln Val Gln His Leu Gln Ala Ala Phe Ser Gln Tyr
 195 200 205
 Lys Lys Val Glu Leu Phe Pro Asn Gly Gln Ser Val Gly Glu Lys Ile
 210 215 220
 Phe Lys Thr Ala Gly Phe Val Lys Pro Phe Thr Glu Ala Gln Leu Leu
 225 230 235 240
 Cys Thr Gln Ala Gly Gly Gln Leu Ala Ser Pro Arg Ser Ala Ala Glu
 245 250 255
 Asn Ala Ala Leu Gln Gln Leu Val Val Ala Lys Asn Glu Ala Ala Phe
 260 265 270
 Leu Ser Met Thr Asp Ser Lys Thr Glu Gly Lys Phe Thr Tyr Pro Thr
 275 280 285
 Gly Glu Ser Leu Val Tyr Ser Asn Trp Ala Pro Gly Glu Pro Asn Asp

ES 2 524 553 T3

290

295

300

Asp Gly Gly Ser Glu Asp Cys Val Glu Ile Phe Thr Asn Gly Lys Trp
305 310 315 320

Asn Asp Arg Ala Cys Gly Glu Lys Arg Leu Val Val Cys Glu Phe Gly
325 330 335

Gly Ser Pro Ser Ser Ser Ser Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe
340 345 350

Glu Lys

<210> 39
<211> 725
<212> ADN
<213> Artificial

5

<220>
<223> SPN-hs95R-DT4-HtSt

10

<400> 39

aagctttagg gataacaggg taatagccgc caccatgggtg ggcacatctgga ccctgctgcc 60
tctggtgctg acctctgtgg ccagactgtc ctccaagtcc gtgaacgcc aggtgaccga 120
catcaactcc aagggcctgg agctgagaaa gaccgtgacc accgtggaga cccagaacct 180
ggagggcctg caccacgatg gccagttctg ccacaagcct tgcctcccg gcgagagaaa 240
ggccagagac tgtaccgtga acggcgacga gcctgactgt gtgccttgtc aggagggcaa 300
ggagtacacc gacaaggccc acttctctc caagtgccgg aggtgtaggc tgtgtgatga 360
gggccacggc ctggagggtg agatcaactg taccggacc cagaacacca agtgcgctg 420
taagcccaac ttcttctgta actccaccgt gtgtgagcac tgtgaccct gtaccaagtg 480
tgagcacggc atcatcaagg agtgtaccct gacctccaat accaagtgta aggaggaggg 540
atccggctac atcccagaag caccagaga cggtcaggct tatgtccgca aagacggaga 600
atgggttctg ctctcgacct tcttgtcggg tccgagctca agctcatctc atcatcatca 660
tcatcatagc gcttggctc acccgcagtt cgagaaatga caccatagtg ataagtagcg 720
gccgc 725

<210> 40
<211> 221
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> SPN-hs95R-DT4-HtSt
<400> 40

20

ES 2 524 553 T3

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

Arg Leu Ser Ser Lys Ser Val Asn Ala Gln Val Thr Asp Ile Asn Ser
 20 25 30

Lys Gly Leu Glu Leu Arg Lys Thr Val Thr Thr Val Glu Thr Gln Asn
 35 40 45

Leu Glu Gly Leu His His Asp Gly Gln Phe Cys His Lys Pro Cys Pro
 50 55 60

Pro Gly Glu Arg Lys Ala Arg Asp Cys Thr Val Asn Gly Asp Glu Pro
 65 70 75 80

Asp Cys Val Pro Cys Gln Glu Gly Lys Glu Tyr Thr Asp Lys Ala His
 85 90 95

Phe Ser Ser Lys Cys Arg Arg Cys Arg Leu Cys Asp Glu Gly His Gly
 100 105 110

Leu Glu Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Thr Gln Asn Thr Lys Cys Arg
 115 120 125

Cys Lys Pro Asn Phe Phe Cys Asn Ser Thr Val Cys Glu His Cys Asp
 130 135 140

Pro Cys Thr Lys Cys Glu His Gly Ile Ile Lys Glu Cys Thr Leu Thr
 145 150 155 160

Ser Asn Thr Lys Cys Lys Glu Glu Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala
 165 170 175

Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
 180 185 190

Leu Ser Thr Phe Leu Ser Gly Pro Ser Ser Ser Ser Ser His His His
 195 200 205

His His His Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
 210 215 220

<210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> elemento enlazador

<220>
 <221> REPETICIÓN
 <222> (1)..(3)

ES 2 524 553 T3

<223> 0, 1, 2, 3, 4 o 5 repeticiones
 <220>
 <221> REPETICIÓN
 5 <222> (4)..(6)
 <223> 0, 1, 2, 3, 4 o 5 repeticiones
 <400> 41

10 **Gly Ser Ser Gly Ser Gly**
1 5

<210> 42
 <211> 6
 <212> PRT
 15 <213> Artificial

<220>
 <223> elemento enlazador

20 <220>
 <221> REPETICIÓN
 <222> (1)..(3)
 <223> 0, 1, 2, 3, 4 o 5 repeticiones

25 <220>
 <221> REPETICIÓN
 <222> (4)..(6)
 <223> 0, 1, 2, 3, 4 o 5 repeticiones

30 <400> 42

Gly Thr Thr Gly Thr Gly
1 5

35 <210> 43
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Fago T4 de *Enterobacteria*

40 <400> 43

Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys
1 5 10 15

Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
20 25

45 <210> 44
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Fago RB32 de *Enterobacteria*

<400> 44

Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Lys Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys
1 5 10 15

Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
20 25

50

ES 2 524 553 T3

<210> 45
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Fago RB69 de *Enterobacteria*
 5
 <400> 45

Gly Tyr Ile Glu Asp Ala Pro Ser Asp Gly Lys Phe Tyr Val Arg Lys
1 5 10 15

Asp Gly Ala Trp Val Glu Leu Pro Thr Ala
20 25

 10
 <210> 46
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> *Geobacter bemidjiensis* Bem
 15
 <400> 46

Gly Ala Val Gly Asp Ala Pro Lys Asp Gly Lys Leu Tyr Val Arg Gln
1 5 10 15

Asn Gly Arg Trp Val Glu Leu Val Thr Ala Ala
20 25

 20
 <210> 47
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Fago JS98-C3 de *Enterobacteria*
 25
 <400> 47

Thr Lys Leu Gly Asp Ala Pro Ala Asp Gly Lys Leu Tyr Gly Arg Lys
1 5 10 15

Asp Ala Ala Trp Ala Glu Ile Leu Asp Asp Thr
20 25

 30
 <210> 48
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Fago JS98-C3 de *Enterobacteria*
 <400> 48

Arg Pro Pro Val Ala Pro Thr Ala Asp Gly Leu Pro Tyr Val Leu Val
1 5 10 15

Asp Asn Ala Trp Val Leu Leu Ser Asp Phe Val
20 25
 35

 <210> 49
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Fago JS98 de *Enterobacteria*
 40

ES 2 524 553 T3

<400> 49

Gly Lys Leu Gly Asp Ala Pro Ser Asp Gly Lys Leu Tyr Ala Arg Arg
1 5 10 15

Asn Ala Ala Trp Ala Glu Val Val Asn Asn Ser
20 25

5 <210> 50
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Vibriofago KVP40

10 <400> 50

Ser Ala Val Pro Glu Ser Pro Asn Asp Gly Gln Leu Tyr Gly Arg Arg
1 5 10 15

Asn Ala Thr Trp Glu Leu Ile Ala Leu Ser Asp
20 25

15 <210> 51
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Vibriofago KVP40

20 <400> 51

Asp Gly Val Leu Glu Ala Pro Ala Asp Gly Gln Glu Tyr Val Arg Lys
1 5 10 15

Asp Phe Gln Trp Val Leu Pro Thr Tyr Pro Thr
20 25

25 <210> 52
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Fago BcepNazgul de *Burkholderia*

<400> 52

Gly Gly Ile Pro Asp Ala Pro Ser Asp Gly Val Gly Tyr Ala Arg Lys
1 5 10 15

Asp Gly Gly Trp Thr Pro Val Ala Thr Gly Ser
20 25

30 <210> 53
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Fago BcepNazgul de *Burkholderia*

<400> 53

ES 2 524 553 T3

Ser Gly Ile Pro Glu Ala Pro Ala Asp Gly Lys Gln Tyr Ala Arg Lys
1 5 10 15

Asn Ser Gly Trp Ala Glu Val Gln Ile Pro Ala
20 25

5 <210> 54
<211> 27
<212> PRT
<213> Fago Aeh1 de *Aeromonas*

<400> 54

Thr Ser Ala Phe Asp Val Pro Thr Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Arg Arg
1 5 10 15

Asn Gly Lys Trp Ile Gln Ser Tyr Tyr Tyr Gly
20 25

10
15 <210> 55
<211> 27
<212> PRT
<213> Fago Aeh1 de *Aeromonas*

<400> 55

His Asp Gly Leu Asp Ala Pro Lys Asp Asp Ala Met Tyr Ala Arg Lys
1 5 10 15

Asn Gly Val Trp Thr Ala Phe Asn Pro Gly Gly
20 25

20
25 <210> 56
<211> 26
<212> PRT
<213> Fago MP22

<400> 56

Gly Gly Met Ser Asp Ala Pro Ser Asp Gly Ser Asn Tyr Ala Arg Asn
1 5 10 15

Asn Gly Ala Trp Gly Lys Leu Gly Thr Ala
20 25

30 <210> 57
<211> 27
<212> PRT
<213> Fago DMS3 de *Pseudomonas*

35 <400> 57

ES 2 524 553 T3

Gly Gly Met Ala Asp Ala Pro Ser Asp Gly Lys Arg Tyr Ala Arg Leu
1 5 10 15

Asn Asn Ala Trp Ala Gly Leu Gly Thr Ala Ala
20 25

5
<210> 58
<211> 27
<212> PRT
<213> Fago RB49 de *Enterobacteria*

<400> 58

Asn Lys Val Asp Asp Val Pro Asp Asp Gly Phe His Tyr Leu Arg Lys
1 5 10 15

10
Arg Gly Glu Trp Val Gln Val Ala Tyr Ala Ala
20 25

15
<210> 59
<211> 375
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> SP-D

20
<400> 59

ES 2 524 553 T3

Met Leu Leu Phe Leu Leu Ser Ala Leu Val Leu Leu Thr Gln Pro Leu
 1 5 10 15

Gly Tyr Leu Glu Ala Glu Met Lys Thr Tyr Ser His Arg Thr Thr Pro
 20 25 30

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

Gly Arg Asp Gly Arg Asp Gly Arg Glu Gly Pro Arg Gly Glu Lys Gly
 50 55 60

Asp Pro Gly Leu Pro Gly Ala Ala Gly Gln Ala Gly Met Pro Gly Gln
 65 70 75 80

Ala Gly Pro Val Gly Pro Lys Gly Asp Asn Gly Ser Val Gly Glu Pro
 85 90 95

Gly Pro Lys Gly Asp Thr Gly Pro Ser Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly
 100 105 110

Val Pro Gly Pro Ala Gly Arg Glu Gly Pro Leu Gly Lys Gln Gly Asn
 115 120 125

ES 2 524 553 T3

Ile Gly Pro Gln Gly Lys Pro Gly Pro Lys Gly Glu Ala Gly Pro Lys
130 135 140

Gly Glu Val Gly Ala Pro Gly Met Gln Gly Ser Ala Gly Ala Arg Gly
145 150 155 160

Leu Ala Gly Pro Lys Gly Glu Arg Gly Val Pro Gly Glu Arg Gly Val
165 170 175

Pro Gly Asn Ala Gly Ala Ala Gly Ser Ala Gly Ala Met Gly Pro Gln
180 185 190

Gly Ser Pro Gly Ala Arg Gly Pro Pro Gly Leu Lys Gly Asp Lys Gly
195 200 205

Ile Pro Gly Asp Lys Gly Ala Lys Gly Glu Ser Gly Leu Pro Asp Val
210 215 220

Ala Ser Leu Arg Gln Gln Val Glu Ala Leu Gln Gly Gln Val Gln His
225 230 235 240

Leu Gln Ala Ala Phe Ser Gln Tyr Lys Lys Val Glu Leu Phe Pro Asn
245 250 255

Gly Gln Ser Val Gly Glu Lys Ile Phe Lys Thr Ala Gly Phe Val Lys
260 265 270

Pro Phe Thr Glu Ala Gln Leu Leu Cys Thr Gln Ala Gly Gly Gln Leu
275 280 285

Ala Ser Pro Arg Ser Ala Ala Glu Asn Ala Ala Leu Gln Gln Leu Val
290 295 300

Val Ala Lys Asn Glu Ala Ala Phe Leu Ser Met Thr Asp Ser Lys Thr
305 310 315 320

Glu Gly Lys Phe Thr Tyr Pro Thr Gly Glu Ser Leu Val Tyr Ser Asn
325 330 335

Trp Ala Pro Gly Glu Pro Asn Asp Asp Gly Gly Ser Glu Asp Cys Val
340 345 350

Glu Ile Phe Thr Asn Gly Lys Trp Asn Asp Arg Ala Cys Gly Glu Lys
355 360 365

Arg Leu Val Val Cys Glu Phe
370 375

5 <210> 60
<211> 271
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> colectina-11

10 <400> 60

ES 2 524 553 T3

Met Arg Gly Asn Leu Ala Leu Val Gly Val Leu Ile Ser Leu Ala Phe
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Pro Ser Gly His Pro Gln Pro Ala Gly Asp Asp Ala
 20 25 30

Cys Ser Val Gln Ile Leu Val Pro Gly Leu Lys Gly Asp Ala Gly Glu
 35 40 45

Lys Gly Asp Lys Gly Ala Pro Gly Arg Pro Gly Arg Val Gly Pro Thr
 50 55 60

Gly Glu Lys Gly Asp Met Gly Asp Lys Gly Gln Lys Gly Ser Val Gly
 65 70 75 80

Arg His Gly Lys Ile Gly Pro Ile Gly Ser Lys Gly Glu Lys Gly Asp
 85 90 95

Ser Gly Asp Ile Gly Pro Pro Gly Pro Asn Gly Glu Pro Gly Leu Pro
 100 105 110

Cys Glu Cys Ser Gln Leu Arg Lys Ala Ile Gly Glu Met Asp Asn Gln
 115 120 125

Val Ser Gln Leu Thr Ser Glu Leu Lys Phe Ile Lys Asn Ala Val Ala
 130 135 140

Gly Val Arg Glu Thr Glu Ser Lys Ile Tyr Leu Leu Val Lys Glu Glu
 145 150 155 160

Lys Arg Tyr Ala Asp Ala Gln Leu Ser Cys Gln Gly Arg Gly Gly Thr
 165 170 175

Leu Ser Met Pro Lys Asp Glu Ala Ala Asn Gly Leu Met Ala Ala Tyr
 180 185 190

Leu Ala Gln Ala Gly Leu Ala Arg Val Phe Ile Gly Ile Asn Asp Leu
 195 200 205

Glu Lys Glu Gly Ala Phe Val Tyr Ser Asp His Ser Pro Met Arg Thr
 210 215 220

ES 2 524 553 T3

Phe Asn Lys Trp Arg Ser Gly Glu Pro Asn Asn Ala Tyr Asp Glu Glu
225 230 235 240

Asp Cys Val Glu Met Val Ala Ser Gly Gly Trp Asn Asp Val Ala Cys
245 250 255

His Thr Thr Met Tyr Phe Met Cys Glu Phe Asp Lys Glu Asn Met
260 265 270

<210> 61
<211> 30
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> tenascina

10

<400> 61

Ala Cys Gly Cys Ala Ala Ala Pro Asp Val Lys Glu Leu Leu Ser Arg
1 5 10 15

Leu Glu Glu Leu Glu Asn Leu Val Ser Ser Leu Arg Glu Gln
20 25 30

15

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión que comprende

5 (i) un dominio extracelular del receptor de la familia de TNF seleccionado entre TNFRSF6 de acuerdo con la SEC ID N° 6
(ii) un elemento enlazador flexible que tiene una longitud de 2-20 aminoácidos entre los componentes (i) y (iii), y
(iii) un dominio de trimerización, seleccionado entre el grupo (G)YIEDAPSDGK FYVRKDGAWV ELPTA de
10 acuerdo con la SEC ID N° 45 o una secuencia que tiene una identidad de al menos el 70% con la misma,
donde el componente (i) está localizado de forma N-terminal y el componente (iii) está localizado de forma C-terminal.

15 2. La proteína de fusión de la reivindicación 1, donde el receptor de la familia de TNF se selecciona entre los aminoácidos 1 a 169 de TNFRSF6 humano maduro de acuerdo con la SEC ID N° 6.

3. La proteína de fusión de la reivindicación 1 o 2, donde el componente (iii) comprende al menos una sustitución de aminoácido.

20 4. La proteína de fusión de la reivindicación 3, donde el componente (iii) comprende un mutante que no se une a manosa.

5. La proteína de fusión de la reivindicación 1, 2 o 4 donde el componente (iii) comprende los aminoácidos 110-271, 116-271, o 121-271 o 110-147, 110-148, 110-149, 110-150, 110-151, 116-147, 116-148, 116-149, 116-150, 116-151, 121-147, 121-148, 121-149, 121-150, o 121-151 de colectina-11 humana de la SEC ID N° 60.

6. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones previas que comprende adicionalmente un dominio peptídico señal N-terminal, que puede comprender un sitio de escisión por proteasa o/y un elemento flexible C-terminal que puede comprender y/o conectar con un dominio de reconocimiento/purificación.

30 7. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones previas que está presente como un complejo trimérico, donde el complejo puede consistir en tres proteínas de fusión idénticas.

8. Una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones previas.

35 9. Una célula transformada o transfectada con una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

10. Un organismo no humano transformado o transfectado con una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

40 11. Una composición farmacéutica que comprende como agente activo una proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

45 12. Una composición de diagnóstico que comprende como agente activo una proteína de fusión de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

Figura 1

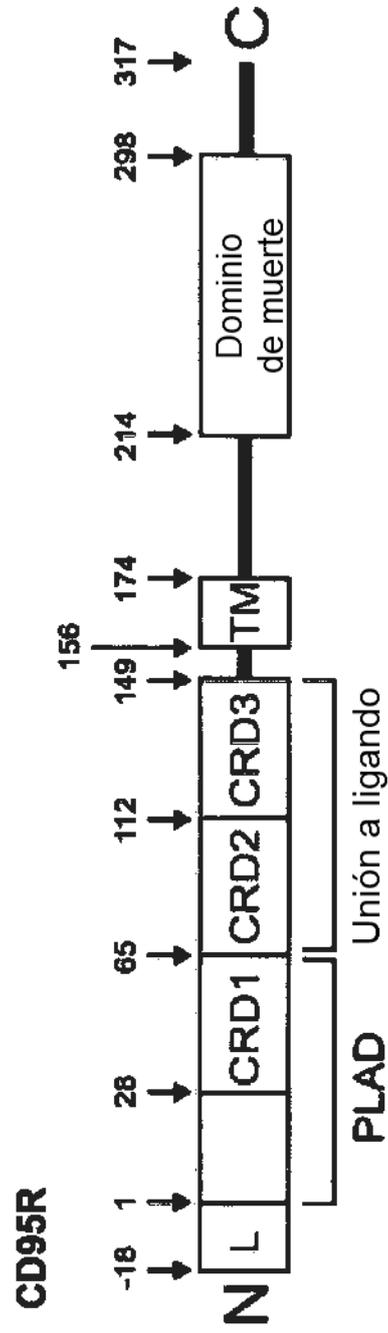


Figura 2



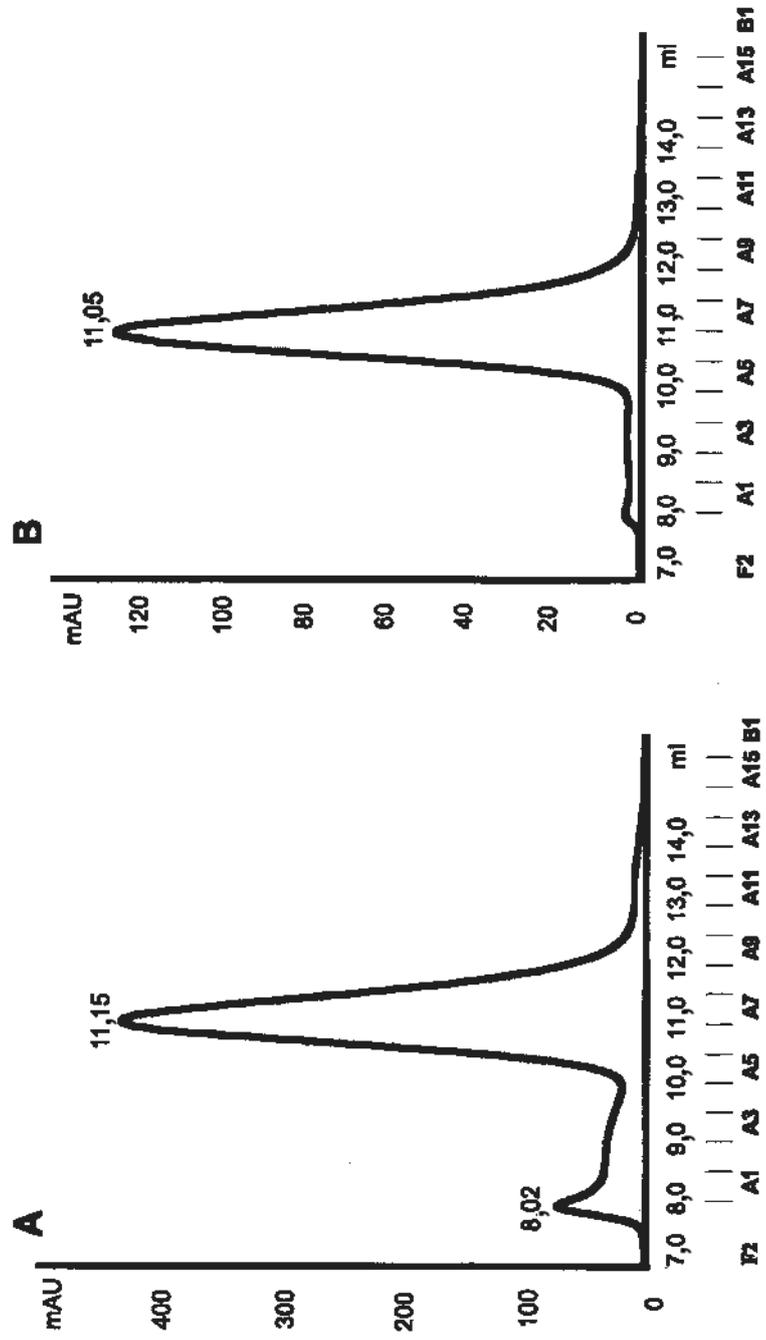


Figura 3

Figura 3 (continuación)

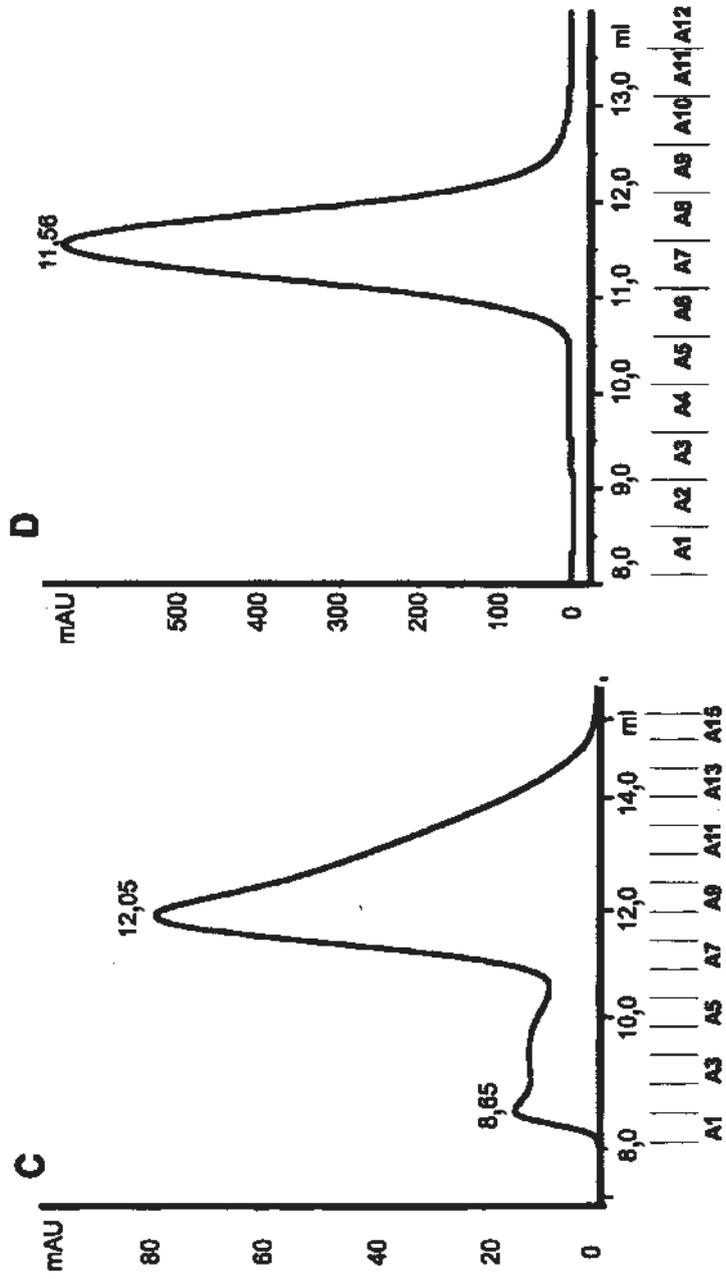


Figura 4

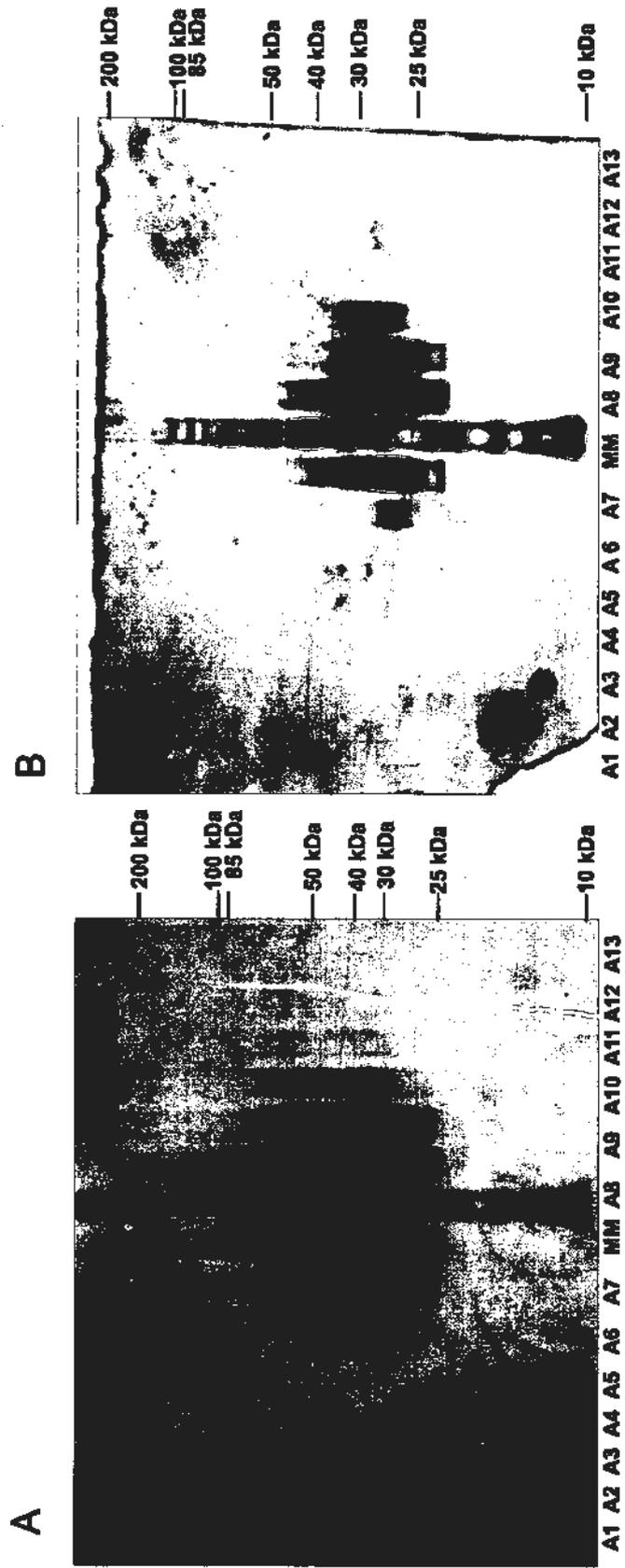


Figura 4 (continuación)

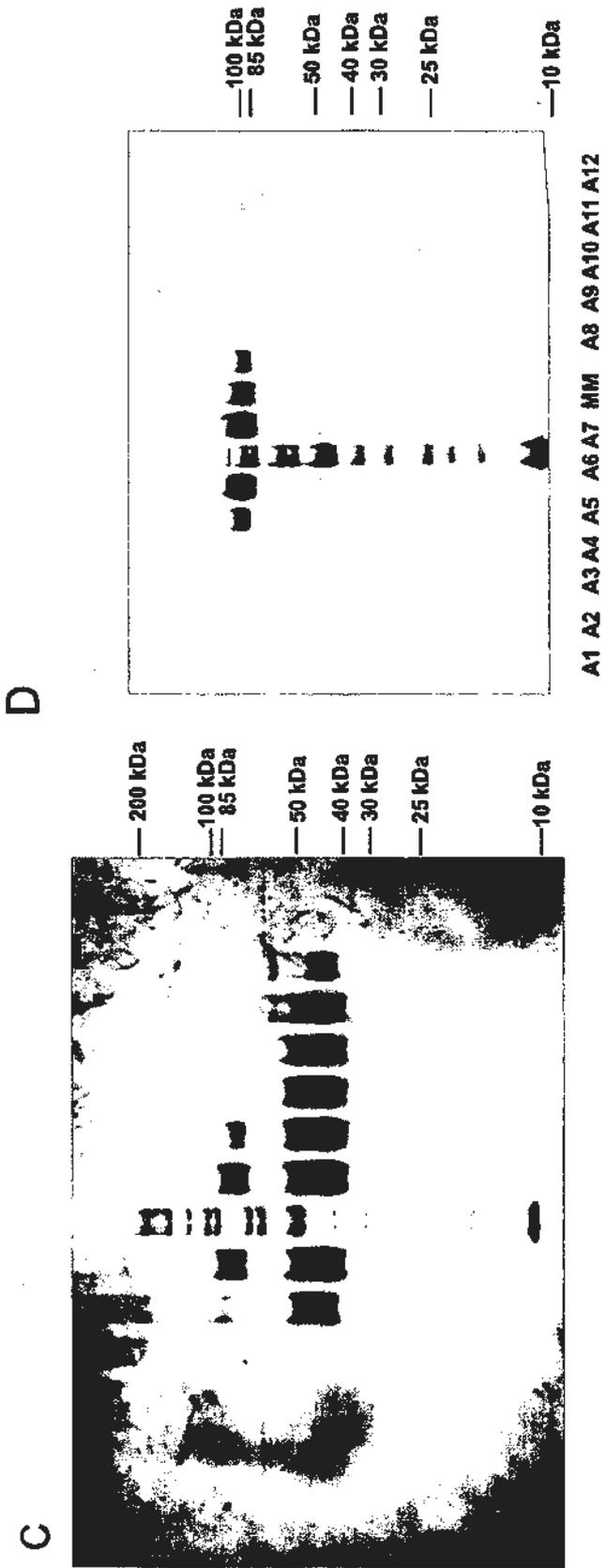


Figura 5

Reticulación covalente de las proteínas de fusión de CD95R triméricas con BS³

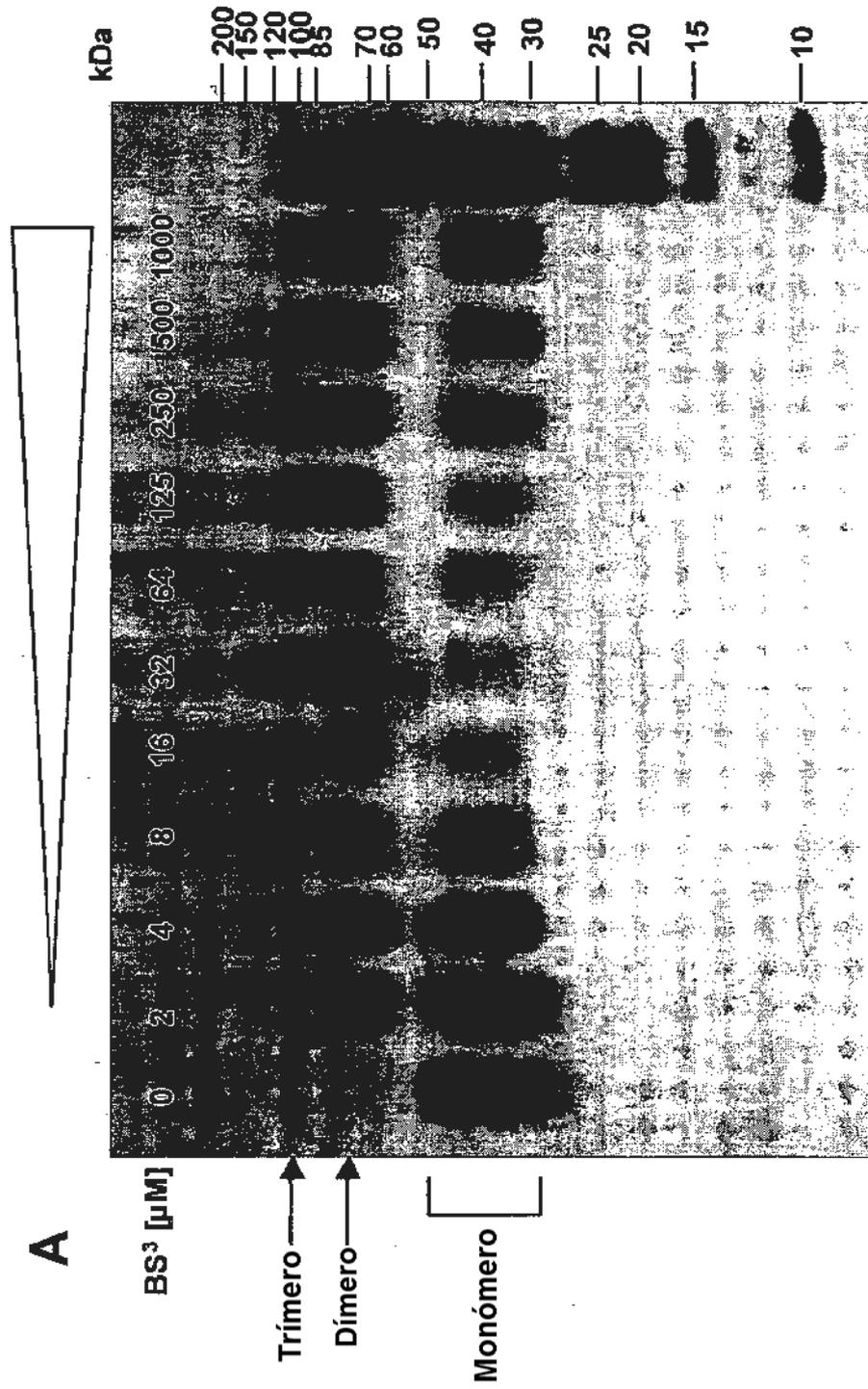


Figura 5 (Continuación)

Reticulación covalente de las proteínas de fusión de CD95R triméricas con BS³

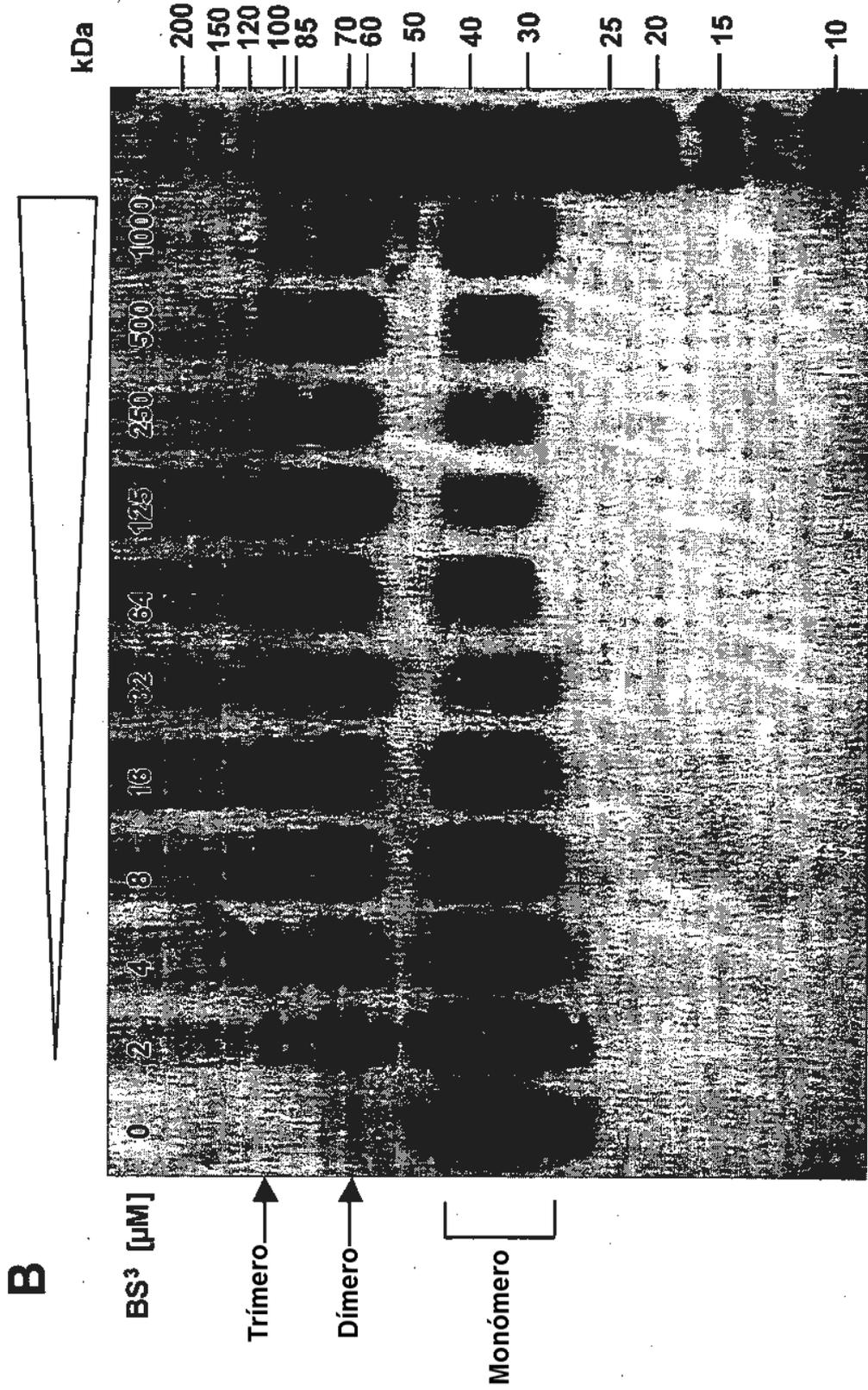


Figura 5 (Continuación)

Reticulación covalente de las proteínas de fusión de CD95R triméricas con BS³

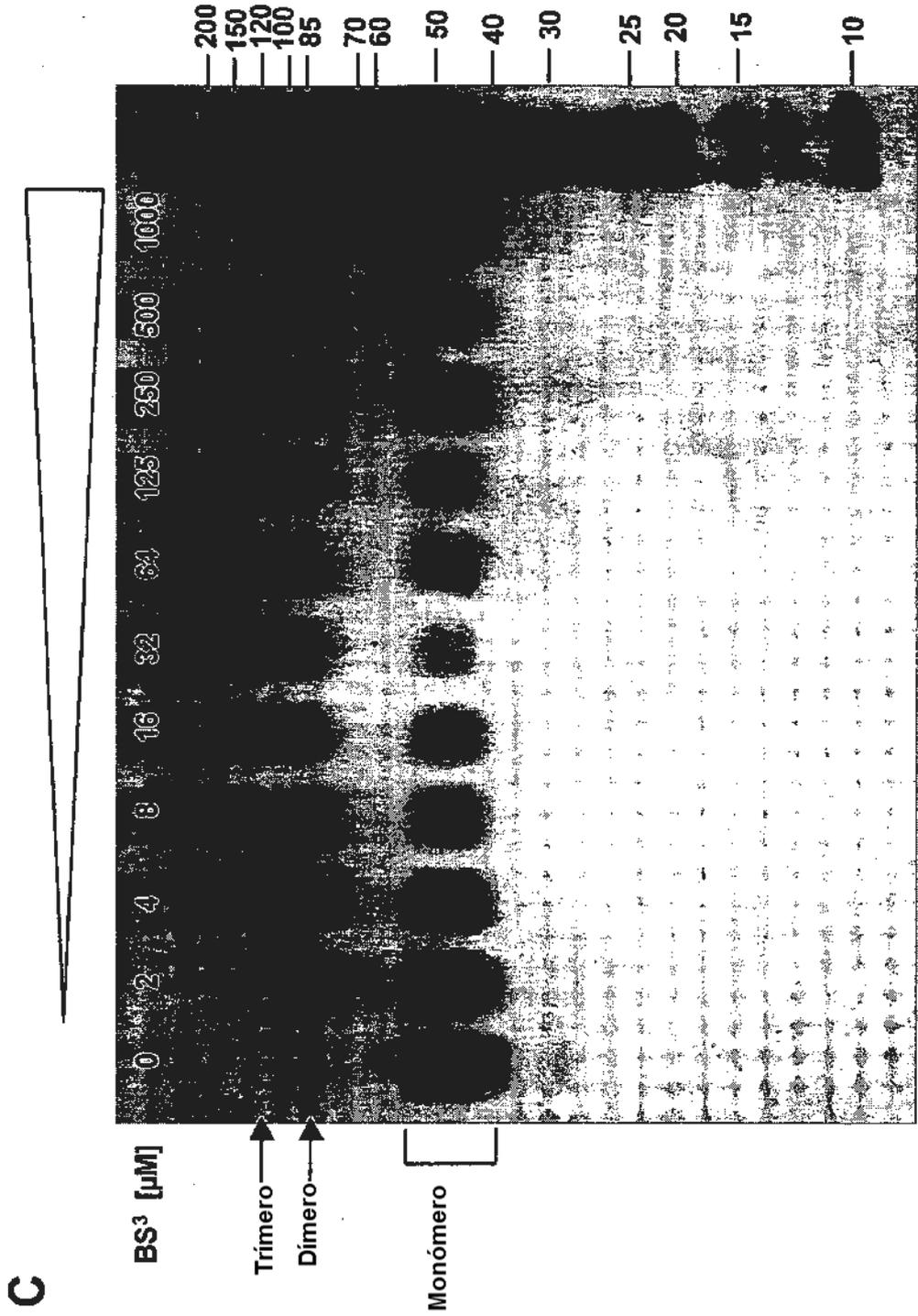


Figura 5 (Continuación)

Reticulación covalente de las proteínas de fusión de CD95R triméricas con BS³

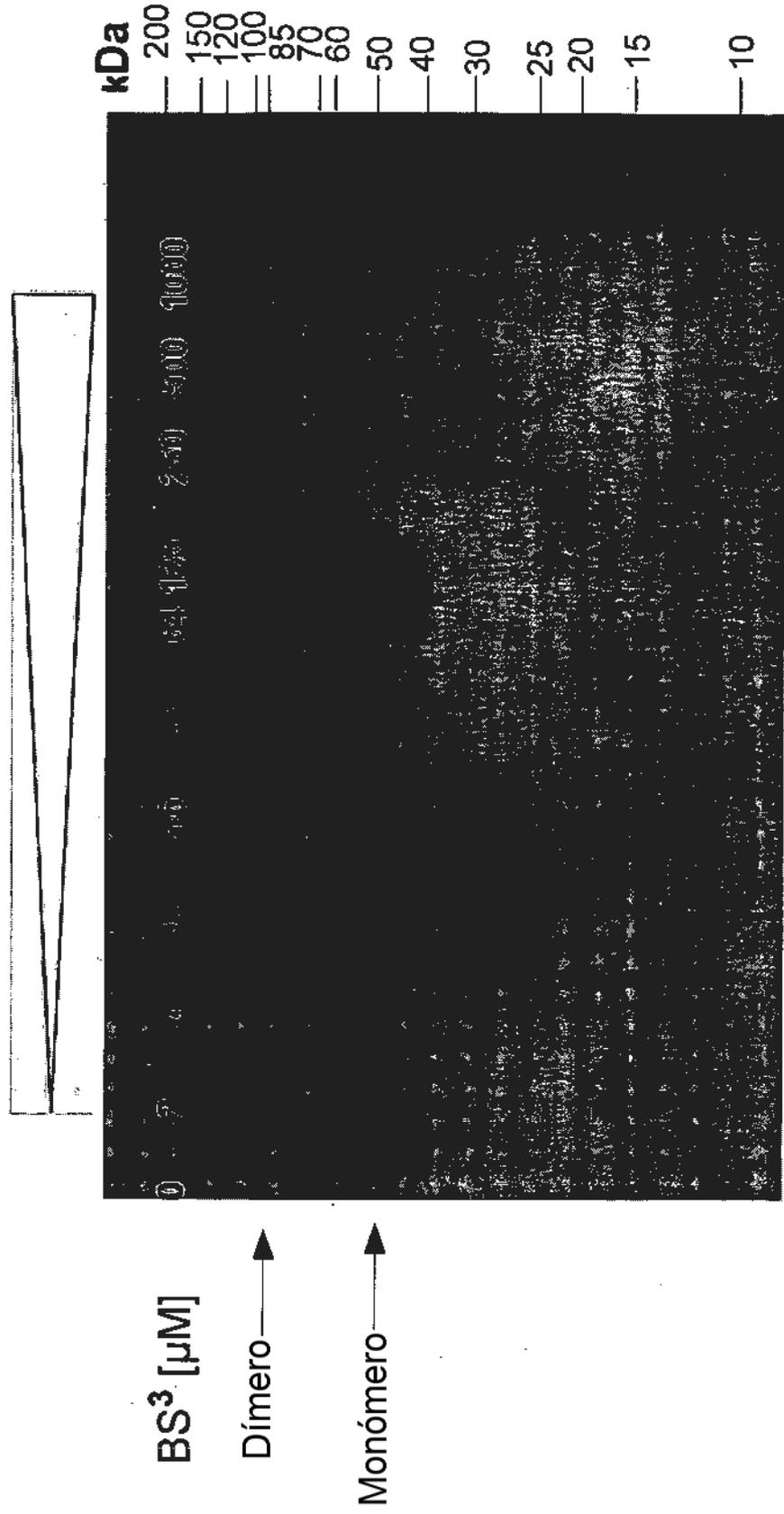


Figura 6

Superfamilia de TNFR

Receptor	alias	secuencias de referencia ^a	definición LBD ^b
TNFRSF1a	CD120a, FPF, MGC19588, TBP1, TNF-R, TNF-R-I, TNF-R55, TNFAR, TNFR1, TNFR55, TNFR60, p55, p55-R, p60	ACCESO NP_001056 VERSIÓN NP_001056.1	Leu29 – Gly209 Leu29 – Gly204 Leu29 – Glu200
TNFRSF1b	CD120b, TBP1I, TNF-R-II, TNF-R75, TNFBR, TNFR2, TNFR80, p75, p75TNFR	ACCESO NP_001057 VERSIÓN NP_001057.1	Leu23 – Gly253 Leu23 – Gly257 Leu23 – Ser204
TNFRSF3	CD18, D12S370, LT-BETA-R, TNF-R-III, TNFCR, TNFR-RP, TNFR2-RP, LTBR	ACCESO NP_002333 VERSIÓN NP_002333.1	Ser28 – Gly223 Ser28 – Thr224
TNFRSF4	ACT35, CD134, OX40, TXGP1L	ACCESO NP_003318 VERSIÓN NP_003318.1	Leu29 – Asp170 Leu29 – Gly211
TNFRSF5	Bp50, CDW40, MGC9013, p50, CD40	ACCESO NP_001241 VERSIÓN NP_001241.1	Glu21 – Arg191
TNFRSF6	ALPS1A, APO-1, APT1, CD95, FAS1, FASTM, FAS	ACCESO NP_000034 VERSIÓN NP_000034.1	Arg17 – Glu168
TNFRSF6b	DCR3, DJ583P15.1.1, M68, TR6	ACCESO NP_116563 VERSIÓN NP_116563.1	Val30-Ala214
TNFRSF7	CD27, MGC20393, S152, T14, Tp55	ACCESO NP_001233 VERSIÓN NP_001233.1	Thr21 – Ser127 Thr21 – Ser133 Thr21 – Asp188
TNFRSF8	CD30, D1S166E, KI-1	ACCESO NP_001234 VERSIÓN NP_001234.2	Phe19 – Thr173 Asp224 – Gly385 Phe19 – Gly385
TNFRSF9	4-1BB, CD137, CDw137, ILA, MGC2172	ACCESO NP_001552 VERSIÓN NP_001552.2	Leu24 – Ser145 Leu24 – Ser171 Leu24 – Gly182
TNFRSF10a	APO2, CD261, DR4, MGC9365, TRAILR-1, TRAILR1	ACCESO NP_003835 VERSIÓN NP_003835.2	Ala24 – Ser234 Ala24 – Gly235 Gly129 – Ser234 Glu130 – Ser234 Gly129 – Gly235 Glu130 – Gly235
TNFRSF10b	CD262, DR5, KILLER, KILLER/DR5, TRAIL-R2, TRAILR2, TRICK2, TRICK2A, TRICK2B, TRICKB, ZTNFR9	ACCESO NP_003833 VERSIÓN NP_003833.3	Glu53 – Gly184 Ala55 – Gly184 Ser77 – Gly184 Glu78 – Gly184 Glu78 – Ser201
TNFRSF10c	CD263, DCR1, LIT, TRAILR3, TRID	ACCESO NP_003832 VERSIÓN NP_003832.2	Tyr24 – Ala155 Ser25 – Ala155 Gly50 – Ala155 Tyr24 – Ser238 Ser25 – Ser238 Gly50 – Ser238
TNFRSF10d	CD264, DCR2, TRAILR4, TRUNDD	ACCESO NP_003831 VERSIÓN NP_003831.2	Ala56 – Ser184 Ala56 – Ser187 Ala56 – Gly190 Leu78 – Ser184 Leu78 – Ser187 Leu78 – Gly190 Glu80 – Ser184 Glu80 – Ser187

Receptor	alias	secuencias de referencia,*	definición LBD ^b
			Glu80 – Gly190
TNFRSF11a	CD265, ODFR, OFE, RANK, TRANCER	ACCESO NP_003830 VERSIÓN NP_003830.1	Ala22,Arg23 – Ser197 Ala22,Arg23 – Glu206 Ala22,Arg23 – His208 Ala22,Arg23 – Ala200 Leu28 – Ser197 Leu28 – Glu206 Leu28 – His208 Leu28 – Ala200
TNFRSF11b	MGC29565, OCIF, OPG, TR1	ACCESO NP_002537 VERSIÓN NP_002537.3	Thr19; Gln20, Glu21 – Ala205 Thr19; Gln20, Glu21 – Leu401
TNFRSF12a	Fn14	ACCESO BAA94792 VERSIÓN BAA94792.1	Glu28 – Ala70 Glu28 – Ala73
TNFRSF13b	CD267, CVID, FLJ39942, MGC133214, MGC39952, TACI, TNFRSF14B	ACCESO NP_036584 VERSIÓN NP_036584.1	Ser2 – Q159 Ser2 – Ser110 Ser2 – Pro111 Asp16 – Q159 Asp16 – Ser110 Asp16 – Pro111 Glu19 – Q159 Glu19 – Ser110 Glu19 – Pro111 Ser68 – Ser110 Ser68 – Q159
TNFRSF13c	CTA-250D10.7, BAFF-R, BAFFR, CD268, MGC138235	ACCESO NP_443177 VERSIÓN NP_443177.1	Asp13 – Ala71 Asp13 – Glu69
TNFRSF14	ATAR, HVEA, HVEM, LIGHTR, TR2	ACCESO NP_003811 VERSIÓN NP_003811.2	Pro37, Leu39 – Ser145, Gly154, Gly193, Gly195, Ser199
TNFRSF16	NGFR, CD271, p75(NTR)	ACCESO NP_002498 VERSIÓN NP_002498.1	Gly27, Lys28, Glu29 – Glu190, Gly193, Thr200, Gly204, Gly246
TNFRSF17	BCM, BCMA, CD269	ACCESO NP_001183 VERSIÓN NP_001183.2	Ala5 – Gly51
TNFRSF18-var1	AITR, GITR, GITR-D	ACCESO NP_004186 VERSIÓN NP_004186.1	Gln26 – Gly138, Gly145, Gly156, Gly164
TNFRSF18-var2	AITR, GITR, GITR-D	ACCESO NP_683699 VERSIÓN NP_683699.1	Gln26 – Ser255
TNFRSF19	TAJ, TAJ-alpha, TRADE, TROY	ACCESO NP_061117 VERSIÓN NP_061117.2	Lys26 – Gly139 Lys26 – Ser176 Gly21 – Ser144
TNFRSF19L L = Like	FLJ14993, RELT	ACCESO NP_116260 VERSIÓN NP_116260.2	Ser2, Thr25 – Gly125, Gly154, Thr159
TNFRSF21	BM-018, DR6, MGC31965	ACCESO NP_055267 VERSIÓN NP_055267.1	Gln42; Gln63 – Ser218, Gly226
TNFRSF25-	APO-3, DDR3, DR3, LARD, TNFRSF12, TR3, TRAMP,	ACCESO NP_683866 VERSIÓN NP_683866.1	Gln25 – Thr181, Gly208

receptor	alias	secuencias de referencia ^a	definición LBD ^b
var1	WSL-1, WSL-LR		
TNFRSF25- var2	APO-3, DDR3, DR3, LARD, TNFRSF12, TR3, TRAMP, WSL-1, WSL-LR	ACCESO NP_003781 VERSIÓN NP_003781.1	Gln25 – Gly196; Gln199
TNFRSF25- var3	APO-3, DDR3, DR3, LARD, TNFRSF12, TR3, TRAMP, WSL-1, WSL-LR	ACCESO NP_683867 VERSIÓN NP_683867.1	Gln25 – Thr181, Gly203
TNFRSF25- var4	APO-3, DDR3, DR3, LARD, TNFRSF12, TR3, TRAMP, WSL-1, WSL-LR	ACCESO NP_683868 VERSIÓN NP_683868.1	Gln25 – Gln151
TNFRSF27	EDA2R, EDA-A2R, EDAA2R, XEDAR	ACCESO NP_068555 VERSIÓN NP_068555.1	Asp2 – Ser123, Asp128, Thr131

a secuencias de referencia se refiere a entradas en la base de datos del NCBI

b LBD=dominio de unión a ligando, que define regiones preferidas para proteínas triméricas TNFR-S