



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122564** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C12Q 1/6886 (2018.01)
G01N 33/50 (2006.01)
A61B 5/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2017 04090	(72) Винахідник(и):	Каркера Джаяпракаш (US), Платеро Сузо Хесус (US)
(22) Дата подання заявки:	18.09.2015	(73) Володілець (володільці):	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	11.12.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/056,159	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013133351 A1, 12.09.2013 WU Y.-M. et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. Cancer discovery, 2013, Vol. 3, no. 6, P. 636 – 647 SINGH D. et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. Science, 2012, Vol. 337, no. 6099, P. 1231 – 1235 PARKER B.C. et al. The tumorigenic FGFR3- TACC3 gene fusion escapes miR-99a regulation in glioblastoma. Journal of Clinical Investigation, 2013, Vol. 123, no. 2, P. 855 – 865 WILLIAMS S.V. et al. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. Human molecular genetics, 2013, Vol. 22, no. 4, P. 795 – 803
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.09.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.06.2017, Бюл.№ 12		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	10.12.2020, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2015/050996, 18.09.2015		

(54) ВИКОРИСТАННЯ ПАНЕЛІ МУТАНТНИХ ГЕНІВ FGFR ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОВИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ, ЯКІ ПІДДАЮТЬСЯ ЛІКУВАННЮ ІНГІБІТОРОМ FGFR

(57) Реферат:

У цьому документі розкрито способи ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), і способи лікування пацієнтів із раковим захворюванням. Способи включають оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR. У цьому документі також розкрито набори й праймери для ідентифікації наявності одного або більше мутантних генів FGFR у біологічному зразку.

UA 122564 C2

Перехресне посилання на споріднені заявки

Ця заявка заявляє пріоритет щодо попередньої заявки на патент США № 62/056,159, поданої 26 вересня 2014 р., опис якої в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

5 Перелік послідовностей

Ця заявка містить перелік послідовностей, який було подано в електронному вигляді у форматі ASCII, і який у повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання. Вказана копія ASCII, створена 6 серпня 2015 р., має назву 103693.000782_SL.txt і має розмір 66 185 байтів.

10 Галузь техніки, до якої відноситься винахід

У цьому документі пропонуються способи ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фіброblastів, і способи лікування такого пацієнта.

Рівень техніки

15 Ідентифікацію генетичних аномалій можна використовувати для вибору відповідного (-их) терапевтичного (-их) засобу (-ів) для лікування пацієнтів, які мають рак. Її також можна використовувати у пацієнтів з раковим захворюванням, у яких лікування основним терапевтичним засобом вибору для раку такого типу (терапія першої лінії) виявилось неефективним, особливо за відсутності схваленого стандарту лікування для терапії другої і наступних ліній. Рецептори фактора росту фіброblastів (FGFR) являють собою сімейство рецепторних тирозинкіназ, які приймають участь у регуляції виживання, проліферації, міграції і диференціації клітин. Під час деяких видів раку спостерігалися зміни FGFR. На даний час не існує схвалених способів лікування, які є ефективними у пацієнтів зі змінами FGFR.

25 Суть винаходу

У цьому документі розкрито способи ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фіброblastів (FGFR), які включають: оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність мутанта FGFR із панелі мутантних генів FGFR, де мутант FGFR являє собою злитий ген FGFR або

30 одонуклеотидний поліморфізм FGFR, причому вказане оцінювання включає ампліфікацію кДНК із парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх; і визначення наявності одного або більше мутантів FGFR із панелі генів у зразку, причому наявність одного або більше мутантів FGFR вказує, що пацієнт піддається лікуванню інгібітором FGFR.

35 Також розкриті способи лікування раку у пацієнта, які включають: оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку присутній один або більше мутантів FGFR.

40 Додатково в цьому винаході пропонуються набори й праймери для ідентифікації наявності одного або більше мутантних генів FGFR у біологічному зразку.

Короткий опис рисунків

Короткий виклад суті винаходу, а також подальший детальний опис будуть краще зрозумілі при прочитанні спільно з рисунками, що додаються. З метою ілюстрації розкритих способів, наборів і праймерів, на рисунках наведені приклади варіантів втілення способів, наборів і

45 праймерів; однак способи, набори й праймери не обмежуються конкретними розкритими варіантами втілення. Нижче наведено опис рисунків.

ФІГ. 1 є ілюстрацією прикладів злитих генів FGFR, наявність принаймні одного з яких свідчить про те, що пацієнт піддається лікуванню інгібітором FGFR. Також показано (малі стрілки) приклади розміщень праймера для ампліфікації злитих генів.

50 На ФІГ. 2, що включає в себе ФІГ. 2A–2I, наведено результати секвенування згідно з методом Сенгера зразків фіксованої формаліном і залитої парафіном тканини (FFPET), позитивних на: A) FGFR3:TACC3 v1; B) FGFR3:TACC3 v3; C) FGFR3:інтрон TACC3; D) FGFR3:BAIAP2L1; E) FGFR2:AFF3; F) FGFR2:BICC1; G) FGFR2:CASP7;

H) FGFR2:CCDC6; і I) FGFR2:OFD1.

55 ФІГ. 3 ілюструє приклад стратегії SNP-специфічного кРЧ-ПЛР із використанням 3'-дидезокси блокувального олігонуклеотиду дикого типу (ДТ).

ФІГ. 4 ілюструє приклад аналітичної валідаційної стратегії для виявлення SNP FGFR. Експерименти проводили на сконструйованій клітинній лінії RK3E, що експресує злиття FGFR, і розбавленій клітинною лінією дикого типу, що не несе злиття FGFR3/FGFR2.

ФІГ. 5, що включає в себе ФІГ. 5А–5D, ілюструє SNP-специфічну ПЛР із дидезокси блокатором ДТ для (а) G370C, (В) Y373C, (С) S249C і (D) R248C.

На ФІГ. 6, що включає в себе ФІГ. 6А–6І, наведено стандартні криві ефективності для аналізів злитого гена FGFR: А) FGFR3:TACC3 v1; В) FGFR3:TACC3 v3; С) FGFR3:інтрон TACC3; 5 D) FGFR3:BAIAP2L1; Е) FGFR2:AFF3; F) FGFR2:BICC1; G) FGFR2:CASP7; Н) FGFR2:CCDC6; і І) FGFR2:OFD1.

На ФІГ. 7 наведено приклади статусу злитого гена FGFR при раку сечового міхура (первинному й метастатичному), недрібноклітинному раку легень (NSCLC) (аденокарцинома й плоскоклітинний рак), раку яєчників, стравоходу, (первинному й метастатичному), голови й шиї 10 (H&N; первинному й метастатичному), ендометрію (метастатичному), молочної залози й передміхурової залози.

На ФІГ. 8 наведено приклад злитого гена FGFR і статусу мутації при аденокарциномі NSCLC і плоскоклітинній карциномі.

На ФІГ. 9, що включає в себе ФІГ. 9А–9D, наведено приклади результатів дослідження 15 зразків пацієнтів І фази. Аналізи виконували з використанням синтетичної матриці як аналітичного контролю (ST), праймерів для GAPDH (зразок контролю якості) або праймерів, специфічних до: А) злиттів FGFR2:BICC1; В) злиттів FGFR3:TACC3 (екзон 18:екзон 1); С) злиттів FGFR2:CCDC6; або D) злиттів FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3 або FGFR2:CCDC6. Зразки, отримані від пацієнтів, є наступними: А — уротеліальна карцинома; В — рак сечового міхура; С 20 — холангіокарцинома; і D — карцинома надниркових залоз.

На ФІГ. 10 наведено приклад дизайну випробування препарату JNJ-42756493 фази І дослідження, яке проводиться «вперше у людини» у пацієнтів із солідною прогресуючою пухлиною.

На ФІГ. 11 наведено максимальний відсоток інгібувального зниження суми діаметрів 25 цільових уражень порівняно з вихідним рівнем за допомогою рівнів дози, які перевищують або дорівнюють 6 мг. Пацієнтів із солідною пухлиною лікували різними дозами інгібітора FGFR JNJ-42756493, які вводили за щоденною схемою або у вигляді переривчастої схеми введення (7 днів введення — 7 днів перерва). Зазначені дози й типи пухлин. Зменшення пухлини вимірювали за критерієм RECIST. Було встановлено, що пацієнти, чиї пухлини містять 30 транслокації і мутації гена FGFR, є більш чутливими до інгібітора FGFR JNJ-42756493.

ФІГ. 12 ілюструє експресію різних злиттів FGFR у клітинах RK3Е, стабільно трансфікованих вказаним злиттям FGFR.

ФІГ. 13, що включає в себе ФІГ. 13А–13В, ілюструє аналіз утворення колоній у клітинах RK3Е, стабільно трансфікованих вказаним злиттям FGFR. (А) 6-ямкові камери, забарвлені 0,1 % 35 кристалічним крезилфіолетовим барвником, і (В) стовпчаста діаграма, яка ілюструє кількість колоній/100 висіяних клітин. Наведені результати відображають результати двох незалежних експериментів.

ФІГ. 14, що включає в себе ФІГ. 14А–14Н, ілюструє експресію деяких прикладів низхідних мішеней у клітинах RK3Е, стабільно трансфікованих вказаним злиттям FGFR.

40 Детальний опис ілюстративних варіантів втілення

Розкриті способи, набори й праймери будуть краще зрозумілі шляхом посилання на подальший детальний опис разом із супровідними фігурами, які являють собою частину цього опису. Слід розуміти, що розкриті способи, набори й праймери не обмежуються конкретними 45 способами, наборами й праймерами, які описані і/або показані в цьому документі, і що термінологія, яка використовується в цьому документі, призначена для опису окремих варіантів втілення шляхом надання прикладу, і не Передбачає обмеження заявлених способів, наборів і праймерів.

Посилання на конкретне числове значення включає, принаймні, це конкретне значення, якщо контекст прямо не вказує на протилежне. Якщо наведено діапазон значень, інший варіант 50 втілення включає значення від одного конкретного значення і/або до іншого конкретного значення. Крім того, посилання на значення, наведені у діапазонах, включає кожне зі значень у межах цього діапазону. Усі діапазони включають граничні значення і можуть поєднуватися.

Слід розуміти, що певні елементи описаних способів, наборів і праймерів, які для ясності описані в цьому документі в контексті різних варіантів втілення, можуть також бути представлені в 55 комбінації в одному варіанті втілення. І навпаки, різні елементи описаних способів, наборів і праймерів, які для стислості описані в цьому документі в контексті одного варіанта втілення, можуть також бути представлені окремо або в будь-якій комбінації.

У контексті цього документа форми в однині передбачають значення в множині.

60 У специфікаціях використовують наступні аббревіатури: FGFR (рецептор фактора росту фібробластів); LLOQ (нижня межа кількісного визначення); FGFR3:TACC3 (злиття між генами, що

коднують FGFR3 і трансформуючий кислий білок 3, що містить подвійну спіраль); FGFR3:BAIAP2L1 (злиття між генами, що коднують FGFR3 і специфічний для мозку білок 1, подібний до білка 2, пов'язаного з інгібітором ангиогенезу 1); FGFR2:AFF3 (злиття між генами, що коднують FGFR2 і представника 3 сімейства AF4/FMR2); FGFR2:BICC1 (злиття між генами, що коднують FGFR2 і гомолог 1 бікаудального C); FGFR2: CASP7 (злиття між генами, що коднують FGFR2 і каспазу 7); FGFR2:CCDC6 (злиття між генами, що коднують FGFR2 і білок 6, який містить домен із подвійною спіраллю); FGFR2:OFD1 (злиття між генами, що коднують FGFR2 і білок 1 синдрому рото-пальце-лицьового дизостозу); FFPET (фіксована формаліном і залита парафіном тканина); SNP (однонуклеотидний поліморфізм); NSCLC (недрібноклітинний рак легень), ст (межа циклу).

У контексті цього документа терміни «лікування» і подібні відносяться до зниження тяжкості і/або частоти симптомів раку, ліквідування симптомів раку і/або основної причини вказаних симптомів, зменшення частоти або ймовірності виникнення симптомів раку і/або основної причини вказаних симптомів і покращення або сприяння покращенню пошкоджень, спричинених, прямо або непрямо, раком.

Термін «біологічні зразки» відноситься до будь-якого зразка, отриманого від пацієнта, в якому можуть бути отримані ракові клітини і може бути виділена РНК. Відповідні біологічні зразки включають, серед іншого, кров, лімфу, кістковий мозок, зразок солідної пухлини або будь-яку їхню комбінацію. У деяких варіантах втілення біологічним зразком може бути FFPET.

У контексті цього документа термін «преампліфікація» відноситься до процедури ПЛР, яку виконують перед стадією ампліфікації з метою підвищення кількості матричної кДНК для стадії ампліфікації. Наприклад, стадію преампліфікації можна виконувати з використанням мастер-міксу TaqMan® PreAmp Master Mix (Life Technologies/Applied Biosystems®, № продукту 4391128).

У контексті цього документа терміни «ампліфікація», «ампліфікувати» і подібні терміни відносяться до створення численних ідентичних копій зразка нуклеїнової кислоти. Відповідні методики ампліфікації зразка нуклеїнової кислоти включають, серед іншого, полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) і полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі (РЧ-ПЛР). У деяких варіантах втілення стадія ампліфікації включає РЧ-ПЛР.

Мутанти FGFR

У контексті цього документа фраза «мутант FGFR» відноситься до злитого гена FGFR, однонуклеотидного поліморфізму FGFR або до обох.

Термін «злиття FGFR» або «злитий ген FGFR» відноситься до гена, що кодує FGFR (наприклад, FGFR2 або FGFR3), або його ділянки, і одного з розкритих у цьому документі партнерів для злиття, або його ділянки, створеного шляхом транслокації між цими двома генами. Із використанням розкритих способів у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, можна визначити наявність одного або більше з наступних злитих генів FGFR: FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, FGFR2:OFD1 або будь-якої їхньої комбінації. У таблиці 1 наведено злиті гени FGFR, і FGFR і екзони партнерів злиття, що зливаються. На ФІГ. 1 наведено ілюстрацію різних злитих генів FGFR. Послідовності окремих злитих генів FGFR наведено в таблиці 16.

Таблиця 1

Злитий ген	Екзон FGFR	Екзон партнера
FGFR3:TACC3 v1	18	11
FGFR3:TACC3 v3	18	10
FGFR3:інтрон TACC3	18	4
FGFR3:BAIAP2L1	18	2
FGFR2:AFF3	19	8
FGFR2:BICC1	19	3
FGFR2:CASP7	19	4
FGFR2:CCDC6	19	2
FGFR2:OFD1	19	3

«Однонуклеотидний поліморфізм FGFR» (SNP) відноситься до гена FGFR2 або FGFR3, в якому один нуклеотид відрізняється у різних осіб. Зокрема, «однонуклеотидний поліморфізм FGFR» (SNP) відноситься до гена FGFR3, в якому один нуклеотид

відрізняється у різних осіб. Із використанням розкритих способів у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, можна визначати наявність одного або більше з наступних SNP FGFR: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3

Y373C або будь-якої їхньої комбінації. Послідовності SNP FGFR наведено в таблиці 2.

5

Таблиця 2

Мутант FGFR3	Послідовність
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAG CATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGCAC CGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCT GGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGC CCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTG GGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATC CGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGC GCGGGGGTGGGGGCGGCAGTGGCGGTGGTGGTGAGGGAGGGGGTGGC CCCTGAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CCCGCACCGGCCCAT CCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCG ACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCC AGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGAC GGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (SEQ ID NO:2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTG CTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GCAGTG TGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTTCATCC TGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAAGA AAGGCCTGGGCTCCCCCACCCTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCG (SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGGAG TACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGT GGCTGGTGGTGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAG GCGGGCAGTGTGT(G)TGACGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTT CCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAG CCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCCTGCACAAGATCTCCC GCTTCCCGCTCAAGC (SEQ ID NO:4)

Послідовності відповідають нуклеотидам 920–1510 FGFR3 (Genebank ID № NM_000142.4). Нуклеотиди, виділені жирним шрифтом і підкреслені, являють собою SNP.

* Інколи у літературі помилково називається Y375C.

У контексті цього документа термін «панель мутантних генів FGFR» включає один або більше з вищенаведених мутантів FGFR. У деяких варіантах втілення панель мутантних генів FGFR залежить від типу раку у пацієнта.

10 Панель мутантних генів FGFR, яку використовують на стадії оцінювання розкритих способів, частково базується на типі раку пацієнта. Для пацієнтів із раком сечового міхура відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію.

15 Для пацієнтів із метастатичним раком сечового міхура відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію.

20 Для пацієнтів із раком яєчників відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із раком голови і шиї відповідна панель мутантних генів FGFR може містити

FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із метастатичним раком голови і шиї відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:CASP7 або FGFR2:OFD1 або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із раком стравоходу відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR2:BICC1, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із метастатичним раком стравоходу відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6 або FGFR2:OFD1 або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із недрібноклітинним раком легень відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:TACC3 інтрон, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із недрібноклітинною плоскоклітинною карциномою легень відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із метастатичним раком ендометрію відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6 або FGFR2:OFD1 або будь-яку їхню комбінацію.

Для пацієнтів із раком молочної залози відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6 або FGFR2:OFD1 або будь-яку їхню комбінацію.

Праймери для ампліфікації мутантів FGFR

Фахівцям в цій галузі відомо, що для ампліфікації нуклеїнової кислоти необхідні праймери, які є комплементарними до 5'- і 3'-ділянки ланцюга нуклеїнової кислоти, що фланкує ділянку, яку необхідно ампліфікувати, і зв'язуються з нею. У контексті цього документа термін «пара праймерів» відноситься до прямого і зворотного праймерів, які використовуються на стадії ампліфікації. Пари праймерів, які підходять для реалізації розкритих способів, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Мішень	Прямий праймер	Зворотний праймер 5'–3'
FGFR3:TACC3 V1	GACCTGGACCGTGTCTTACC (SEQ ID NO:5)	CTTCCCCAGTTCCAGGTTCTT (SEQ ID NO:6)
FGFR3:TACC3 V3	AGGACCTGGACCGTGTCTT (SEQ ID NO:7)	TATAGGTCCGGTGGACAGGG (SEQ ID NO:8)
FGFR3:інтрон TACC3	GGCCATCCTGCCCCC (SEQ ID NO:9)	GAGCAGTCCAGGTCAGCCAG (SEQ ID NO:10)
FGFR3:BAIAP2L1	CTGGACCGTGTCTTACCGT (SEQ ID NO:11)	GCAGCCCAGGATTGAACTGT (SEQ ID NO:12)
FGFR2:BICC1	TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (SEQ ID NO:13)	GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (SEQ ID NO:14)
FGFR2:AFF3	TGGTAGAAGACTTGGATCGAAT TCT (SEQ ID NO:15)	TCTCCCGGATTATTTCTTCAACA (SEQ ID NO:16)
FGFR2:CASP7	GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA (SEQ ID NO:17)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCT CA (SEQ ID NO:18)
FGFR2:CCDC6	TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (SEQ ID NO:19)	GCAAAGCCTGAATTTCTTGAA TAA (SEQ ID NO:20)
FGFR2:OFD1	AGGGTGCATCAACTCATGAATT AG (SEQ ID NO:21)	ACTTGGATCGAATTCTCACTCT CA (SEQ ID NO:22)
FGFR3 R248C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO:23)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO:24)

Таблиця 3 (продовження)

Мішень	Прямий праймер	Зворотний праймер 5'–3'
FGFR3 S249C	GCATCCGGCAGACGTACA (SEQ ID NO:25)	CCCCGCCTGCAGGAT (SEQ ID NO:26)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO:27)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO:28)
FGFR3 Y373C	CTGGTGGAGGCTGACGAG (SEQ ID NO:29)	AGCCCACCCCGTAGCT (SEQ ID NO:30)
FGFR3 R248C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:31)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:32)
FGFR3 S249C	GTCGTGGAGAACAAGTTTGGC (SEQ ID NO:33)	GTCTGGTTGGCCGGCAG (SEQ ID NO:34)
FGFR3 G370C	AGGAGCTGGTGGAGGCTGA (SEQ ID NO:35)	CCGTAGCTGAGGATGCCTG (SEQ ID NO:36)
FGFR3 Y373C	GACGAGGCGGGCAGTG (SEQ ID NO:37)	GAAGAAGCCCACCCCGTAG (SEQ ID NO:38)

У цьому документі розкрито праймери, що мають нуклеотидну послідовність SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію.

Також в цьому документі розкрито набори праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію.

У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовність SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38. У деяких варіантах втілення набір праймерів може мати послідовності з будь-якою комбінацією наведених вище наборів праймерів.

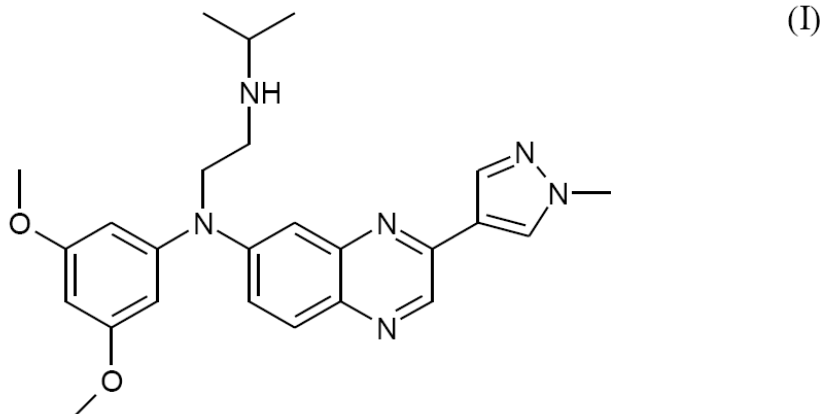
Інгібітори FGFR для використання у розкритих способах

У цьому документі пропонуються відповідні інгібітори FGFR для використання у розкритих способах.

У деяких варіантах втілення за наявності в зразку одного або більше мутантів FGFR пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, розкритим у публікації США № 2013/0072457 A1 (включена в цей документ шляхом посилання), включаючи будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму і його *N*-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його

сольват (відповідні R-групи також розкрито у публікації США № 2013/0072457 A1). У деяких аспектах, наприклад, пацієнта можна лікувати за допомогою N-(3,5-диметоксифеніл)-N'-(1-метилетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діаміну (який у цьому документі називається JNJ- 42756493 або JNJ493):

5

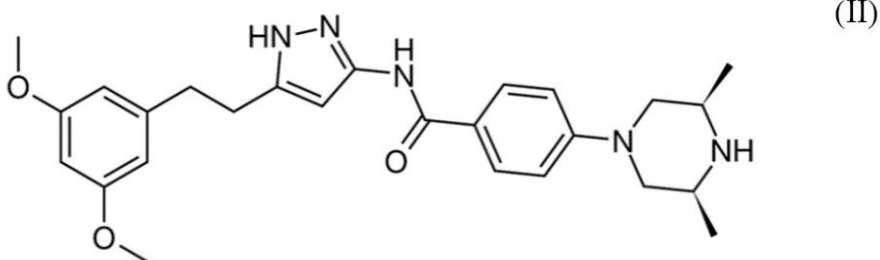


включаючи його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват. У деяких аспектах фармацевтично прийнятна сіль є сіллю HCl. У деяких аспектах пацієнта можна лікувати основою JNJ493.

10

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою N-[5-[2-(3,5-диметоксифеніл)етил]-2H-піразол-3-іл]-4-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензамід (AZD4547), як описано у публікації Gavine, P.R., *et al.*, AZD4547: An Orally Bioavailable, Potent, and Selective Inhibitor of the Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Family, *Cancer Res.* April 15, 2012 72; 2045:

15

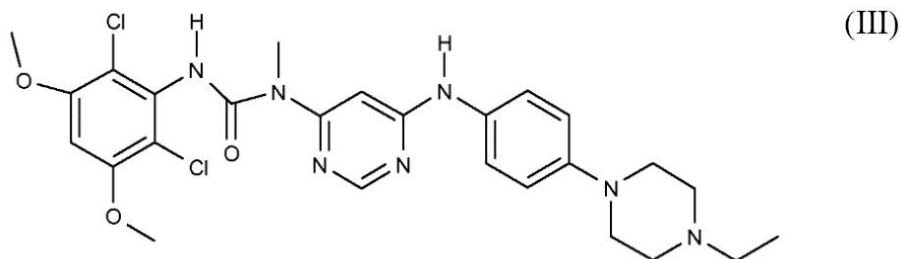


включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму і його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

20

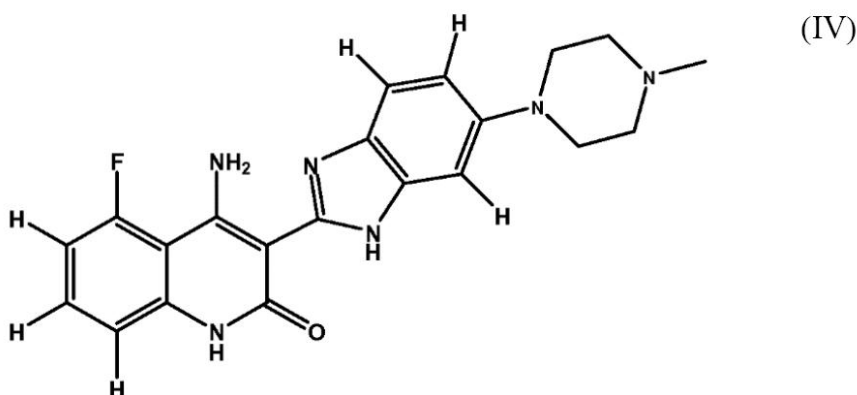
У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою 3-(2,6-дихлор-3,5-диметокси-феніл)-1-[6-[4-(4-етил-піперазин-1-іл)-феніламіно]-піримід-4-іл]-1-метил-сечовину (NVP-BGJ398), як описано в міжнародній публікації № WO2006/000420:

25



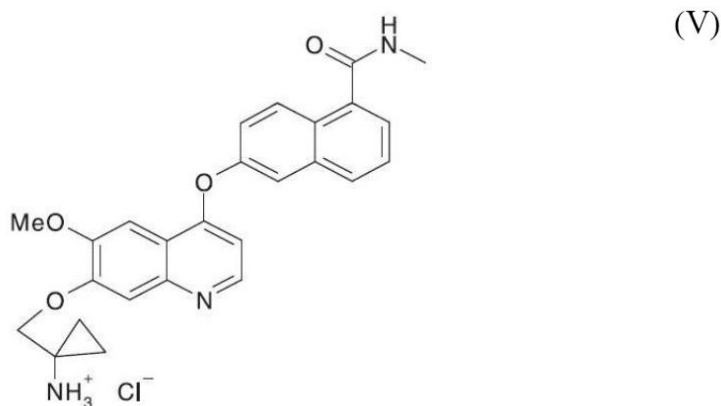
включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму і його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

- 5 У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою 4-аміно-5-фтор-3-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензimidазол-2-іл]-1H-хінолін-2-он (довітиніб), як описано в міжнародній публікації № WO2006/127926:



включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму і його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

- 10 У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою 6-(7-((1-аміноциклопропіл)-метокси)-6-метоксихінолін-4-ілокси)-N-метил-1-нафталамід (AL3810) (люцитаніб; E-3810), як описано в публікації Bello, E. *et al.*, E-3810 Is a Potent Dual Inhibitor of VEGFR and FGFR that Exerts Antitumor Activity in Multiple Preclinical Models, *Cancer Res* February 15, 2011 71(A)1396–1405 і міжнародній публікації № WO2008/112408:



включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-яку його таутомерну або стереохімічно ізомерну форму і його N-оксид, його фармацевтично прийнятну сіль або його сольват.

- 25 У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку

виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою таке антитіло до FGFR2, як описане в WO2013/076186.

Додаткові відповідні інгібітори FGFR включають BAY1163877 (Bayer), BAY1179470 (Bayer), TAS-120 (Taiho), ARQ087 (ArQule), ASP5878 (Astellas), FF284 (Chugai), FP-1039 (GSK/FivePrime), Blueprint, LY-2874455 (Lilly), RG-7444 (Roche) або будь-яку їхню комбінацію, включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які їхні таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, їхні N-оксиди, їхні фармацевтично прийнятні солі або їхні сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою BAY1163877 (Bayer), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою BAY1179470 (Bayer), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою TAS-120 (Taiho), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою ARQ087 (ArQule), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою ASP5878 (Astellas), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою FF284 (Chugai), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою FP-1039 (GSK/FivePrime), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою Blueprint, включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою LY-2874455 (Lilly), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

У деяких варіантах втілення пацієнта можна лікувати інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою RG-7444 (Roche), включаючи, якщо це хімічно можливо, будь-які його таутомерні або стереохімічно ізомерні форми, його N-оксид, його фармацевтично прийнятні солі або його сольвати.

Солі можна синтезувати з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент шляхом загальноприйнятих хімічних методів, описаних у публікації *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002, яка включена в цей документ

шляхом посилення. Зазвичай такі солі можна отримати шляхом взаємодії форми вільної кислоти або основи цих сполук із відповідною основою або кислотою у воді або в органічному розчиннику, або в суміші обох; зазвичай використовують такі середовища, як етер, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Інгібітори FGFR для використання в розкритих способах

можуть існувати у вигляді моно- або ди-солей, залежно від рКа кислоти, сіль якої утворюють. Солі приєднання кислоти можна утворити за допомогою великої кількості кислот, як неорганічних, так і органічних. Приклади солей приєднання кислоти включають солі, утворені кислотою, що включає, серед іншого, оцтову, 2,2-дихлороцтову, адипінову, альгінову, аскорбінову (тобто, L-аскорбінову), L-аспарагінову, бензолсульфонову, бензойну, 4-ацетамідбензойну, бутанову, (+) камфорну, камфорсульфонову, (+)-(1S)-камфор-10- сульфонову, капрінову, капронову, каприлову, коричну, лимонну, цикламову, додецилсірчану, етан-1,2-дисульфонову, етансульфонову, 2-гідроксіетансульфонову, мурашину, фумарову, галактарову, гентизінову, глюкогептонову, D-глюконову, глюкуронову (тобто D-глюкуронову), глютамінову (тобто L-глютамінову), α -оксоглутарову, гліколеву, піпурову, бромистоводневу, хлористоводневу, йодистоводневу, ізетіонову, молочну (тобто (+)-L-молочну, (\pm)-DL-молочну), лактобіонову, малеїнову, яблучну, (-)-L-яблучну, малонову, (\pm)-DL-мигдалеву, метансульфонову, нафталінсульфонову (тобто нафталін-2-сульфонову), нафталін-1,5-дисульфонову, 1-гідрокси-2-нафтойну, нікотинову, азотну, олеїнову, оротову, щавлеву, пальмітинову, памоеву, фосфорну, пропіонову, L-піроглютамову, піровиноградну, саліцилову, 4-аміносаліцилову, себацінову, стеаринову, бурштинову, сірчану, танінову, (+)- L-винну, тіоціанову, толуолсульфонову (тобто *p*-толуолсульфонову), ундециленову і валеріанову кислоти, а також ацильовані амінокислоти й катіонообміннісмоли.

Одна конкретна група солей складається з солей, утворених з оцтової, хлористоводневої, йодистоводневої, фосфорної, азотної, сірчаної, лимонної, молочної, бурштинової, малеїнової, яблучної, ізетінової, фумарової, бензолсульфонової, толуолсульфонової, метансульфонової (мезилат), етансульфонової, нафталінсульфонової, валеріанової, пропанової, бутанової, малонової, глюкуронової і лактобінової кислот. Інша група солей приєднання кислоти включає солі, утворені з оцтової, адипінової, аскорбінової, аспарагінової, лимонної, DL-молочної, фумарової, глюконової, глюкуронової, піпурової, хлористоводневої, глютамінової, DL-яблучної, метансульфонової, себацінової, стеаринової, бурштинової і винної кислот.

Якщо сполука є аніонною або має функціональну групу, яка може бути аніонною (тобто – COOH може бути COO^-), тоді сіль можна утворити з відповідним катіоном. Приклади відповідних неорганічних катіонів включають, серед іншого, іони лужних металів, таких як Na^+ і K^+ , катіони лужноземельних металів, таких як Ca^{2+} і Mg^{2+} , і інші катіони, такі як Al^{3+} . Приклади відповідних органічних катіонів включають, серед іншого, іон амонію (тобто NH_4^+) і заміщені іони амонію (тобто, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+).

Приклади деяких відповідних заміщених іонів амонію отримані з етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну й трометаміну, а також амінокислот, таких як лізин і аргінін. Прикладом поширеного четвертинного іону амонію є $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Якщо сполуки містять амінну функціональну групу, вони можуть утворювати четвертинні солі амонію, наприклад, шляхом реакції з алкілюючим агентом відповідно до способів, які добре відомі фахівцям в цій галузі. Такі четвертинні сполуки амонію включені у рамки розкритих сполук. Сполуки, що містять амінну функціональну групу, можуть також утворювати N-оксиди. Посилання в цьому документі на сполуки, що містять амінну функціональну групу, також включають N-оксид. Якщо сполука містить декілька амініх функціональних груп, один або більше ніж один атом азоту може бути окиснений з утворенням N-оксиду. Конкретними прикладами N-оксидів є N-оксиди третинного аміну або атом азоту азотовмісного гетероциклу. N-оксиди можна утворити обробкою відповідного аміну окиснюючим агентом, таким як перекис водню або перекислота (тобто пероксикарбонова кислота), див., наприклад, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Більш конкретно, N-оксид можна утворити за допомогою процедури, описаної у W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), **7**, 509–514), де амінну сполуку вводять у реакцію з *m*-хлорпероксибензойною кислотою (MCPBA), наприклад, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан.

У контексті цього документа термін «сольват» означає фізичне зв'язування сполуки з однією або більше молекулами розчинника. У цьому фізичному зв'язуванні в різному ступені беруть участь іонні й ковалентні зв'язки, у тому числі водневі зв'язки. У деяких випадках сольват може піддаватися виділенню, наприклад, якщо одна або декілька молекул розчинника включені до складу кристалічної ґратки кристалічної твердої речовини. Терміном «сольват» називається як сольват, що знаходиться в розчині, так і сольват, що піддається виділенню. Приклади відповідних

розчинників, які не мають обмежувального характеру, включають розкриті сполуки в комбінації з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, DMSO, етилацетатом, оцтовою кислотою, етаноламіном тощо. Сполука може проявляти свої біологічні ефекти, коли знаходиться в розчині.

Сольвати добре відомі у фармацевтичній хімії. Вони можуть бути важливими для способу приготування речовини (наприклад, для її очищення), зберігання речовини (наприклад, для її стабільності) і полегшення оброблення речовини і часто утворюються як частина стадій виділення або очищення під час хімічного синтезу. Фахівець у цій галузі може визначити шляхом стандартних методик, які використовуються тривалий час, чи утворився гідрат або інший сольват за умов виділення або умов очищення, які використовували для отримання цієї сполуки. Приклади таких методик включають термогравіметричний аналіз (TGA), диференціальну скануючу калориметрію (DSC), рентгенокристалографію (тобто рентгенокристалографію одиночного кристалу або рентгенодифракційний аналіз порошку) і NMR у твердому стані (SS-NMR, також відомо як NMR з обертанням під магнічним кутом або MAS-NMR). Такі методики такою самою частиною стандартного аналітичного набору інструментів, як і NMR, ІЧ, ВЕРХ і МС. Альтернативно фахівець у цій галузі може свідомо утворити сольват з використанням умов кристалізації, які включають кількість розчинника, необхідну для утворення конкретного сольвату. Відповідно, стандартні способи, описані вище, можна використовувати для встановлення того, чи утворився сольват. Також охоплені будь-які комплекси інгібітора FGFR (тобто комплекси включення, або клатрати зі сполуками, такі як циклодекстрини, або комплекси з металами).

Додатково сполука може мати одну або більше поліморфних (кристалічних) або аморфних форм.

Ці сполуки включають сполуки з одним або більше ізотопними заміщеннями, і посилання на конкретний елемент включає в своїх межах усі ізотопи цього елемента. Наприклад, у рамки посилання на водень включені ^1H , ^2H (D) і ^3H (T). Так само у рамки посилання на вуглець і кисень включені, відповідно ^{12}C , ^{13}C і ^{14}C і ^{16}O , а також ^{18}O . Ізотопи можуть бути радіоактивними або не радіоактивними. В одному варіанті втілення сполуки не містять радіоактивних ізотопів. Такі сполуки є переважними для терапевтичного використання. Однак у іншому варіанті втілення сполука може містити один або більше радіоізотопів. Сполуки, що містять такі радіоізотопи, можна застосовувати для діагностики.

У деяких варіантах втілення пацієнта лікують інгібітором FGFR, якщо в зразку виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR, причому інгібітор FGFR являє собою N-(3,5-диметоксифеніл)-N'-(1-метиленетил)-N-[3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)хіноксалін-6-іл]етан-1,2-діамін (який у цьому документі називається JNJ-42756493), бо його фармацевтично прийнятну сіль, або його сольват.

Способи лікування раку у пацієнта

У цьому документі розкрито способи лікування раку у пацієнта, які включають: оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR; і лікування пацієнта інгібітором FGFR, якщо у зразку присутній один або більше мутантів FGFR.

Розкриті способи можна використовувати для лікування різних типів раку, включаючи, серед іншого, рак сечового міхура, метастатичний рак сечового міхура, рак яєчників, рак голови і шиї, метастатичний рак голови і шиї, рак стравоходу, метастатичний рак стравоходу, недрібноклітинну аденокарциному легень, недрібноклітинну плоскоклітинну карциному легень, рак передміхурової залози, рак легень, рак шлунка, уротеліальну карциному, дрібноклітинний рак легень, рак молочної залози, рак ендометрію, метастатичний рак ендометрію, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному, гліобластому, гліоми, карциному товстої кишки, саркоми, солідні пухлини плоскоклітинного походження й множинну мієлому.

Панель мутантних генів FGFR, яку використовують на стадії оцінювання, частково базується на типі раку пацієнта. Наприклад, для пацієнтів із раком сечового міхура відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію. Відповідно, у деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має рак сечового міхура, виявляють наявність FGFR3:TACC3 v1, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має рак сечового міхура, виявляють наявність FGFR3:TACC3 v3, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має рак сечового міхура, виявляють наявність FGFR3:BAIAP2L1, пацієнта лікують інгібітором

інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR2:CASP7, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR2:CCDC6, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR2:OFD1, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 R248C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 S249C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 G370C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 Y373C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність будь-якої комбінації вищенаведених мутантів FGFR, пацієнта лікують інгібітором FGFR.

У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає: виділення РНК із біологічного зразка; синтез із виділеної РНК кДНК; преампліфікацію кДНК; і ампліфікацію преампліфікованої кДНК з парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх.

Виділення РНК з біологічного зразка можна виконати за допомогою ряду процедур, відомих фахівцям в цій галузі. В одному варіанті втілення РНК можна виділити з біологічного зразка з використанням набору AllPrep DNA/RNA FFPE від компанії Qiagen (№ продукту 80234).

Синтез кДНК із виділеної РНК можна виконати за допомогою ряду процедур, відомих фахівцям в цій галузі. В одному варіанті втілення кДНК можна синтезувати з виділеної РНК з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcriptase з інгібітором РНКазиди від компанії ABI (№ продукту 4374966).

Преампліфікацію кДНК можна виконати за допомогою ряду процедур, відомих фахівцям в цій галузі. Процедури ампліфікації добре відомі в цій галузі. В одному варіанті втілення кДНК можна преампліфікувати з використанням мастер-міксу TaqMan® PreAmp Master Mix (компанія Life Technologies/Applied Biosystems®, № продукту 4391128).

У деяких варіантах втілення стадія ампліфікації може включати виконання ПЛР у реальному часі (кРЧ-ПЛР). Приклади процедур кРЧ-ПЛР обговорюються в розділі «Приклади» цього документа. У деяких аспектах кРЧ-ПЛР може являти собою аналіз ПЛР у реальному часі Taqman®. Процедури кРЧ-ПЛР можуть включати використання зондів для підвищення специфічності аналізу. Відповідні зонди для використання у кРЧ-ПЛР включають будь-який із зондів, розкритих у цьому документі, наприклад, зонди, розкриті у таблиці 15. У деяких варіантах втілення, наприклад, ПЛР у реальному часі можна виконувати з одним або більше зондів, що містять SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 і/або SEQ ID NO: 55. В інших варіантах втілення ПЛР у реальному часі можна виконувати з одним або більше зондів, що складаються по суті з SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 і/або SEQ ID NO: 55. В інших варіантах втілення ПЛР у реальному часі можна виконувати з одним або більше зондів, що складаються з SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 і/або SEQ ID NO: 55. В інших варіантах втілення ПЛР у реальному часі можна виконувати з одним або більше зондів, що мають SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54 і/або SEQ ID NO:55.

ПЛР у реальному часі можна виконувати з використанням одного або більше 3'- блокувальних олігонуклеотидів. Приклади процедур кРЧ-ПЛР з використанням 3'- блокувальних олігонуклеотидів розкриті в розділі «Приклади» цього документа. Відповідні 3'-блокувальні олігонуклеотиди включають, наприклад, олігонуклеотиди, розкриті у таблиці У деяких варіантах втілення кРЧ-ПЛР можна виконувати з одним або більше 3'- блокувальних олігонуклеотидів, що містять SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 і/або SEQ ID NO: 42. У деяких варіантах втілення кРЧ-ПЛР можна виконувати з одним або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів, що складаються по суті з SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 і/або SEQ ID NO: 42. У деяких варіантах втілення кРЧ-ПЛР можна виконувати з одним або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів, що складаються з SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 і/або SEQ ID NO: 42. У деяких варіантах втілення

кРЧ-ПЛР можна виконувати з одним або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів, що мають SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 і/або SEQ ID NO: 42.

Відповідні пари праймерів для використання на стадії ампліфікації включають пари праймерів, розкриті в таблиці 3. Наприклад, у деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3:TACC3 v1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3:TACC3 v3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3: інтрон TACC3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3: BAIAP2L1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:BICC1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:AFF3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:CASP7 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:CCDC6 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:OFD1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою R248C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24 або SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою S249C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26 або SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою G370C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28 або SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою Y373C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30 або SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою будь-яку комбінацію розкритих вище мутантів FGFR і відповідних пар праймерів.

У деяких варіантах втілення стадію ампліфікації можна виконувати з використанням:

- а. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:43;
- б. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:44;
- в. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:46;
- г. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:47;
- д. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:45;
- е. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:48;
- ж. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:49;
- з. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:50;
- и. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:51;
- й. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:52;
- к. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:53;
- л. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:54;
- м. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, і зонда, що має послідовність SEQ ID NO:55;

п. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, зонда, що має послідовність SEQ ID NO:52, і 3'-блокувального олігонуклеотиду, що має послідовність SEQ ID NO:39;

5 о. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34, зонда, що має послідовність SEQ ID NO:53, і 3'-блокувального олігонуклеотиду, що має послідовність SEQ ID NO:40;

р. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, зонда, що має послідовність SEQ ID NO:54, і 3'-блокувального олігонуклеотиду, що має послідовність SEQ ID NO:41;

10 q. пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38, зонда, що має послідовність SEQ ID NO:55, і 3'-блокувального олігонуклеотиду, що має послідовність SEQ ID NO:42; або

г. будь-яку їхню комбінацію.

15 Розкриті способи включають лікування пацієнта, якщо у зразку наявний один або більше мутантів FGFR. Наявність одного або більше мутантів FGFR у зразку можна визначити, наприклад, секвенуванням ампліфікованої кДНК.

Відповідні інгібітори FGFR для використання у способах лікування включають ті, що були описані в цьому документі вище.

20 Також розкрито інгібітори FGFR для використання в лікуванні раку у пацієнта, де пацієнт ідентифікований як такий, що відповідає на лікування інгібітором FGFR, шляхом оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів FGFR з панелі мутантних генів FGFR, причому в зразку виявлено наявність одного або більше мутантів FGFR.

25 Додатково розкриті інгібітори FGFR для використання в лікуванні раку у пацієнта, де пацієнт ідентифікований як такий, що відповідає на лікування інгібітором FGFR шляхом оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів FGFR з панелі мутантних генів FGFR, де один або більше мутантів FGFR являють собою злитий ген FGFR або SNP FGFR, причому в зразку виявлена наявність одного або більше мутантів FGFR, і причому вказане оцінювання включає ампліфікацію кДНК з парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR з панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх.

30 Додатково розкриті інгібітори FGFR для використання в лікуванні раку у пацієнта, де пацієнт ідентифікований як такий, що відповідає на лікування інгібітором FGFR шляхом оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів FGFR з панелі мутантних генів FGFR, де мутант FGFR являє собою злитий ген FGFR або SNP FGFR, причому в зразку виявлена наявність одного або більше мутантів FGFR, і причому вказане оцінювання включає ампліфікацію преампліфікованої кДНК з парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR з панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх.

Способи ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR)

40 У цьому документі розкрито способи ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), які включають: оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність мутанта FGFR із панелі мутантних генів FGFR, де мутант FGFR являє собою злитий ген FGFR або одонуклеотидний поліморфізм FGFR, причому вказане оцінювання включає ампліфікацію кДНК із парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх, і визначення наявності одного або більше мутантів FGFR з панелі генів у зразку, причому наявність одного або більше мутантів FGFR вказує, що пацієнт піддається лікуванню інгібітором FGFR.

50 Також пропонуються способи ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який відповідає на лікування інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), які включають: оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність мутанта FGFR із панелі мутантних генів FGFR, де мутант FGFR являє собою злитий ген FGFR або одонуклеотидний поліморфізм FGFR, причому вказане оцінювання включає ампліфікацію кДНК із парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх, і визначення наявності одного або більше мутантів FGFR з панелі генів у зразку, причому наявність одного або більше мутантів FGFR вказує, що пацієнт відповідає на лікування інгібітором FGFR.

60 Додатково пропонуються способи ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який відповідає на лікування інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), які включають: оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів

FGFR з панелі мутантних генів FGFR, де мутант FGFR являє собою злитий ген FGFR або одонуклеотидний поліморфізм, причому наявність одного або більше мутантів FGFR вказує, що пацієнт відповідає на лікування інгібітором FGFR.

У деяких варіантах втілення оцінювання може включати ампліфікацію кДНК з парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх. У деяких варіантах втілення кДНК може являти собою преампліфіковану кДНК.

У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає: виділення РНК із біологічного зразка і синтез кДНК із виділеної РНК. У деяких аспектах стадію оцінювання можна виконувати на преампліфікованій кДНК. Таким чином, стадія оцінювання може додатково включати преампліфікацію кДНК, яку виконують перед вказаною стадією ампліфікації. Виділення РНК з біологічного зразка можна виконати за допомогою ряду процедур, відомих фахівцям в цій галузі. В одному варіанті втілення РНК можна виділити з біологічного зразка з використанням набору AllPrep DNA/RNA FFPE від компанії Qiagen (наприклад, № продукту 80234). Синтез кДНК із виділеної РНК можна виконати за допомогою ряду процедур, відомих фахівцям в цій галузі. В одному варіанті втілення кДНК можна синтезувати з виділеної РНК з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcriptase з інгібітором РНКаз від компанії ABI (наприклад, № продукту 4374966). Преампліфікацію кДНК можна виконати за допомогою ряду процедур, відомих фахівцям в цій галузі. Процедури ампліфікації добре відомі в цій галузі. В одному варіанті втілення кДНК можна преампліфікувати з використанням мастер-міксу TaqMan® PreAmp Master Mix (компанія Life Technologies/Applied Biosystems®, № продукту 4391128).

Розкриті способи можна використовувати для ідентифікації пацієнта, що має ряд різних типів раку, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), включаючи, серед іншого, рак сечового міхура, мета- статичний рак сечового міхура, рак яєчників, рак голови і шиї, рак стравоходу, недрібноклітинну аденокарциному легень, недрібноклітинну плоскоклітинну карциному легень, рак передміхурової залози, рак легень, рак шлунка, уротеліальну карциному, дрібноклітинний рак легень, рак молочної залози, рак ендометрію, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному, гліобластому, гліоми, карциному товстої кишки, саркоми, солідні пухлини плоскоклітинного походження й множинну мієлому.

Панель мутантних генів FGFR, яку використовують на стадії оцінювання, частково базується на типі раку пацієнта. Наприклад, для пацієнтів із раком сечового міхура відповідна панель мутантних генів FGFR може містити FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C або будь-яку їхню комбінацію. Відповідно, у деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR3:TACC3 v1 у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR3:TACC3 v3 у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR3:BAIAP2L1 у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR2:BICC1 у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR2:AFF3 у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR2:CASP7 у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR3 R248C у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR3 S249C у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR3 G370C у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності FGFR3 Y373C у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура. У деяких варіантах втілення стадія оцінювання включає визначення наявності будь-якої комбінації вищенаведених мутантів FGFR у біологічному зразку, отриманому від пацієнта, що має рак сечового міхура.

Наприклад, для пацієнтів із метастатичним раком сечового міхура відповідна панель

інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має метастатичний рак ендометрію, виявляють наявність FGFR3:TACC3 v3, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має метастатичний рак ендометрію, виявляють наявність FGFR3:інтрон TACC3, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має метастатичний рак ендометрію, виявляють наявність FGFR3:BAIAP2L1, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має метастатичний рак ендометрію, виявляють наявність FGFR2:CASP7, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має метастатичний рак ендометрію, виявляють наявність FGFR2:CCDC6, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має метастатичний рак ендометрію, виявляють наявність FGFR2:OFD1, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має метастатичний рак ендометрію, виявляють наявність будь-якої комбінації вищенаведених мутантів FGFR, пацієнта лікують інгібітором FGFR.

[illegible]

гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 R248C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 S249C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 G370C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність FGFR3 Y373C, пацієнта лікують інгібітором FGFR. У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта, що має гепатоцелюлярну карциному, виявляють наявність будь-якої комбінації вищенаведених мутантів FGFR, пацієнта лікують інгібітором FGFR.

Відповідні пари праймерів для використання на стадії ампліфікації включають пари праймерів, розкриті в таблиці 3. Наприклад, у деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3:TACC3 v1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3:TACC3 v3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3:інтрон TACC3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR3:BAIAP2L1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:BICC1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:AFF3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:CASP7 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:CCDC6 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою FGFR2:OFD1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою R248C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24 або SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою S249C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26 або SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою G370C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28 або SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою Y373C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30 або SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38. У деяких варіантах втілення мутант FGFR і пара праймерів можуть являти собою будь-яку комбінацію розкритих вище мутантів FGFR і відповідних пар праймерів.

Розкриті способи включають визначення наявності в зразку одного або більше мутантів FGFR із панелі генів. У деяких варіантах втілення стадія визначення включає секвенування ампліфікованої кДНК.

У деяких варіантах втілення, якщо в зразку від пацієнта виявляють наявність одного або більше мутантів FGFR із панелі генів, спосіб додатково включає лікування пацієнта інгібітором FGFR. Відповідні інгібітори FGFR для використання у способах лікування включають ті, які були описані в цьому документі вище, зокрема JNJ-42756493.

Набори для ідентифікації наявності мутантних генів FGFR

Додатково розкрито набори для ідентифікації наявності одного або більше мутантних генів FGFR у біологічному зразку, що містять: пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію; і інструкції для виконання аналізу для виявлення одного або більше мутантних генів FGFR.

Ці набори можуть додатково містити один або більше зондів, один або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів або обидва компонента. У деяких варіантах втілення набори можуть додатково містити один або більше зондів, наприклад будь-який один або більше з зондів, розкритих у таблиці 15. У деяких варіантах втілення набори можуть додатково включати один або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів, наприклад, будь-який один або більше із 3'-

блокувальних олігонуклеотидів, розкритих у таблиці 8. У деяких варіантах втілення набори можуть додатково містити один або більше зондів і один або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів. Наприклад, у деяких варіантах втілення набори можуть додатково містити:

- а. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:43;
- б. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:44;
- в. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:46;
- г. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:47;
- д. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:45;
- е. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:48;
- ж. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:49;
- з. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:50;
- и. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:51;
- й. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:52;
- к. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:53;
- л. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:54;
- м. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, і зонд, що має послідовність SEQ ID NO:55;
- н. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, зонд, що має послідовність SEQ ID NO:52, і 3'-блокувальний олігонуклеотид, що має послідовність SEQ ID NO:39;
- о. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34, зонд, що має послідовність SEQ ID NO:53, і 3'-блокувальний олігонуклеотид, що має послідовність SEQ ID NO:40;
- р. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, зонд, що має послідовність SEQ ID NO:54, і 3'-блокувальний олігонуклеотид, що має послідовність SEQ ID NO:41;
- с. пару праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38, зонд, що має послідовність SEQ ID NO:55, і 3'-блокувальний олігонуклеотид, що має послідовність SEQ ID NO:42; або
- г. будь-яку їхню комбінацію.

Олігонуклеотидні зонди

- Також розкриті олігонуклеотидні зонди, що мають послідовність за будь-якою однією з SEQ ID NO:43–55. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:43. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:44. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:45. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:46. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:47. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:48. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:49. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:50. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:51. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:52. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:53. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:54. У деяких варіантах втілення олігонуклеотидний зонд може мати послідовність SEQ ID NO:55.

3'-блокувальний олігонуклеотид

Також у цьому документі розкрито олігонуклеотиди, що мають послідовність за будь-якою однією з SEQ ID NO:39–42. У деяких варіантах втілення 3'-блокувальний олігонуклеотид може мати послідовність SEQ ID NO:39. У деяких варіантах втілення 3'-блокувальний олігонуклеотид може мати послідовність SEQ ID NO:40. У деяких варіантах втілення 3'-блокувальний олігонуклеотид може мати послідовність SEQ ID NO:41. У деяких варіантах втілення 3'-блокувальний олігонуклеотид може мати послідовність SEQ ID NO:42.

Приклади

Приклад 1. Виділення й очищення плазмідної ДНК

Нижче наведено приклад процедури отримання плазмідної ДНК злитого FGFR. Необхідне обладнання: центрифуга, здатна працювати з прискоренням 1500 g; мікроцентрифуга; пристрої для піпетування з безпосереднім витісненням або витісненням повітрям; вихровий змішувач; спектрофотометр Nanodrop; шейкер/термостат з температурою 37 °C; і сушильна шафа з температурою, встановленою на 37 °C.

Необхідні матеріали; заморожений у гліцерині бактеріальний вихідний матеріал, що містить плазмідну ДНК; чашки Петрі з LB агаром і канаміцином (Teknova № L1155); LB бульйон (Life Technologies № 10855-021); канаміцин (Sigma № K0254); набір для очищення плазмиди (Qiagen № 12123); абсолютний етанол (Sigma Aldrich № E7023); ізопропанол (Sigma Aldrich № W292907); вода без нуклеазної активності (без обробки DEPC) (від IDT або Ambion № AM9932); наконечники з бар'єром (фільтром) без РНКазної активності; мікропробірки без РНКазної активності (об'ємом 1,5–2 мл VWR № 10011-724); серологічні піпетки; і круглодонні пробірки об'ємом 14 мл (компанія VWR №352057).

Для виділення бактерій із вихідного матеріалу в гліцерині заморожені бактерії зішкрібали з поверхні пробірки з вихідним матеріалом у гліцерині з використанням стерильного наконечника для піпетки, наносили на чашки Петрі з LB агаром і розташовували догори дном у сушильній шафі за температури 37 °C на ніч.

Плазмідну ДНК очищали з використанням протоколу очищення плазмідної ДНК від компанії Qiagen. Коротко, одиночну колонію збирали з обробленої чашки Петрі з агаром і інкубували у культуральному середовищі з 5 мл LB, що містить 50 мкг/мл канаміцину, протягом ночі за 37 °C у шейкері за швидкості приблизно 300 об./хв. Бактеріальні клітини збирали шляхом центрифугування з прискоренням 6000 g протягом 15 хвилин за 4 °C, і осад повторно суспендували у 300 мкл буфера Р1. Додавали 300 мкл буфера Р2, перемішували, перевертаючи пробірку 4–6 разів, і інкубували за КТ (кімнатної температури) протягом 5 хвилин. Додавали 300 мкл охолодженого буфера Р3, негайно перемішували, перевертаючи 4–6 разів, інкубували на льоду протягом 5 хвилин і центрифугували за максимальної швидкості протягом 10 хвилин. Швидко відбирали супернатант, що містив плазмідну ДНК. Врівноважували Qiagen-tip 20 шляхом нанесення 1 мл буфера QBT і дозволяли спорожнитися шляхом гравітаційного потоку. Супернатант наносили на Qiagen-tip 20 і дозволяли проникнути в смолу шляхом гравітаційного потоку. Qiagen-tip 20 промивали 2 рази з використанням 2 мл буфера QC і елюювали ДНК за допомогою 800 мкл буфера QF, і елюат збирали у пробірку Eppendorf об'ємом 1,5 мл. Осаджували ДНК шляхом додавання 0,7 об'ємів ізопропанолу, перемішували й негайно центрифугували з прискоренням 15 000 g протягом 30 хвилин у мікроцентрифугузі. Супернатант зливали, і осад ДНК промивали в 1 мл 70 % етанолу й центрифугували з прискоренням 15 000 g протягом 10 хвилин. Супернатант зливали. Осад висушували на повітрі протягом 5–10 хвилин, і ДНК повторно розчиняли в 100 мкл або відповідному об'ємі води без нуклеазної активності. Проводили кількісне визначення плазмідної ДНК на спектрофотометрі Nanodrop і зберігали за -20 °C до подальшого використання.

Приклад 2. Створення клітинних ліній NRK

Конструювали експресійні вектори, які експресують кожен із злиттів FGFR. Після цього виконували трансфекцію експресійних векторів у нормальні клітини епітелію нирок щурів (NRK). Після трансфекцій відбирали стабільні клітинні лінії у середовищах, що містили канаміцин. Потім ці клітини вирощували, виділяли мРНК, яку піддавали аналізам на злиття FGFR для підтвердження наявності мРНК специфічних злиттів FGFR.

Приклад 3. Підтримка клітинних ліній зі злиттям FGFR

У наведеному нижче протоколі описано приклад процедури для культивування і підтримки клітинних ліній NRK, в яких надмірно експресується злиття FGFR. Клітинні лінії включають, серед іншого: NRK/FGFR3:TACC3v1, NRK/FGFR3:TACC3 v3, NRK/FGFR3:BAIAP2L1, NRK/FGFR2: BICC1, NRK/FGFR2:CASP7, NRK/FGFR2:CCDC6, NRK/FGFR2:AFF3, NRK/FGFR2:OFD1 і NRK/порожній вектор (плазмідний контроль).

Необхідне обладнання: бокс біологічної безпеки, обладнаний вакуумною аспіраційною системою; термостат CO₂, встановлений на 37 °C з 5 % CO₂; морозильна камера з

температурою на -80 °C; резервуар із рідким азотом; водяна баня, встановлена на 37 °C; і мікроскоп.

Необхідні матеріали: серологічні піпетки; флакони для тканинної культури (T75 VWR № BD353136 і/або T150 VWR № 15705-074); фільтрувальні модулі для клітинної культури з розміром вічок 0,2 мкм (Thermo Scientific № 566-0020); середовище DMEM для культивування клітин (середовище Ігла, модифіковане за методом Дульбекко) (Life Technologies, № 11965-084); ембріональна бичача сироватка (FBS), сертифікована, інактивована нагріванням (Life Technologies, № 10082147); розчин антибіотиків PenStrep (Life Technologies, № 15140-122); 0,25 % розчин трипсин-EDTA (Life Technologies, № 25200-056); DPBS (фосфатний буферний розчин Дульбекко, без кальцію, без магнію) (Life Technologies, № 14190136); контейнер для заморожування клітин для криозберігання; ручна піпетка Pipetman; середовища для заморожування клітин (Life Technologies, № 12648-010); конічні пробірки об'ємом 15 мл (VWR № 62406-2); і криофлакони (VWR № 89094-800).

Для приготування середовищ для культивування клітин готували середовище DMEM шляхом об'єднання 445 мл DMEM, 50 мл FBS і 5 мл PenStrep. Отримані середовища пропускали через 0,2 мкм фільтр і зберігали за 4 °C.

Для розморожування заморожених клітин приготуване середовище DMEM нагрівали за 37 °C на водяній бані протягом принаймні 15 хвилин, і 15 мл нагрітого середовища додавали до флакона T75. Клітини видаляли з ємності з рідким азотом і негайно переносили на водяну баню з температурою 37 °C до розмороження. Кріофлакони рясно зрошували 70 % спиртом, надлишок якого витирали паперовими серветками. Увесь вміст розділяли на аліквоти й додавали у флакон T75, що містить DMEM. Флакон обережно розкручували для перемішування і поміщали в термостат на 24 години. Якщо клітини не були готові до розділення, середовища міняли на свіжоприготоване DMEM для видалення залишків середовища для заморожування. Якщо клітини були готові до розділення, кожен клітинну лінію розмножували до досягнення в кожному флаконі 80 % конфлюентності (коефіцієнт розділення для кожної клітинної лінії залежав від експериментальних потреб).

Для заморожування клітинних ліній клітини видаляли з флаконів для культивування й центрифугували в конічній пробірці об'ємом 15 мл протягом 5 хвилин за швидкості 1500 об./хв за КТ. Середовище аспірували, і додавали 6 мл середовища для заморожування. Клітини перемішували шляхом піпетування вгору й униз декілька разів, і 1 мл клітинного розчину розділяли на аліквоти й додавали в кожен із 5 кріофлаконів. Кріофлакони з клітинами поміщали в контейнер для криозаморожування, який зберігали у морозильній камері за -80 °C протягом ночі, з наступним довготривалим зберіганням у резервуарі з рідким азотом.

Приклад 4. Аналіз SNP у зразку FFPET

Нижче описано приклад робочого процесу й протоколу виконання аналізу SNP у зразку FFPET. Аналогічна процедура виконується для аналізу злиття у зразку FFPET, результати якого показані на ФІГ. 2.

Депарафінізація FFPET

Для видалення парафіну мікропрепарати піддають впливу зростаючих кількостей ксилолу з наступною обробкою спиртом.

Екстрагування РНК зі зразка FFPET

Нижче описано процедуру екстракції РНК із фіксованих у формаліні й залитих парафіном зразків тканини раку молочної залози для аналізу низхідної експресії генів.

Необхідне обладнання: центрифуга з адаптером для планшета, здатна працювати з прискоренням 1500 g; мікроцентрифуга; пристрій для піпетування з безпосереднім витісненням або витісненням повітрям; вихровий змішувач; спектрофотометр NanoDrop 8000; нагрівальний пристрій, придатний для проведення інкубації за температур 37 °C, 56 °C і 80 °C; і пастерівська піпетка (піпетка Trans EX-FT 1,5 мл рк 500, VWR № 14670-329). Необхідні матеріали: набір для виділення ДНК/РНК зі зразка AllPrep DNA/RNA FFPE (Qiagen № 80234); абсолютний етанол (Sigma Aldrich № E7023); ізопропанол; ксилол; вода без нуклеазної активності (без обробки DEPC) (від IDT або Ambion № AM9932); наконечники з бар'єром (фільтром) без РНКазної активності; без РНКазної активності; мікропробірка (1,5– 2 мл VWR № 10011-724); і інструкція з використання набору Qiagen AllPrep DNA/RNA FFPE. РНК екстрагували з використанням набору AllPrep DNA/RNA FFPE. Коротко, один зріз товщиною 1–10 мкм розміщали в реакційній пробірці об'ємом 1,5 мл і додавали 800 мкл реагенту NemoDe або ксилолу. Зразок перемішували на вихровому змішувачі протягом 4 секунд 3 рази, інкубували протягом 2 хвилин, знову перемішували на вихровому змішувачі протягом 4 секунд 3 рази і інкубували протягом 5 хвилин.

Зразки центрифугували протягом 2 хвилин на максимальній швидкості (12 000– 14 000 g), і супернатант видаляли шляхом аспірації. Для того, щоб уникнути висихання тканини, пробірки одразу закривали.

Описані вище стадії повторювали.

5 Додавали 800 мкл абсолютного етанолу, пробірку злегка струшували, щоб змістити осад, перемішували на вихровому змішувачі протягом 4 секунд 3 рази, центрифугували протягом 2 хвилин на максимальній швидкості (12 000–14 000 x g), і видаляли супернатант шляхом аспірації.

10 Додавали 800 мкл 70 % етанолу, пробірку злегка струшували, щоб змістити осад, перемішували на вихровому змішувачі протягом 4 секунд 3 рази, центрифугували протягом 2 хвилин на максимальній швидкості, і видаляли супернатант шляхом аспірації. Після видалення 70 % етанолу пробірку повторно центрифугували протягом 10–20 секунд, і залишкову рідину обережно видаляли за допомогою піпетки з тонким отвором.

15 Для висушування осаду з тканини на повітрі відкриті пробірки інкубували в нагрівальному пристрої протягом 5–15 хвилин за температури 37 °C.

Осад ресуспендували шляхом додавання 150 мкл буфера PKD, і пробірку злегка струшували, щоб послабити прикріплення осаду до пробірки. До пробірки додавали 10 мкл протеїнази K, і вміст пробірки перемішували на вихровому змішувачі.

20 Пробірки інкубували за 56 °C протягом 15 хвилин, інкубували на льоду протягом 3 хвилин і центрифугували протягом 15 хвилин з прискоренням 20 000 g.

Обережно, не порушуючи осад, переносили супернатант у нову центрифужну пробірку об'ємом 1,5 мл для очищення РНК. Супернатант інкубували за 80 °C протягом 15 хвилин. Пробірку короточасно центрифугували для видалення крапель із внутрішньої частини кришки. Для регулювання умов зв'язування додавали 320 мкл буфера RLT, і вміст пробірки 25 перемішували на вихровому змішувачі або піпетуванням. До пробірки додавали 1120 мкл етанолу (96–100 %), і вміст пробірки добре перемішували на вихровому змішувачі або піпетуванням.

30 Переносили 700 мкл зразка, включаючи будь-який осад, що утворився, до мікроцентрифужної колонки RNeasy MinElute, розміщеної в пробірці для відбору зразків об'ємом 2 мл, і центрифугували протягом 15 секунд із прискоренням $\geq 8000\text{ g}$ ($\geq 10\,000\text{ об./хв}$). Проточну рідину видаляли. Цю стадію повторювали до проходження всього зразка через мікроцентрифужну колонку RNeasy MinElute.

35 До мікроцентрифужної колонки RNeasy MinElute додавали 350 мкл буфера FRN і центрифугували протягом 15 секунд з прискоренням $\geq 8000\text{ g}$ ($\geq 10\,000\text{ об./хв}$). Проточну рідину видаляли.

До 70 мкл буфера RDD додавали 10 мкл вихідного розчину ДНКазі I, перемішували шляхом обережного перевертання пробірки й короточасно центрифугували, щоб зібрати залишкову рідину зі стінок пробірки.

40 Безпосередньо на мембрану мікроцентрифужної колонки RNeasy MinElute додавали інкубаційну суміш ДНКазі I (80 мкл) і поміщали на лабораторний стіл (20– 30 °C) на 15 хвилин.

До мікроцентрифужної колонки RNeasy MinElute додавали 500 мкл буфера FRN і центрифугували протягом 15 секунд з прискоренням $\geq 8000\text{ g}$ ($\geq 10\,000\text{ об./хв}$). Проточну рідину зберігали для використання на наступній стадії, оскільки вона містила малі РНК.

45 Мікроцентрифужну колонку RNeasy MinElute поміщали в нову пробірку для відбору зразків об'ємом 2 мл (постачається). Проточну рідину з попередньої стадії переносили на мікроцентрифужну колонку й центрифугували протягом 15 секунд з прискоренням $\geq 8000\text{ g}$ ($\geq 10\,000\text{ об./хв}$). Проточну рідину видаляли.

50 До мікроцентрифужної колонки RNeasy MinElute додавали 500 мкл буфера RPE і центрифугували протягом 15 секунд з прискоренням $\geq 8000\text{ g}$ ($\geq 10\,000\text{ об./хв}$) для промивання мембрани мікроцентрифужної колонки. Проточну рідину видаляли.

До мікроцентрифужної колонки RNeasy MinElute додавали 500 мкл буфера RPE і центрифугували протягом 15 секунд з прискоренням $\geq 8000\text{ g}$ ($\geq 10\,000\text{ об./хв}$) для промивання мембрани мікроцентрифужної колонки. Пробірку для відбору зразків із проточною рідиною видаляли.

55 Мікроцентрифужну колонку RNeasy MinElute поміщали в нову пробірку для відбору зразків об'ємом 2 мл і центрифугували протягом 5 хвилин на повній швидкості. Пробірку для відбору зразків із проточною рідиною видаляли.

60 Мікроцентрифужну колонку RNeasy MinElute поміщали в нову пробірку для відбору зразків об'ємом 1,5 мл, безпосередньо на мембрану мікроцентрифужної колонки додавали 30 мкл води без РНКазної активності, інкубували протягом 1 хвилини за кімнатної температури й

центрифугували протягом 1 хвилини на повній швидкості для елюювання РНК.

Зразки РНК одразу переносили на зберігання до морозильної камери з температурою -80 °C.

Синтез кДНК

5 Нижче описано процедуру синтезу кДНК для аналізів SNP у зразку FFPE з використанням аналізу ПЛР у реальному часі (РЧ-ПЛР).

Необхідне обладнання: центрифуга з адаптером для планшета, здатна працювати з прискоренням 1500 g, мікроцентрифуга; пристрої для піпетування (переважно одноканальний і багатоканальний пристрій для піпетування) з безпосереднім витісненням або витісненням повітрям; вихровий змішувач; і система для проведення ПЛР GeneAmp® PCR System 9700 (ABI № 4314879) або еквівалентна.

Необхідні матеріали: набір реагентів для синтезу кДНК High Capacity cDNA Reverse Transcriptase з інгібітором РНКаз, розрахований на проведення 200 реакцій (ABI № 4374966); вода без нуклеазної активності (без обробки DEPC) (від IDT) або еквівалентна; наконечники з бар'єром (фільтром) без РНКазної активності; мікропробірки без РНКазної активності (об'ємом 1,5–2 мл VWR № 10011-724); оптичні реакційні 96-ямкові планшети MicroAmp™ (Life Technologies, № 4306736); і герметизуюча плівка (VWR № 60941-072).

Після екстрагування РНК (описано вище) пробірку (-и) зі зразками РНК зберігали на льоду.

20 Компоненти набору використовували для приготування 2-кратного мастер-міксу для зворотної транскрипції (RT) для всіх реакцій, включаючи 1 негативний контроль (вода). Компоненти розморожували на льоду протягом приблизно 15 хвилин, обережно перевертали для перемішування, і короткочасно центрифугували, щоб знизити вміст розчину. Усі реактиви повертали на лід. Вміст пробірок не перемішували на вихровому змішувачі.

25 У пробірці об'ємом 1,5 мл на льоду готували один мастер-мікс для відповідної кількості реакцій (кількість реакцій + 10 % на реакцію об'ємом 20 мкл) шляхом об'єднання зазначеної нижче кількості реагентів із розрахунку на одну реакцію: 2 мкл 10 X суміші буфера для RT; 0,8 мкл суміші 25 X dNTP; 2 мкл 10 X суміші випадкових праймерів для RT; 1 мкл 50 Од/мкл зворотної транскриптази MultiScribe; 1 мкл інгібітора РНКаз; і 3,2 мкл H₂O без нуклеазної/РНКазної активності.

Мастер-мікс перемішували на вихровому змішувачі декілька разів (5–10) і короткочасно центрифугували (1500 x g, 5–10 секунд). До відповідних ямок 96-ямкового планшета додавали 10 мкл реакційної суміші.

35 Зразки РНК розводили до концентрації 20 нг/мкл. До відповідних ямок 96-ямкового планшета додавали по 10 мкл кожного зразка РНК, включаючи негативний контроль (воду) до кінцевого реакційного об'єму 20 мкл. Вміст ямок обережно перемішували піпетуванням вгору й униз 3 рази, герметизували кришкою для планшетів і короткочасно центрифугували (1500 g протягом 60 секунд). Планшети тримали на льоду до готовності до завантаження в ампліфікатор.

40 Реакційний планшет завантажували в ампліфікатор ABI 9700 Thermal Cycler у робочій станції Clean Lab або Workstation і запускали програму зворотної транскрипції для реакційного об'єму 20 мкл.

Стадія 1: 25 °C протягом 10 хвилин

Стадія 2: 37 °C протягом 120 хвилин

45 Стадія 3: 85 °C протягом 5 секунд

Стадія 4: 4 °C безкінечне утримання

Синтезовану кДНК зберігали за -20 °C до наступної стадії преампліфікації.

Підготовка пулу аналітичних сумішей для преампліфікації

50 Пул аналітичних сумішей для преампліфікації, пов'язаної із протоколом преампліфікації для виконання аналізу SNP у зразку FFPE готували так, як описано нижче.

Необхідне обладнання: мікроцентрифуга; пристрої для піпетування з безпосереднім витісненням або витісненням повітрям; і вихровий змішувач.

Необхідні матеріали: вода без нуклеазної активності (без обробки DEPC) (від IDT) або еквівалентна; IDTE pH 8,0 (розчин 1 X TE) (IDT Technologies); наконечники з бар'єром (фільтром) без РНКазної активності; і пробірки без РНКазної активності (1,5–2 мл VWR № 10011-724).

Усі реактиви для аналізу SNP TaqMan одержували від компанії Applied Biosystems, Life Technologies, Inc.

Готували 100 мкл 20 X SNP для аналізів.

60 Для приготування 0,2 X пулу аналітичних сумішей для преампліфікації всі аналітичні

суміші розморожували на льоду протягом приблизно 15 хвилин. До пробірки об'ємом 1,5 мл додавали перераховані об'єми компонентів.

Таблиця 4

Вихідна суміш для преампл. 1

Мішень	Вихідна концентрація	Необхідний об'єм (мкл) для одержання 200 мкл вихідної суміші для преампліфікації
FGFR3 S249C	20 X	2
IDTE		198
Загальний об'єм		200
Вихідна суміш для преампл. 2		
Мішень	Вихідна концентрація	Необхідний об'єм (мкл) для одержання 200 мкл вихідної суміші для преампліфікації
FGFR3 R248C	20 X	2
IDTE		198
Загальний об'єм		200
Вихідна суміш для преампл. 3		
Мішень	Вихідна концентрація	Необхідний об'єм (мкл) для одержання 200 мкл вихідної суміші для преампліфікації
FGFR3 Y373C	20 X	2
IDTE		198
Загальний об'єм		200

Примітка. Наведені вище об'єми використовують для приготування 200 мкл 0,2 X пулу аналітичних сумішей для преампліфікації. Об'єми можна коригувати відповідно до кількості зразків, які будуть аналізувати.

- 5 0,2 X пул аналітичних сумішей для преампліфікації короткочасно перемішували на вихровому змішувачі (5–10 секунд) і короткочасно центрифугували (1500 g, 5– 10 секунд). Переносили аліквоти пулу аналітичних сумішей для преампліфікації по 100 мкл у пробірки об'ємом 1,5 мл і зберігали за -20 °C.

- 10 Преампліфікація для виконання аналізу SNP фіксованих у формаліні й залитих парафіном зразків тканини раку молочної залози з використанням аналізу ПЛР у режимі реального часу (РЧ-ПЛР)

- 15 Необхідне обладнання: центрифуга з адаптером для планшета, здатна працювати з прискоренням 1500 g; мікроцентрифуга; пристрої для піпетування з безпосереднім витісненням або витісненням повітрям; вихровий змішувач; система для проведення ПЛР GeneAmp® PCR System 9700 (ABI № 4314879) або еквівалентна.

- 20 Необхідні матеріали: Мастер-мікс для преампліфікації TaqMan® (2 X) (Life Technologies № 4391128); 0,2 X пул аналітичних сумішей (див. розділ «Протокол приготування й застосування аналітичних сумішей»); буфер IDTE 1 X (10 mM трис/0,1 mM EDTA, pH 7,5, від IDT) або еквівалентний; вода без нуклеазної активності (без обробки DEPC) (від IDT) або еквівалентна; наконечники з бар'єром (фільтром) без РНКазної активності; мікропробірки без РНКазної активності (об'ємом 1,5–2 мл VWR № 10011- 724); оптичні реакційні 96-ямкові планшети MicroAmp™ (Life Technologies, № 4306736); оптична адгезивна плівка MicroAmp® (Applied Biosystems PN 4311971); глибокоямкові планшети (VWR № 47734-788); герметизуюча плівка (VWR № 60941-126).

- 25 Зразки готували, поміщаючи кДНК і 0,2X пул аналітичних сумішей на лід для розморожування приблизно на 5 хвилин, і короткочасно центрифугували планшет (1500 g протягом 5–10 секунд).

- 30 Компоненти набору використовували для приготування 2 x мастер-міксу для преампліфікації. Компоненти набору розморожували на льоду протягом приблизно 5 хвилин. Після розморожування всіх реагентів пробірки обережно перевертали для перемішування й короткочасно центрифугували, щоб знизити вміст розчину. Усі реактиви повертали на лід. Вміст пробірок не перемішували на вихровому змішувачі.

- 35 У робочій станції Clean Lab або Biosafety hood готували кожен мастер-мікс для відповідної кількості реакцій на льоду шляхом об'єднання необхідних об'ємів реагентів, як представлено в таблиці 5 нижче (кількість реакцій + 10 %):

Таблиця 5

Компонент	Об'єм (мкл) для однієї реакції
Мастер-мікс 1	
2 x мастер-мікс для преампліфікації TaqMan	12,5
0,2 X аналітичний пул 1	6,25
Загальний об'єм	18,75
Мастер-мікс 2	
2 x мастер-мікс для преампліфікації TaqMan	12,5
0,2 X аналітичний пул 2	6,25
Загальний об'єм	18,75
Мастер-мікс 3	
2 x мастер-мікс для преампліфікації TaqMan	12,5
0,2 X аналітичний пул 3	6,25
Загальний об'єм	18,75

Аналітичні пули містять праймери й зонди.

Для запобігання перехресному праймінгу аналізів SNP, усі 5 аналізів були розділені на 3 преампліфікаційні реакції на зразок.

- 5 Кожен мастер-мікс перемішували на вихровому змішувачі декілька разів (5–10), після чого короткочасно центрифугували (1500 g, 5–10 секунд). До відповідних ямок 96- ямкового реакційного планшета додавали аліквоту 18,75 мкл кожного мастер-міксу. Для кожної реакції преампліфікації 6,25 мкл кожного зі зразків кДНК, включаючи ямку з негативним контролем (водою), переносили у відповідні ямки реакційного планшета для мастер-міксу.
- 10 Зразки обережно перемішували піпетуванням вгору й униз 3 рази й закривали кришкою. Планшет короткочасно центрифугували (1500 g протягом 60 секунд) і утримували на льоду до готовності до завантаження в ампліфікатор.

Реакційний планшет завантажували в ампліфікатор ABI 9700 Thermal Cycler, і запускали описану нижче програму.

- 15 Стадія 1: 95 °C протягом 10 хвилин
Стадія 2: 95 °C протягом 15 секунд
Стадія 3: 60 °C протягом 4 хвилин
Стадія 4: Набір стадій 2–3 встановлювали на 10 циклів
- 20 Якщо використовували золотий або срібний блок, обирали режим «макс.» і встановлювали швидкість розгону 77 %. Якщо використовували алюмінієвий блок, обирали стандартний режим (без змінювання швидкості).

Стадія 5: 4 °C безкінечне утримання Реакційний об'єм встановлювали на 25 мкл

- 25 Після закінчення преампліфікації реакційний планшет для преампліфікації короткочасно центрифугували (1500 g протягом 60 секунд). До відповідних ямок нового глибокого 96-ямкового планшета додавали 100 мкл IDTE і переносили у відповідну ямку по 25 мкл кожного продукту преампліфікації з отриманням кінцевого об'єму розведення 125 мкл. Вміст кожної ямки перемішували піпетуванням вгору й униз 3 рази, планшет герметизували плівкою з адгезивом, планшет короткочасно центрифугували (1500 g протягом 5–10 секунд), і зберігали продукт преампліфікації за -20 °C до подальшого використання.

- 30 Аналіз SNP у зразку FFPET — ПЛР у реальному часі

Нижче описано процедуру аналізу SNP у фіксованих у формаліні й залитих парафіном зразках тканини з використанням аналізу ПЛР у реальному часі.

- 35 Необхідне обладнання: центрифуга з адаптером для планшета, здатна працювати з прискоренням 1500 g; мікроцентрифуга; пристрої для піпетування (переважно одноканальний і багатоканальний пристрій для піпетування) з безпосереднім витісненням або витісненням повітрям; вихровий змішувач; і прилад для проведення ПЛР у реальному часі ABI ViiA 7 (Life Technologies).

- 40 Необхідні матеріали: мастер-мікс для генотипування TaqMan Genotyping (Life Technologies № 4371355); аналітичні суміші SNP; вода без нуклеазної активності (без обробки DEPC, від IDT) або еквівалентна; наконечники з бар'єром (фільтром) без РНКазної активності; мікропробірки без РНКазної активності (об'ємом 1,5–2 мл VWR

№ 10011-724); оптична адгезивна плівка MicroAmp® (Applied Biosystems PN 4311971); і оптичні реакційні 384-ямкові реакційні планшети MicroAmp™.

У таблиці 15 наведено послідовності зондів, які використовувалися під час аналізів ПЛР у реальному часі.

Для приготування зразків аналітичні суміші SNP поміщали приблизно на 5 хвилин на лід для розморожування у робочій станції Clean Lab або Workstation. Усі реагенти захищали від світла, щоб захистити від впливу світла флуоресцентні зонди. Після приготування мастер-міксу для генотипування планшети з розведеними сумішами для преампліфікації поміщали на лід для розморожування в робочій станції Dirty Lab або Workstation.

Для приготування мастер-міксу для генотипування його розморожували на льоду протягом приблизно 5 хвилин. Мастер-мікс (ММ) готували в необхідній кількості пробірок на льоду. Необхідні об'єми реагентів поєднували в пробірках із відповідним маркуванням, як наведено в таблиці 6 нижче (кількість реакцій + 10 %).

Таблиця 6

Компонент	Об'єм (мкл) для однієї реакції
2 X мастер-мікс для генотипування	10
20 X аналітична суміш SNP	1
Вода без РНКазної активності	4
Загальний об'єм	15

20 X суміш для аналізу SNP містить праймери, зонди й блокувальні олігонуклеотиди.

Мастер-мікс перемішували на вихровому змішувачі декілька разів (5–10), а потім короткочасно центрифугували (1500 g, 5–10 секунд). До відповідних ямок оптичного 384-ямкового реакційного планшета MicroAmp™ додавали 15 мкл кожного мастер-міксу. Реакційні планшети герметизували за допомогою оптичної адгезивної плівки.

Планшет з продуктом преампліфікації в розведенні 1:5 поміщали для розморожування на лід приблизно на 5–10 хвилин. З використанням багатоканального пристрою для піпетування переносили 5 мкл кожного розведеного продукту преампліфікації у відповідні ямки. Реакційні планшети герметизували за допомогою оптичної адгезивної плівки й короткочасно центрифугували (1500 g протягом 60 секунд). Планшети тримали на льоду до готовності до завантаження в ампліфікатор.

Нижче наведено умови, які виконувалися з використанням програмного забезпечення viiA 7 з параметрами об'єму 20 мкл.

Таблиця 7

Стадія	Повтори	Спосіб	Температура	Час
1	1	Початковий	60 °C	0,5 хвилини
2	1	Активация DNApol	95 °C	10 хвилин
3	40	Денатурація	95 °C	15 секунд
		Відпалювання/подовження	60 °C	1 хвилина
4	1	Зчитування після проведення реакції	60 °C	30 секунд

FGFR SNP-специфічна кількісна РЧ-ПЛР

Виявлення рідкісних соматичних мутацій в надлишку алелів дикого типу набуває все більшого значення в діагностиці раку. Коли мутації, що становлять інтерес, є близькими одна до одної, виявлення ускладнюється. Для сприяння ідентифікації SNP FGFR із FFPE було розроблено SNP-специфічний аналіз кРЧ-ПЛР, в якому SNP-специфічну ампліфікацію з використанням зондів Taqman MGB об'єднували з застосуванням 3'-дидезокси блокатора алеля дикого типу (ДТ). У цьому аналізі відбувалося запобігання неспецифічному зв'язуванню, покращення кількості ампліфікацій на мішені, зменшення хибнопозитивних сигналів від алелів ДТ і підвищення чутливості аналізу. Цей аналіз виявлення SNP на основі РНК у поєднанні зі стадією преампліфікації сприяє низьким або рідкісним мутантним сигналам.

Приклад стратегії SNP-специфічної кРЧ-ПЛР з використанням блокувального олігонуклеотиду 3'-дидезокси ДТ показано на ФІГ. 3, а ілюстративну стратегію валідації зразка FFPE показано на ФІГ. 4. Коротко, кРЧ-ПЛР виконували з використанням праймерів SNP FGFR за присутності блокувального 3'-дидезокси олігонуклеотиду ДТ, який є компліментарним і містить короткий відрізок нуклеотидів, що фланкують алель ДТ. Зв'язування блокувального олігонуклеотиду з алелем ДТ запобігало ампліфікації алелю ДТ, тоді як праймери SNP FGFR зв'язувалися й

- специфічно ампліфікували SNP FGFR. Блокувальні 3'-дидезокси олігонуклеотиди ДТ, використовувані в FGFR SNP-специфічній кРЧ-ПЛР, представлені в таблиці 8. Праймери FGFR SNP, які використовувалися в FGFR SNP-специфічній кРЧ-ПЛР, являли собою: SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32 (FGFR3 R248C); SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34 (FGFR3 S249C); SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36 (FGFR3 G370C); і SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38 (FGFR3 Y373). У таблиці 15 наведено послідовності зондів, які використовувалися під час аналізів ПЛР у реальному часі.

Таблиця 8

Мішень	Блокувальний 3'-дидезокси олігонуклеотид ДТ
FGFR3 R248C	TGGAGCGCTCCCCGCA-ddC (SEQ ID NO:39)
FGFR3 S249C	GACGTGCTGGAGRGCTC-ddC (SEQ ID NO:40)*
FGFR3 G370C	CTGACGAGGCGGGCAG-ddC (SEQ ID NO:41)
FGFR3 Y373	GTGTGTATGCAGGCATCCTCAG-ddC (SEQ ID NO:42)

* R може являти собою А або G. 3'-блокувальний олігонуклеотид ДТ може мати 50 % А і 50 % G у цьому конкретному положенні в процесі синтезу (очищено виробником для забезпечення А або G у цьому конкретному положенні).

- Зразки для валідаційних досліджень отримували так, як показано в таблиці 9. Ілюстративні дані валідації SNP-специфічної кРЧ-ПЛР з використанням блокувального 3'-дидезокси олігонуклеотиду ДТ для FGFR3 G370C, FGFR3 Y373, FGFR3 S249C і FGFR3 R248C представлені на ФІГ. 5А–5D, відповідно. Необроблені дані Ct (межа циклу) для зразків FFPE з SNP-специфічною кРЧ-ПЛР з блокувальними 3'-дидезокси олігонуклеотидами ДТ представлені в таблиці 10. Дані, отримані з ДНК і РНК з використанням різних платформ/методик, підтверджують, що SNP-специфічна ПЛР з використанням 3'-блокувального нуклеотиду є надійним, відтворюваним і чутливим аналізом. Дані валідації показують, що один мутантний алель/SNP може бути виявлений у великому надлишку геномної ДНК, що несе ДТ, тим самим підкреслюючи чутливість і специфічність кожного аналізу.

Таблиця 9

Зразок	% Мутанта
1	100
2	20
3	4
4	0,8
5	0 (100 % ДТ)

- РНК зі стабільних клітинних ліній, що експресують кожен із SNP FGFR3 (R248C, S249C, G370C, Y373C) і FGFR3 ДТ

Таблиця 10

Ідентифікаційний № пацієнта	SNP FGFR3 — SNP-специфічна ПЛР із дидезокси-блокатором ДТ (Ct *)				FMI/NGS	Janssen R&D ver 1.0
	R248C	S249C	G370C	Y373C		
7502	> 35	28,03	> 35	> 35	S249C	S249C
10000305	> 35	> 35	> 35	> 35	ДТ	ДТ
33000127	> 35	20,92	> 35	> 35	S249C	S249C
33000118	> 35	29,35	> 35	> 35	S249C	S249C
10000306	> 35	> 35	> 35	24,30	Y373C	Y373C
34000226	> 35	> 35	> 35	> 35	ДТ	ДТ

Таблиця 10 (продовження)

Ідентифікаційний № пацієнта	SNP FGFR3 — SNP-специфічна ПЛП із дидезокси-блокатором ДТ (Ct *)				FMI/NGS	Janssen R&D ver 1.0
	R248C	S249C	G370C	Y373C		
16446	> 35	28,03	> 35	> 35	S249C	S249C

* Середнє з двох Ct

FMI/NGS = методика секвенування наступного покоління, в якій ДНК використовується як матриця для ідентифікації мутацій (без 3'-блокувального олігонуклеотиду); Janssen R&D = виконували на матриці РНК (без 3'-блокувального олігонуклеотиду); SNP- специфічну ПЛП виконували на матриці РНК із 3'-блокувальним олігонуклеотидом.

Приклад 5. Валідація власного аналізу виявлення злиття генів FGFR

Створення позитивних контролів для аналізів злиття FGFR

- 5 Було створено «синтетичні міні-гени» злиття FGFR, плазміди, що кодують злиття FGFR, і стабільні клітинні лінії, які містять злиття FGFR. Коротко, були штучно сконструйовані синтетичні міні-гени шляхом зв'язування між собою низки нуклеотидів (приблизно 100 пар основ), що відповідають цільовій послідовності ДНК гена, що становить інтерес. Плазміди, які кодують злиття FGFR, отримували клонуванням кДНК, що кодує різні злиті гени FGFR, в експресійний вектор. Стабільні клітинні лінії, які містять злиття FGFR, були отримані шляхом трансфекції генів, що кодують плазміди FGFR, в нормальні епітеліальні клітини нирок щурів (клітини NRK). Стабільні клітинні лінії були вибрані з використанням антибіотика G418. Аналіз Taqman злиття FGFR проводили на загальній РНК, виділеній із цих клітинних ліній, щоб підтвердити успішне створення стабільної (-их) клітинної (-их) лінії (-ій), які експресують злиття FGFR. Стабільні клітинні лінії, які експресують злиття FGFR, використовували як позитивний контроль. У таблиці 15 наведено послідовності зондів, які використовувалися під час аналізів ПЛП у реальному часі.

Аналіз нижньої межі кількісного визначення й ефективність аналізів злиття FGFR

- 20 Для визначення нижньої межі кількісного визначення (LLOQ) і ефективності аналізів злиття гена FGFR, за допомогою TaqMan ПЛП створювали продукти злиття FGFR (як описано в прикладі 4) і підтверджували шляхом секвенування згідно з методом Сенгера (ФІГ. 2). 100 пг ДНК із позитивним злиттям змішували з нормальною кДНК людини (з підтвердженою відсутністю злиття), серійно розводили в співвідношенні 1:10 і аналізували з використанням програмного забезпечення Applied Biosystems ViiA7 версії 1.1. Стандартні криві ефективності показано на ФІГ. 6. LLOQ злиття FGFR і ефективність показано в таблиці 11.

Таблиця 11

Аналіз	LLOQ	Ефективність
FGFR3:TACC3 V1	1,0 фг	104 %
FGFR3:TACC3 V3	10,0 фг	104 %
FGFR3:інтрон TACC3	0,1 фг	103 %
FGFR3:BAIAP2L1	1,0 фг	101 %
FGFR2:AFF3	0,1 фг	106 %
FGFR2:BICC1	10,0 фг	105 %
FGFR2:CASP7	0,1 фг	109 %
FGFR2:CCDC6	1,0 фг	106 %
FGFR2:OFD1	0,1 фг	96,6 %

- 30 Після цього аналіз злиття гена FGFR підтверджували в клітинних лініях, позитивних щодо злиття генів. Експресія злиття гена FGFR: серійні розведення готували шляхом введення позитивних щодо злитого білка клітинних ліній в негативну щодо злитого білка клітинну лінію. Наприклад, готували серійні розведення 1:2 для FGFR3:TACC3v1 і FGFR3:BAIAP2L1, і вводили в 1 мільйон клітин BAF. Виділяли РНК (з використанням набору Qiagen Rneasy), після чого проводили РЧ-ПЛП, преампліфікацію кДНК і ПЛП у реальному часі TaqMan цільового злитого гена FGFR. Як показано в таблиці 12, обидва аналізи TaqMan злиття генів FGFR3:TACC3v1 і FGFR3:BAIAP2L1 були здатні виявити мішені для злиття в 31 із 1 мільйона негативних щодо злиття клітин (чутливість становить 0,003 %).

Таблиця 12

	Підрахунок клітин зі злиттям FGFR	Відсоток позитивних щодо злиття клітин порівняно з фоном	Середня Ct (n = 2) RT112 FGFR3:TACC3v1	SW780 FGFR3:BAIAP2L1 Середня Ct (n = 2)
Позитивний контроль	1,00E + 06	100 %	17,56	20,35
	1000	0,1000 %	27,95	28,61
	500	0,0500 %	29,11	28,91
	250	0,0250 %	29,62	30,14
	125	0,0125 %	30,26	31,43
	62,5	0,0063 %	31,19	31,69
LLOD	31,25	0,0031 %	32,59	32,97
	15,6	0,0016 %	34,91	> 40
	0	0,0000 %	0,00	> 40

RT112 і SW780 = комерційно доступні клітинні лінії раку сечового міхура, що містять злиття FGFR (з Американської колекції типових культур).

5 Приклад 6. Валідація власного аналізу виявлення SNP FGFR

Оцінювання мутацій FGFR3 у зразках раку сечового міхура

SNP R248C, S249C і Y373C спостерігалися приблизно у 8 %, приблизно у 61 % і приблизно у 19 % досліджених зразків раку сечового міхура, відповідно.

Приклад 7. Аналіз зразків раку

- 10 Зразки аналізували, використовуючи процедуру, описану в прикладі 4. Результати показано в таблиці 13 і на ФІГ. 7. У таблиці 13 показано поширеність злиття FGFR при різних видах раку. Злиття FGFR були виявлені у FFPE зразках різних видів раку, таких як рак сечового міхура (первинний і метастатичний), NSCLC (аденокарцинома і плоскоклітинна карцинома), рак яєчників, стравоходу (первинний і метастатичний), рак голови і шиї (H&N; первинний і метастатичний), рак ендометрію (метастатичний), рак молочної залози й передміхурової залози з використанням способу кРЧ-ПЛР. Усі протестовані на злиття FGFR зразки були негативними щодо раку передміхурової залози. Аналіз на злиття FGFR3:інтрон TACC3 був негативним у зразках раку сечового міхура (первинному), NSCLC (плоскоклітинній карциномі), раку яєчників і стравоходу (первинному), H&N (первинному й метастатичному) і молочної залози. Аналіз на злиття FGFR2:OFD1 був негативним у зразках раку сечового міхура (первинному й метастатичному), NSCLC (аденокарцинома), раку яєчників і стравоходу (первинному й метастатичному). Аналіз на злиття FGFR2:CCDC6 був негативним у зразках раку сечового міхура (первинному й метастатичному), NSCLC (аденокарцинома), раку яєчників і стравоходу (первинному) і H&N (первинному й метастатичному).

- 25 На ФІГ. 8 наведено приклад злитого гена FGFR і статусу мутації при аденокарциномі NSCLC і плоскоклітинній карциномі. У зразках аденокарциноми NSCLC з позитивним злиттям FGFR 3 із 17 зразків були позитивними щодо мутації EGFR, 3 із 17 зразків були позитивними щодо мутації KRAS і 1 із 17 зразків був позитивним щодо мутації cMET. Проте в позитивних щодо злиття FGFR зразках плоскоклітинної карциноми NSCLC мутації EGFR, KRAS або cMET не спостерігалися.

Таблиця 13

	Первинний рак сечового міхура (%)	Метастатичний рак сечового міхура (%)	Аденокарцинома NSCLC (%)	Плоскоклітинний карцинома NSCLC (%)	Рак яєчників (%)	Первинний рак стравх. (%)	Метастатичний рак стравх. (%)	Первинний рак голови й шиї (%)	Метастатичний рак голови й шиї (%)	Рак ендометриальної метаст. (%)	Рак молочної залози (%)	Рак передміхурової залози (%)
FGFR3: TACC3v1	1/22 (4,55)	5/48 (10,47)	3/89 (3,37)	2/125 (1,60)	4/94 (4,26)	2/41 (4,88)	2/42 (4,76)	1/37 (2,70)	0/40 (0,00)	5/46 (10,87)	3/112 (2,69)	0/72 (0,00)
FGFR3: TACC3v3	1/22 (4,55)	2/48 (4,20)	9/89 (13,90)	5/129 (3,38)	5/94 (5,32)	1/41 (2,44)	10/42 (23,81)	0/37 (0,00)	0/40 (0,00)	2/46 (4,35)	6/112 (5,36)	0/72 (0,00)
FGFR3: Інtron TACC3	0/22 (0,00)	0/48 (0,00)	3/89 (3,37)	0/125 (0,00)	0/94 (0,00)	0/41 (0,00)	1/42 (2,38)	0/37 (0,00)	0/40 (0,00)	2/46 (4,35)	0/112 (0,00)	0/72 (0,00)
FGFR3: BAIAP2 L1	2/17 (11,77)	19/44 (43,18)	5/89 (5,62)	3/115 (2,61)	1/94 (1,06)	0/41 (0,00)	25/42 (59,52)	2/37 (5,41)	34/40 (85,00)	22/46 (47,83)	56/112 (50,00)	0/72 (0,00)
FGFR2: BICC1	1/22 (4,55)	4/48 (8,33)	0/89 (0,00)	2/123 (1,63)	8/94 (8,51)	2/41 (4,88)	1/42 (2,40)	0/37 (0,00)	0/40 (0,00)	0/46 (0,00)	3/112 (2,70)	0/72 (0,00)
FGFR2: AFF3	1/17 (5,88)	19/44 (43,18)	1/89 (1,12)	2/111 (1,80)	2/94 (2,31)	0/41 (0,00)	8/42 (19,05)	0/37 (0,00)	0/40 (0,00)	0/46 (0,00)	10/112 (8,90)	0/72 (0,00)
FGFR2: CASP7	7/16 (43,75)	20/45 (44,44)	1/89 (1,12)	6/114 (5,26)	24/94 (25,53)	2/41 (4,88)	1/42 (2,40)	4/37 (10,81)	3/40 (7,50)	8/46 (17,40)	12/112 (10,70)	0/72 (0,00)
FGFR2: CCDC6	0/22 (0,00)	0/48 (0,00)	0/89 (0,00)	6/109 (5,50)	0/94 (0,00)	0/41 (0,00)	4/42 (9,52)	0/37 (0,00)	0/40 (0,00)	6/46 (13,04)	3/112 (2,70)	0/72 (0,00)
FGFR2: OFD1	0/17 (0,00)	0/44 (0,00)	0/89 (0,00)	1/121 (0,83)	0/94 (0,00)	0/41 (0,00)	1/42 (2,40)	0/37 (0,00)	3/40 (7,50)	3/46 (6,52)	10/112 (8,90)	0/72 (0,00)

Стрвх. = стравохід; Ендом. = ендометрій

Приклад 8. Лікування пацієнтів із прогресуючими солідними пухлинами

- Було проведено клінічне випробування, в якому пацієнти з різними солідними пухлинами, що експресують злиті гени FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR2:CCDC6 і FGFR2:BICC1, отримували лікування препаратом JNJ-42756493. На ФІГ. 9 продемонстровано приклади результатів дослідження зразків від пацієнтів, отриманих у фазі I випробування, де злиття FGFR у зразках із випробування фази I препарату JNJ-427493 (EDI10001) виявляли з використанням аналізу кРЧ-ПЛР. Усі аналізи на злиття FGFR проводили одночасно з використанням позитивних контролів (ST) і GAPDH для оцінки контролю якості РНК. А) Графічне представлення даних кРЧ-ПЛР, згенерованих для пацієнта № 1000081: позитивного тільки щодо злиття FGFR2:BICC1 (на вкладенні показані подробиці значень Ct для злиття FGFR2:BICC1, ST-позитивного контролю й GAPDH). В) Графічне представлення даних кРЧ-ПЛР, згенерованих для пацієнта № 33000158: позитивного тільки щодо злиття FGFR3:TACC3v1 (на вкладенні показані подробиці значень Ct для злиття FGFR3:TACC3v1, ST-позитивного контролю й GAPDH). С) Графічне представлення даних кРЧ-ПЛР, згенерованих для пацієнта № 34000123: позитивного тільки щодо злиття FGFR2:CCDC6 (на вкладенні показані подробиці значень Ct для злиття FGFR2:CCDC6, ST-позитивного контролю й GAPDH). D) Графічне представлення даних кРЧ-ПЛР, згенерованих для пацієнта № 340000115: позитивного тільки щодо злиттів FGFR3:TACC3v1, FGFR3:TACC#v3 і FGFR2:CCDC6 (на вкладенні показані подробиці значень Ct для злиттів FGFR, ST-позитивного контролю й GAPDH).

- На ФІГ. 10 наведено приклад дизайну випробування препарату JNJ-42756493 фази I дослідження, яке проводиться «вперше у людини» у пацієнтів із солідною прогресуючою пухлиною. Показано графічне зображення традиційного способу нарощування дози «3 + 3» для клінічного випробування фази I. Фаза нарощування дози спрямована на встановлення максимальної переносної дози (MTD) і рекомендованої для фази II дози (RPD). Групу частини 1 дослідження використовували для встановлення схеми переривчастого введення дози, тобто 7

днів введення і сім днів перерви (10 мг/кг і 12 мг/кг). Групу частини 2 дослідження використовували для встановлення біомаркерів ФД (біомаркери фармакодинаміки; перевірені маркери, які пов'язують дію лікарського засобу з мішенню й біологічною реакцією пухлини), де проводили дослідження зразків біопсії і крові. Групу частини 3 використовували як когорту для збільшення дози, ця група включала розширення із додаткових пацієнтів зі специфічними показаннями (NSCLC, SCLC, пухлини молочної залози й солідні пухлини) з різними критеріями придатності до включення в дослідження (аберації FGFR: транслокація / мутація / ампліфікації) з метою додаткової характеристики профілів токсичності JNJ493.

Оцінювання клінічної активності

Значні клінічні відповіді (RECIST) спостерігалися під час введення дози 9 мг один раз на добу (р/д), 12 мг р/д і 12 мг 7 днів введення/перерви у пацієнтів зі злитими генами FGFR. (На ФІГ. 11; представлено всі схеми введення дози).

Приклад 9. Створення клітин RK3E, стабільно трансфікованих злиттям FGFR

Клітинні лінії з надмірною експресією FGFR

Клітини RK3E (епітеліальні клітини нирок щурів) придбали в ATCC (м. Манасас, штат Вірджінія, США) і культивували в середовищі DMEM з додаванням FBS і антибіотиків (Invitrogen, м. Гранд Айленд, штат Нью-Йорк, США). Розробляли конструкти злитих генів FGFR, і клонували їх у експресійний вектор pReceiver (Genecor, м. Роквіл, штат Меріленд, США), який містив HA-мітку. Виконували трансфекцію клонів у клітини RK3E з використанням набору Amaxa Cell Line Nucleofector (Lonza, м. Базель, Швейцарія) відповідно до протоколу виробника. Стабільно трансфіковані клітини відбирали в повному середовищі з додаванням 800 мкг/мл G418 (Invitrogen). Надмірну експресію й злиття в стабільно трансфікованих клітинах підтверджували за допомогою ПЛР у реальному часі та імуноблотингу з використанням антитіла до pFGFR (ФІГ. 12). Як показано на ФІГ. 12, стабільні клітинні лінії продемонстрували експресію кіназ активного злиття FGFR, як представлено експресією фосфорилування FGFR.

Аналіз утворення колоній

Вільний ріст клітин RK3E, стабільно трансфікованих злиттям FGFR. 1 мл культурального середовища з 0,8 % агарозою з низькою температурою плавлення спочатку висівали в кожну з трьох ямок шестиямкового планшета. Після затвердіння агару в кожну ямку додавали ще 1 мл 0,4 % агару в культуральному середовищі, що містить 100 клітин. Через 14 днів колонії фіксували й забарвлювали 0,1 % кристалічним крезилфіолетовим барвником. Кількість колоній визначали мікроскопічно шляхом підрахунку вручну в ямках у трьох повторях для кожної клітинної лінії. Репрезентативний вигляд кожної клітинної лінії з надлишковою експресією злиття показано на ФІГ. 13A. Вільний ріст клітин на м'якому агарі може бути виявлений в клітинах, стабільно трансфікованих злиттям FGFR, але не в контрольному порожньому векторі. На ФІГ. 13B представлено кількісний аналіз колоній на м'якому агарі для клітин RK3E, стабільно трансфікованих злиттям FGFR, і контрольного порожнього вектора. Усі експерименти проводили у двох повторях, і результати виражали у вигляді кількості колоній/100 висіяних клітин. Усі протестовані злиття FGFR індукували вільний ріст, підкреслюючи їхню здатність до трансформації.

Цільова низхідна експресія

Клітини RK3E, стабільно трансфіковані злиттям FGFR, висівали в повне середовище для росту, інкубували в сироватці без поживних речовин протягом ночі, потім знову додавали поживні речовини у вигляді 0,5 % середовища для росту FBS. Клітини обробляли протягом 1 год 1 мкм JNJ-42756493, AZD4547 або NVP-BGJ398 за присутності лігандів. Для проведення імуноблотингу лізати цільних клітин збирали в буфері RIPA (Thermo Scientific, м. Уолтем, штат Массачусетс, США), а концентрацію зразка білка визначали з використанням аналізу білка BCA (Thermo Scientific). Перед проведенням електрофорезу в поліакриламідному гелі за присутності додецилсульфату натрію (SDS-PAGE) на 4–12 % біс-трис-гелі (Invitrogen) завантажували рівні кількості білка (30 мкг на доріжку). Білки переносили на нітроцелюлозні мембрани й зондували антитілами проти p-FGFR, загального-FGFR2, p-MAPK, загального-MAPK, p-S6, загального S6, B-актину (Cell Signaling Technology, м. Данверс, штат Массачусетс, США) і загального-FGFR3 (Santa Cruz, м. Даллас, штат Техас, США). Мембрани блокували буфером для блокування Odyssey протягом 1 год за кімнатної температури і інкубували протягом ночі за 4 °C у розчині першого антитіла, розбавленого буфером для блокування Odyssey (1:1000). Після трьох промивань у 0,1 % твін-трис-буферному сольовому розчині (TBST) мембрани зондували сироваткою з другим козячим антитілом до мишачого антигена або осячичим антитілом до кролячого антигена з міткою IR- Dye 670 або 800cw у буфері для блокування Odyssey

протягом 1 год за кімнатної температури. Після повторного мічення промивання повторювали і візуалізували мембрани з використанням сканера LiCor Odyssey scanner і аналітичного програмного забезпечення Odyssey 3.0 (LiCor, м. Лінкольн, штат Небраска, США). Ефекти JNJ-42756493 порівнювали з AZD4547 і NVP-BGJ398. Як показано на ФІГ. 14А–14Н, обробка з використанням JNJ-42756493, AZD4547 і NVP-BGJ398 (доріжки 2–4 у кожному блоті) інгібували фосфорилування FGFR і низхідної мішені *тобто* MAPK і S6.

Тестування відповіді на лікарський засіб у клітинних лініях, що надмірно експресують злиття FGFR

Клітини RK3Е, стабільно трансфіковані злиттям FGFR, висівали в 96-ямкові планшети (1000 клітин/ямка) у трьох повторях у повному середовищі для росту з додавання лігандів FGF-1 і FGF-2. Через 24 години клітини інкубували в сироватці без поживних речовин протягом ночі, потім знову додавали поживні речовини у вигляді 0,5 % середовища для росту FBS. Через 72 години після висівання, клітини обробляли різними концентраціями 18-точкових серій розведень 1:3, починаючи з 10 мкМ, JNJ493, AZD4547 (AZD) і NVP-BGJ398 (NVS). Після цього мікротитрувальні планшети інкубували протягом 72 годин і аналізували на вміст аденозинтрифосфату (АТФ; маркера метаболічно активних клітин) з використанням аналізу життєздатності клітин Cell Titer-Glo® Luminescent Cell Viability (Promega Corp., м. Медисон, штат Вісконсин, США) відповідно до інструкцій виробника, з деякими модифікаціями. Коротко, клітини залишали для досягнення рівноваги за кімнатної температури, після цього додавали суміш реагентів 1:1 Cell Titer-Glo®. Після цього клітини поміщали на 2 хвилини на орбітальний шейкер і інкубували протягом 10 хвилин за кімнатної температури для стабілізації люмінесцентного сигналу. Люмінесценцію визначали кількісно, вимірювання проводили з використанням спектрофотометра для зчитування планшетів Envision Multilabel (Perkin Elmer; м. Уолтем, штат Массачусетс, США). Значення IC50 (наведені в таблиці 14) розраховували з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism 5.0. Як показано в таблиці 14, клітини, що несуть злиття FGFR, продемонстрували чутливість до інгібітора FGFR JNJ-42756493, AZD4547 і NVP-BGJ398 *in vitro*, причому JNJ-42756493 демонструє підвищену чутливість (у діапазоні наномолярних концентрацій) порівняно з AZD4547 і NVP-BGJ398, тоді як контрольний порожній вектор не демонструє такої чутливості.

Таблиця 14

Стимульований RK3Е-трансген	Проліферація (IC50)		
	JNJ493 (нМ)	AZD (нМ)	NVS (нМ)
Вектор	7010	8011	> 10 мкМ
AFF3	0,1133	2,809	2,273
BAIA2PL1	0,3211	11,54	5,162
BICC1	0,3303	6,448	18,19
CASP7	0,4718	4,107	241,5
CCDC6	0,1894	13,36	10,72
OFD1	0,2303	7,259	15,99
TACC3-V1	0,2915	16,53	2,594
TACC3-V3	0,2706	8,664	4,092
FGFR2	> 10 мкМ	6501	> 10 мкМ
FGFR3	> 10 мкМ	5686	6344
KRAS	1621	1478	2136

AZD = AZD4547; NVS = NVP-BGJ398

Таблиця 15

Мішень	Послідовності зондів
FGFR3TACC3 V1	TCCACCGACGTAAAGG (SEQ ID NO:43)
FGFR3TACC3 V3	TCCACCGACGTGCCAG (SEQ ID NO:44)
FGFR2BICC1	CCAATGAGATCATGGAGG (SEQ ID NO:45)
FGFR3: інтрон TACC3	CCTTCTGGCCCAGGTG (SEQ ID NO:46)
FGFR3BAIAP2L1	CACCGACAATGTTATGG (SEQ ID NO:47)
FGFR2AFF3	TCACAACCAATGAGGAGAGT (SEQ ID NO:48)

Таблиця 15 (продовження)

Мішень	Послідовності зондів
FGFR2CASP7	CTGCCATCTCATTGGT (SEQ ID NO:49)
FGFR2CCDC6	AATGAGCAAGCCAGGGC (SEQ ID NO:50)
FGFR2OFD1	AAGTTGTGTCTCATTGGTT (SEQ ID NO:51)
FGFR3 R248C	CTGGAGTGCTCCCC (SEQ ID NO:52)
FGFR3 S249C	AGCGCTGCCCCGCA (SEQ ID NO:53)
FGFR3 G370C	GCGTGCAAGTGTGTAT (SEQ ID NO:54)
FGFR3 Y373	CTGCACACACACTGC (SEQ ID NO:55)

5 Фахівцям у цій галузі буде зрозуміло, що в переважних варіантах втілення цього винаходу можуть бути зроблені численні зміни й модифікації, і що такі зміни й модифікації можуть бути зроблені без відхилення від суті винаходу. Тому передбачається, що наведена нижче формула винаходу охоплює всі такі еквівалентні варіанти, які попадають у межі істинного сенсу й об'єму винаходу.

Розкриття кожного патенту, патентної заявки та публікації, процитованої або описаної в цьому документі, в повному обсязі включено в цей документ шляхом посилання.

10 Нуклеотидна послідовність злитих генів FGFR

Нуклеотидні послідовності кДНК злиття FGFR, які були сконструйовані в експресійних векторах, наведені в таблиці 16. Підкреслені послідовності відповідають FGFR3 або FGFR2, послідовності, наведені нормальним шрифтом, представляють партнерів злиття, а послідовності, наведені *курсивом*, представляють інтронні послідовності гена FGFR3.

15

FGFR3:TACC3 v1 (3271 пара основ) (SEQ ID NO:56)	>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCG TGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGG GCGAGCGGCAGAAAGTCCCAGGGCCAGAGCCCGCCAGCAGGAGCAGTT GGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGG GGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGG TGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAAT GCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGC AGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCG GGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGAC ACAGGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGC TGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGC AACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGG CGAGCACCGCATTTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTG GTCATGGAAAGCGTGGTGCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCG TGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCT GGAGCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGTGCCGGCCAAC CAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACA GTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCAGCTGGAGGTGAATGG CAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACG GCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGACA ACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCT ATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGA GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTC AGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGAC GCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCG TGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCC AACCGTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGT CCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCT GCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCTGGGCAAGC CCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGG CATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTACCGTAGCCGTGAAGATG CTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGCGACCTGGTGTCTGAGA TGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCT GGGCGCCTGCACGAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCG GCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCGGGCC TGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCAGGAGCAGCTCACCTTC AAGGACCTGGTGTCTGTGCCTACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTT GGCTCCCAGAAGTGATCCACAGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTG GTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGG ACGTGACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCC CGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTTGACCGAGTCTACACTACC AGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTG GGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTCAAGCTGCT GAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTG TACATGATCATGCGGAGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCA CTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCC ACCGACGTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGG
---	--

Таблица 16 (продовження)

	<p>TGTGAGGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACA GGTTCGAAGAGGTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAA GGAACCTTTCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAA CTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAA GCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAA GAGTCACTGAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGG AGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGC AGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCCAGGCGG AAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCA GTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCT GACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>FGFR3:TACC3 v3 (3376 пар основ) (SEQ ID NO:57)</p>	<p>>ATGGGCGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATC GTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGG GGCGAGCGGCAGAAGTCCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGT TGGTCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGG GGGTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTG GTGCCCTCGGAGCGTGTCTGTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGA ATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCAC GCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCC TCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTG GACACAGGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAG CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCG CTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTT CCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTG GAGCCTGGTCATGGAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACAC CTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTG GACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGC CGGCCAACAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCACTGCA AGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGG AGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCCTACGTTACCG TGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTT TCTCCTTGACAACGTCACCTTTGAGGACGCGGGGAGTACACCTGCCT GGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGC TGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGT ATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCCTGGTG GTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCCAGAAAGGCC TGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACA GGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACACCATGGTG CGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCT CCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCCG GCTGACCCTGGGCAAGCCCCCTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTC ATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTC ACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTG TCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACAC AAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCCTGT ACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCG GGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCG CCCGAGGAGCAGCTACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCTTACCAGG TGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGG ACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGAT CGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAG AAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCC TTGTTTGACCGAGTCTACACTACAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGT CCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATC CCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGGCCACCGCATGGAC AAGCCCGCCAACCTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCT</p>

Таблиця 16 (продовження)

	<p>GGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGG ACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACGTGCCAGGCCACC CCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGCCACCCCTGTCCACCGGACCTATA GTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAG GCGACACAGGAGGAGAACC GGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTC CACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTTGAAGAG GTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCC AAAGCTGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACA GATCTGAACTCCATGGAGAAGTCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGA GAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACT GAAGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCA GAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGTGGC AAACGAGGAGATCGCCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAGCGTT GGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCT GGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCA GGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>Інtron FGFR3:TACC3 (4463 парі основ) (SEQ ID NO:58)</p>	<p>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT GGCCGCGCCTCCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGC GAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT CTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTG GTCCCATGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCC TCGGAGCGTGTCTGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC CCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCG TACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGAT GACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGG CCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTG CCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCCAC TCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTCCGCGGCGAGCACC GCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAA AGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGCAACTACACCTGCGTCTGGAGAACA GTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCC CGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGCGCAACCAGACGGCGGTG CTGGGCAGCGACGTGGAGTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCC CCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCC CGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACC ACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGACAACGTACCTTTGAGGA CGCCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCA CTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTG ACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTC TTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGC CCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCGCTT CCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCA ACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACG CTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCT GTCTCGGGCCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCG GCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCC AAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAA GGACCTGTCGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGA AACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCC CTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCT GCGGGCGCGGCGGCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGC CGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCTTACCAG GTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGA CCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCG CAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAG ACGACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGT</p>

Таблица 16 (продовження)

	<p> <u>TGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCCTGCT</u> <u>CTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGG</u> <u>AGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCC</u> <u>AACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCATGCCGC</u> <u>GCCCTCCCAGAGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTG</u> <u>TCCTTACCGTGACGTCCACCGAC</u><i>gtgagtgctggctctggcctgggccacccgcctatgcccctccc</i> <i>cctgccgtccccggccatcctgcccccaagtgctgaggtgtggggcgggcctt</i><u>ICTGGCCAGGTGCCC</u> <u>TGGCTGACCTGGACTGCTCAAGCTCTTCCCAGAGCCCAGGAAGTTCTGAG</u> <u>AACCAAATGGTGTCTCCAGGAAAAGTGTCTGGCAGCCCTGAGCAAGCCGT</u> <u>GGAGGAAAACCTTAGTTCCTATTCTTAGACAGAAGAGTGACACCCGCCT</u> <u>CTGAGACCCTAGAAGACCCTTGCAGGACAGAGTCCCAGCACAAAGCGGA</u> <u>GACTCCGCACGGAGCCGAGGAAGAATGCAAAGCGGAGACTCCGCACGGA</u> <u>GCCGAGGAGGAATGCCGGCACGGTGGGGTCTGTGCTCCCGCAGCAGTGGC</u> <u>CACTTCGCCTCCTGGTGCAATCCCTAAGGAAGCCTGCGGAGGAGCACCCC</u> <u>TGCAGGGTCTGCCTGGCGAAGCCCTGGGCTGCCCTGCGGGTGTGGGCACC</u> <u>CCCGTGCCAGCAGATGGCACTCAGACCCTTACCTGTGCACACACCTCTGCT</u> <u>CCTGAGAGCACAGCCCCAACCAACCACCTGGTGGCTGGCAGGGCCATGAC</u> <u>CCTGAGTCCTCAGGAAGAAGTGGCTGCAGGCCAAATGGCCAGCTCCTCGA</u> <u>GGAGCGGACCTGTAAAACTAGAATTTGATGTATCTGATGGCGCCACCAGC</u> <u>AAAAGGGCACCCCCACCAAGGAGACTGGGAGAGAGGTCCGGCCTCAAGC</u> <u>CTCCCTTGAGGAAAGCAGCAGTGAGGCAGCAAAGGCCCGCAGGAGGT</u> <u>GGAGGAGGACGACGGTAGGAGCGGAGCAGGAGAGGACCCCCCATGCCA</u> <u>GCTTCTCGGGGCTCTTACCACCTCGACTGGGACAAAATGGATGACCCAAA</u> <u>CTTCATCCCGTTCGGAGGTGACACCAAGTCTGGTTGCAGTGAGGCCCAGC</u> <u>CCCCAGAAAGCCCTGAGACCAGGCTGGGCCAGCCAGCGGCTGAACAGTTG</u> <u>CATGCTGGGCCTGCCACGGAGGAGCCAGGTCCCTGTCTGAGCCAGCAGCT</u> <u>GCATTACGCTCAGCGGAGGACACGCCTGTGGTGCAGTTGGCAGCCGAGA</u> <u>CCCCAACAGCAGAGAGCAAGGAGAGAGCCTTGAACCTTGCCAGCACCTCG</u> <u>CTTCCCACAAGCTGTCCAGGCAGTGAGCCAGTGCCACCCATCAGCAGGG</u> <u>GCAGCCTGCCTTGGAGCTGAAAGAGGAGAGCTTCAGAGACCCCGCTGAGG</u> <u>TTCTAGGCACGGGCGCGGAGGTGGATTACCTGGAGCAGTTTGAACTTCC</u> <u>TCGTTTAAGGAGTCGGCCTTGAGGAAGCAGTCCTTATACCTCAAGTTCGAC</u> <u>CCCCTCCTGAGGGACAGTCCTGGTAGACCAGTGCCCGTGGCCACCGAGAC</u> <u>CAGCAGCATGCACGGTGCAAATGAGACTCCCTCAGGACGTCCGCGGGAAG</u> <u>CCAAGCTTGTGGAGTTCGATTTCTTGGGAGCACTGGACATTCTGTGCCAG</u> <u>GCCCACCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGGCCACCCCTGTCCACCGGA</u> <u>CCTATAGTGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGT</u> <u>AAAGGCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGA</u> <u>GCTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAA</u> <u>GAGGTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTTC</u> <u>CAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACA</u> <u>GATCTGAACTCCATGGAGAAGTCCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAG</u> <u>AAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGA</u> <u>AGAAGTGCGTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAG</u> <u>GTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAAC</u> <u>GAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCGGAAGCGTTGGCCC</u> <u>TCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAA</u> <u>GACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGC</u> <u>GACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</u> </p>
<p> FGFR3:BAIAP2L1 (3765 пар основ) (SEQ ID NO:59) </p>	<p> <u>>ATGGGCGCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGT</u> <u>GGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGC</u> <u>GAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGT</u> <u>CTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGGTG</u> <u>GTCCCATGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCC</u> <u>TCGGAGCGTGTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTC</u> <u>CCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCG</u> </p>

Таблиця 16 (продовження)

<p> <u>TACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGAT</u> <u>GACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGG</u> <u>CCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTG</u> <u>CCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCAACCCAC</u> <u>TCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACC</u> <u>GCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAA</u> <u>AGCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAA</u> <u>GTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCC</u> <u>CGCACCGGCCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTG</u> <u>CTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCC</u> <u>CCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCC</u> <u>CGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGTCTCAAGTCTGGATCAGTGAGATG</u> <u>GTGGAGGCCGACGTGCGCCTCCGCTGGCCAATGTGTGCGAGCGGGACGG</u> <u>GGGCGAGTACCTCTGTGAGCCACCAATTTATAGGCGTGGCCGAGAAGG</u> <u>CCTTTTGGCTGAGCGTTACAGGGCCCCGAGCAGCCGAGGAGGAGCTGGTG</u> <u>GAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGT</u> <u>GGGCTTCTTCCTGTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCT</u> <u>GCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCT</u> <u>CCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATG</u> <u>AGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGG</u> <u>CCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAAT</u> <u>GGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGCCCCTTGGGGAGGGC</u> <u>TGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCG</u> <u>GGCCGCCAAGCCTGTACCCGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCA</u> <u>CTGACAAGGACCTGTGCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATG</u> <u>ATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGG</u> <u>CGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGG</u> <u>AGTTTCTGCGGGCGCGCGGGCCCCGGGCTGGACTACTCCTTCGACACCT</u> <u>GCAAGCCGCCCCGAGGAGCAGCTACCTTCAAGGACCTGGTGCTCTGTGCC</u> <u>TACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAAGAGTGCATCCA</u> <u>CAGGGACCTGGCTGCCCCGAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGA</u> <u>AGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTAC</u> <u>AAGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGG</u> <u>CCTTGTTTGACCGAGTCTACACTACCAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGG</u> <u>TCCTGCTCTGGGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCC</u> <u>CTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAG</u> <u>CCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGCTGGCA</u> <u>TGCCGCGCCCTCCAGAGGGCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGG</u> <u>ACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCGACAATGTTATGGAACAGTTCAATC</u> <u>CTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGAAAAATTATGAGAAAGCTGTA</u> <u>AACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACGATGGAGTGGCCAAGAT</u> <u>CGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCGTGTCAACTGAACTGGGACATGTCC</u> <u>TCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTCAACGAGAGTCTTGATGAA</u> <u>AATTTTAAAAAATTCCACAAAGAGATTATCCATGAGCTGGAGAAGAAGAT</u> <u>AGAACTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAAGATACCAACAG</u> <u>AACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGAGTTGAAG</u> <u>AAGATCAGAAGGAAAAGCCAAGGAAGCCGAAACGCACTCAAATATGAAC</u> <u>ACAAAGAAATTGAGTATGTGGAGACCGTACTTCTCGTCAGAGTGAAATC</u> <u>CAGAAATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAG</u> <u>GCGCTTCTGCTTTCTGGTTGATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACCACATACA</u> <u>TTATTATCACTTACAGTCTGCAGAACTACTGAATTTCAAGCTGCCTCGGTG</u> <u>GCAGGAGACCTGTGTTGATGCCATCAAAGTGCCAGAGAAAATCATGAATA</u> <u>TGATCGAAGAAATAAAGACCCCGACCTCTACCCCGTGTCTGGAATCCT</u> <u>CAGGCTTACCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTTAGGAAAGATTACGA</u> <u>CACCTTTCTAAATGCTCACCAAAGATGCCCCCGCTCCTTCAGGCAGAGC</u> <u>ATATACCAGTCCCTTGATCGATATGTTTAATAACCCAGCCACGGCTGCC</u> <u>CCGAATTCACAAAGGGTAAATAATTCAACAGGTACTTCCGAAGATCCC</u> </p>
--

Таблиця 16 (продовження)

	AGTTTACAGCGATCAGTTTCGGTTGCAACGGGACTGAACATGATGAAG AAGCAGAAAAGTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCCAACAAG ACCTTACTCAGCTTTGCACAGGGAGATGTCATCACGCTGCTCATCCCCG AGGAGAAGGATGGCTGGCTCTATGGAGAACACGACGTGTCCAAGGCG AGGGGTTGGTTCCCGTCGTCGTACACGAAGTTGCTGGAAGAAAAATGAG ACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCACACCAAGTGAGAAG CATCAGCACCGTGAACCTTGTCTGAGAATAGCAGTGTGTATCCCCCA CCCGACTACTTGGAATGCTTGTCCATGGGGGCAGCTGCCGACAGGAGA GCAGATTCGGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAG CCCGAGACCGCGGCTCCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCCT TTTCTCAGCGGAGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAACTCCGCCCGACTG TGACGAATGATCGCTCGGCACCCATCATTCGATGA
FGFR2:BICC1 (5830 пар основ) (SEQ ID NO:60)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAAC CTTGTCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA GCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAAACTCTCAACCAGAAGTGTACG TGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAAGATGCC GCCGTGATCAGTTGGAATAAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCCAACAATAG GACAGTGTCTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAG ACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTT GGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAG GATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAAGTGAACAGTAACAACA GAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCAT GCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAA CCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCAT TATGAAAAGTGTGGTCCCCTCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGG AGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAG CGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGGACTGCCGGCAAAATGCCTC CACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATG CCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAA ATACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTG TTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAAC TTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGAT ATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAA AGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATA GGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATG AAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACA AGCTGACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAG TCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACG CCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATG AACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTG GGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGC AGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGCCCGTG AAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTG AGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAAT CTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTATAGTTGAGTAT GCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCCGG GATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTGAGGAGCAGATGACCT TCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC TTGGCTTCCAAAAATGTATTATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTGG GTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAG ATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCA GTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCA GAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGG GGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTAAGCTGCTGA AGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACGTGA

Таблиця 16 (продовження)

<p> CATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGT TCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAAT GAGATCATGGAGGAAACAAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAAACTGAA GATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCTGGAAAGA AAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCATGTCTGTCTTAGACACA AAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCACATACAGAACATTC ACATGTAATCGGCAAAAGGTGGCAACAATATTAAGGAGTGATGGAAGAA ACCGGATGCCATATCCACTTTCCAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGA AAAAAGCAACCAGGTATCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCT GCCCCGAGTTAGAATTCGGGAGCTGCTTCCTTTGGTGCTGATGTTTGAGCTA CCAATTGCTGGAATTCTTCAACCGGTTCTGATCCTAATTCCCCCTCTATTC AGCATATATCACAACCGTACAATATTTCAAGTATCATTAAACAGCGTTCCC GAATGTATGGTGCTACTGTCATAGTACGAGGGTCTCAGAATAACACTAGT GCTGTGAAGGAAGGAAGTCCATGCTGTGTTAGAACATCTTGCTGGGAGCTT AGCATCAGCTATTCTGTGAGCACACAAGTAGATATTGCAGCTCAACATC ATCTCTTTATGATGGGTGCAAAATGGGAGCAACATCAAACATATCATGCAG AGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCTGATCCCAGTAATCCACAAAAGAA ATCTACCGTCTACCTCCAGGGCACCATTGAGTCTGTCTGTCTTGCAAGGCA ATATCTCATGGGTTGTCTTCTCTTGTTGATGTTGATATGAAGGAAGA AATTGAAGTAGATCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGATG TCTTCATCAGTATTAACCAAAGCCCAAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATT GTGAAAAGTGTTGAGCGAAATGCCTTAAATATGTATGAAGCAAGGAAATG TCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGGGTTACCATAGCAACCAGTCCATCCC CAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTCCCAGCCTGGATATCTTAGCTT CAGCAGGCCTTGGAAGTCACTGGACTAGGTCTTTTGGGACCCACCACCTTAT CTCTGAACACTTCAACAACCCCAAAGTCACTCTTGAATGCTCTTAATAGCT CAGTCAGTCCCTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCCCCACATTAT GGGCACCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTTCTGCTATAC CACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAACATAATTTTGT TGCTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCTGGCT TGACTCCTGTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGCAAGGCAAAAAA ATCTCTGCTGCTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAATATGGT GCAATATCCACTTCATCACTTGGAGAAAAAGTGCTGAGTGCAAAATCACGG GGATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGTCTGAGCAGACATCTCCCAAATCAA GCCCCACTGAAGGTTGTAATGATGCTTTTGTGTAAGTAGGCATGCCTCGAA GTCCTTCCCATCTGCGGAATGCTGGTGACTTGAAACAGATGATGTGTCCCT CCAAGGTTTCTGTGCCAAAAGGCAGACAGTGGAAGTATTGCAAGGCACG AAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTGCTCTCAGACCTGAACT GAGTGCTACCGAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCTCCAGGGAGTGAGC GCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAACTCCGAAAGGGCCCA CCTTGCTCCACGGTCATCATATGTCAACATGCAGGCATTTGACTATGAACA GAAGAAGCTATTAGCCACCAAAGCTATGTTAAAGAAACCAGTGGTGACGG AGGTCAGAACGCCACAAATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAATCC ATGCCAGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAGGGCCAATCATGTGTCTTA TAAGCCACAAATGACAACCACTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTTTCACG GTCCAACAGTCGTGAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAATCTGATAACTGGA GAGACCGAAATGGAATTGGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGCTTCT ATTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAAACAAATCAACGGAACACTATCTCAG CAGTAGCAATTACATGGACTGCATTTCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCT GTAACCTAAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGACCTCCCTGAGCTCTTCAGCA AACTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAGCAACAAGAGATCGAT CTTCAGACATTCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGGAGCTGGGAAT AACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAAATGCTGCTTGCAATTTCAGAACTAA ATAAAAACCGAAGAAAGCTTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTTC CTGGAAGGTGGAGCGAGTGGAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACAT TGCTAGTGTCAGTGGCCGCTGGTAG </p>
--

Таблица 16 (продовження)

FGFR2:AFF3 (5109 пар основ) (SEQ ID NO:61)	<p>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAAC CTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA GCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGACG TGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCC GCCGTGATCAGTTGGAATAAGGATGGGGTGCACCTGGGGCCCAACAATAG GACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAG ACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTT GGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGAGATGATGAG GATGACACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAAGTGAACAACAGTAACAACA GAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCAT GCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAA CCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCAT TATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGG AGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAG CGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGACTGCCGGCAATGCCTC CACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATG CCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAA ATACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTG TTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAAC TTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGAT ATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAA AGGAGATTACAGCTTCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATA GGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATG AAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACA AGCTGACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAG TCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACG CCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATG AACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTG GGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGC AGTGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCCGTGGCCGTG AAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTC AGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAAT CTTCTTGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTAT GCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCCGG GATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCTGAGGAGCAGATGACCT TCAAGGACTTGGTGTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC TTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTG GTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGAATCGCCAGAG ATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCA GTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCA GAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGG GGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGA AGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAAGTGCACCAACGAAGTGA CATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCAGAGACCAACGT TCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAAT GAGGAGAGTAGATCTGGAGAAACCAACAGCTGTGTTGAAGAAATAATCC GGGAGATGACCTGGCTTCCACCACTTTCTGCTATTCAAGCACCTGGCAAA GTGGAACCAACCAAAATTTCCATTTCCAAATAAGGACTCTCAGCTTGATCC TCTGGACACAATAATCCAAAGAAAGGTGATGCAGAGCCAGAGAGTCCAG ACAGTGGCACATCGAATACATCAATGCTGGAAGATGACCTTAAGCTAAGC AGTGATGAAGAGGAGAATGAACAGCAGGCAGCTCAGAGACGAGCTCTCC GCGCTCTCTGACAGCGCCGTGGTCCAGCAGCCCAACTGCAGCAACCTCG GTGCCTTCCAGCAAGGGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCGGCAGCAGCA GCTCCTCCAGCGACTCAGAGAGCAGCTCCGGATCTGACTCGGAGACCGAG AGCAGCTCCAGCGAGAGTGAGGGCAGCAAGCCCCCACTTCTCCAGCCC CGAGGCTGAACCGGCATCCTCTAACAAGTGGCAGCTGGATAAATGGCTAA</p>
--	---

Таблица 16 (продовження)

	ACAAAGTTAATCCCCACAAGCCTCCTATTCTGATCCAAAATGAAAGCCAC GGGTCAGAGAGCAATCAGTACTACAACCCGGTGAAAGAGGACGTCCAGG ACTGTGGGAAAGTCCCCGACGTTTGCCAGCCAGCCTGAGAGAGAAGGAG ATCAAGAGCACTTGCAAGGAGGAGCAAAGGCCAAGGACAGCCAACAAGG CCCCTGGGAGTAAAGGCGTGAAGCAGAAGTCCCCGCCCGCGGCCGTGGCC GTGGCGGTGAGCGCAGCCGCCCCGCCACCCGCAGTGCCCTGTGCGCCCGC GGAGAACGCGCCCGCGCCTGCCCGGAGGTCCGCGGGCAAGAAGCCACC AGGCGCACCGAGAGGACCTCAGCCGGGGACGGCGCCAAGTGCCACCGGC CCGAGGAGCCCGCGGCCGCGGACGCGCTGGGGACGAGCGTGGTGGTCCC CCCGGAGCCCAACAAAACAGGCCCTGTGGCAACAACAGAGCGAGCCAC CGCAAGGAGCTGCGCTCCTCCGTGACCTGCGAGAAGCGCCGACGCGGGG GCTAAGCAGGATCGTCCCCAAATCCAAGGAGTTCATTGAGACAGAGTCTG CATCTTCATCCTCCTCCTCGGACTCCGACCTGGAGTCCGAGCAGGAGGAGT ACCCTCTGTCCAAAGCACAGACCGTGGCTGCCTCTGCCTCCTCCGGAATG ATCAGAGGCTGAAGGAGGCCGCTGCCAACGGGGGCAAGTGGTCTAGGGC CCCTGTAGGCTCCATCAACGCCAGGACCACAGTGACATCGCCAAGGAGC TGGAGGAGCAGTTCTACACACTGGTCCCCCTTTGGCCGGAACGAACTTCTCT CCCCTCTAAAGGACAGTGATGAGATCAGGTCTCTCTGGGTCAAATCGAC CTGACCCTCCTGTCCAGGATCCCAGAACACCTGCCCCAGGAGCCAGGGGT ATTGAGCGCCCCTGCCACCAAGGACTCTGAGAGCGCACCGCCAGCCACA CCTCGGACACACCTGCAGAAAAGGCTTTGCCAAAATCCAAGAGGAAACGC AAGTGTGACAACGAAGACGACTACAGGGAGATCAAGAAGTCCCAGGGAG AGAAAGACAGCTCTTCAAGACTGGCCACCTCCACCAGTAATACTTTGTCT GCAAACCACTGCAACATGAACATCAACAGTGTGGCAATACCAATAAATAA AAATGAAAAAATGCTTCGGTCGCCCATCTCACCCCTCTCTGATGCATCTAA ACACAAATACACCAGCGAGGACTTAACTTCTTCCAGCCGACCTAATGGCA ACAGTTTGTTTACTTCAGCCTCTTCCAGCAAAAAGCCTAAGGCCGACAGCC AGCTGCAGCCTCACGGCGGAGACCTCACGAAAGCAGCTCACAACAATTCT GAAAACATTCCCCTCCACAAGTCACGGCCGAGACGACGAAGCCGTGGTCT CCAGGCTCCAACGGCCACAGGGACTGCAAGAGGCAGAAACTTGTCTTC GATGATATGCCTCGCAGTGCCGATTATTTTATGCAAGAAGCTAAACGA ATGAAGCATAAAGCAGATGCAATGGTGGAAAAGTTTGGAAAGGCTTTG AACTATGCTGAAGCAGCATTGTGCTTTATCGAGTGTGGAAATGCAATG GAACAAGGCCCCATGGAATCCAAATCTCCTTATACGATGTATTTCAGAA ACAGTAGAGCTCATCAGGTATGCTATGAGACTAAAAACCCACTCAGGC CCAATGCCACACCAGAAGACAAACAACTGGCTGCATTATGTTACCGA TGCCTGGCCCTCCTGTACTGGCGGATGTTTCGACTCAAAGGGACCAC GCTGTAAAGTATTCAAAAGCACTAATCGACTATTTCAGAAGTCACTCTA AAGCCGCCCAAGCCCCATCTCCGTGGGGGGCCAGTGGAAGAGCACTG GAACCCCATCCCCATGTCTCCCAACCCCTCTCCCGCCAGCTCCGTGGG GTCTCAGGGCAGCCTCTCCAACGCCAGCGCCCTGTCCCCGTGACCATC GTCAGCATCCCACAGCGCATCCACCAGATGGCGGCCAACCACGTCAGC ATCACCACAGCATCCTGCACAGCTACGACTACTGGGAGATGGCCGAC AACCTGGCCAAGGAAAACCGAGAATTCTTCAACGACCTGGATCTGCTC ATGGGGCCGGTCACCCTGCACAGCAGCATGGAGCACCTGGTCCAGTAC TCCCAACAGGGCCTGCACTGGCTGCGGAACAGCGCCCACCTGTCATAG
FGFR2:CASP7 (3213 пар основ) (SEQ ID NO:62)	<u>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCA</u> <u>ACCTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATT</u> <u>AGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAATAACCAATCTCTCAACCAGAAGT</u> <u>GTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAA</u> <u>GATGCCGCCGTGATCAGTTGGAATAAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCCCA</u> <u>ACAATAGGACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGAGATAAAGGGCGCCA</u> <u>CGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGA</u> <u>CAGTGAACTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCC</u> <u>GGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCAGGAAGATTTTGTCAAGT</u> <u>AACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATG</u>

Таблиця 16 (продовження)

<p> GAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCT GCCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACG GGAAGGAGTTTAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAA ACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGG AAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACG TACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCTCCAAG CCGGACTGCCGGCAAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGAGACGTAGAGT TTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAA GCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTA CCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTAAACACCACGGACAAAGAGATT GAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATA CGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCCTCTGTCATGGTTG ACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCA GACTACCTGGAGATAGCCATTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCT GTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAAGA AGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTA TCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCAT GAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACG GCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGG ACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCC TGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAA TTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGT TGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTCAGAGAT GGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAATCTTCTI GGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTATGCCT CTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCCGAGGCCACCCGGGA TGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACCTT CAAGGACTTGGTGTGTCATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC TTGGCTTCCCAAAAATGTATTATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTT GGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAG AGATATCAACAATATAGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTT CCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGATATACACTC ATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCAC TTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAG CTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACCTGCACCAAC GAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTCCCAGA GACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCT CACAACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAGAGCAGGG GGTTGAGGATTCAGCAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGACCG GTCCTCGTTTGTACCGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACC ATGCGATCCATCAAGACCACCCGGGACCGAGTGCCTACATATCAGTACA ACATGAATTTTGAAGAGCTGGGCAAATGCATCATAATAAACAACAAGA ACTTTGATAAAGTGACAGGTATGGGCGTTCGAAACGGAACAGACAAAG ATGCCGAGGCGCTCTTCAAGTGCTTCCGAAGCCTGGGTTTTGACGTGAT TGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTTAAAAAA GCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCCTGCTTCGCCTGCATCCTCT TAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGTGTACAC CAATAAAGGATTTGACAGCCCACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCTT TTTAGAGAAACCCAACTCTTCTTCACTTTCAGGCTTGGCGAGGACCGAG CTTGATGATGGCATCCAGGCCGACTCGGGGCCATCAATGACACAGATG CTAATCCTCGATACAAGATCCCAGTGGAAAGCTGACTTCCTCTTCGCCTAT TCCACGGTTCAGGCTATTACTCGTGGAGGAGCCAGGAAGAGGCTCCT GGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGGAGCACGAAAAGACCT GGAAATCATGCAGATCCTCACCAGGGTGAATGACAGAGTTGCCAGGCA CTTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAAGAAGCAGATC CCCTGTGTGGTCTCCATGCTCACCAAGGAACTCTACTTCAGTCAATAG </p>

Таблиця 16 (продовження)

FGFR2:CCDC6 (3423 пар основ) (SEQ ID NO:63)	>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGGCAAC CTGTGCCCTGGCCCGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA GCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGTACG TGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCC GCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACCTGGGGCCCAACAATAG GACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAG ACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTT GGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAG GATGACACCGATGGTGCAGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAA GAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCAT GCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAA CCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCAT TATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGG AGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAG CGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGGAAGTGGCGGCAATGCCTC CACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATG CCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAA ATACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTG TTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAAC TTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGAT ATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAA AGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATA GGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATG AAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACA AGCTGACCAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAG TCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACG CCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATG AACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTG GGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGC AGTGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCCGTGGCCGTG AAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTC AGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAAT CTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTAT GCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCCGG GATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACCT TCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC TTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTG GTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAG ATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCA GTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCA GAGTGATGTCTGGTCCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGG GGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGA AGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACGTGA CATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTTCCAGAGACCAACGT TCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAAT GAGCAAGCCAGGGCTGAGCAGGAAGAAGAATTCATTAGTAACACTTTATT CAAGAAAATTCAGGCTTTCAGAGAGGAGAAAGAAACCCCTGCTGTAAATT ATGAGAAAGAAGAAGAATTCCTACTAATGAGCTCTCCAGAAAATTGATG CAGTTGCAGCATGAGAAAGCCGAAGTGAACAGCAGCTTGAACAAGAGC AGGAATTTAGGTCAACAACTGATGAAGAAAATTAATAAACTGGAGAA TGACACCATTTCTAAGCAACTTACATTAGAACAGTTGAGACGGGAGAAG ATTGACCTTGAAAATACATTGGAACAAGAACAAGAAGCACTAGTTAATC GCCTCTGAAAAGGATGGATAAGCTTGAAGCTGAAAAGCGAATCCTGC AGGAAAATTAGACCAGCCCGTCTCTGCTCCACCATCGCCTAGAGATAT CTCCATGGAGATTGATTCTCCAGAAAATATGATGCGTCACATCAGGTTT TTAAAGAATGAAGTGGAACGGCTGAAGAAGCAACTGAGAGCTGCTCAG
---	---

Таблица 16 (продовження)

	<p>TTACAGCATTTCAGAGAAAATGGCACAGTATCTGGAGGAGGAACGTCAC ATGAGAGAAGAGAACTTGAGGCTCCAGAGGAAGCTGCAGAGGGAGATG GAGAGAAGAGAAAGCCCTCTGTCGACAGCTCTCCGAGAGTGAGTCCAGC TTAGAAATGGACGACGAAAGGTATTTAATGAGATGTCTGCACAAGGAT TAAGACCTCGCACTGTGTCCAGCCCGATCCCTTACACACCTTCTCCGAGT TCAAGCAGGCCTATATCACCTGGTCTATCATATGCAAGTCACACGGTTG GTTTCACGCCACCAACTTCACTGACTAGAGCTGGAATGTCTTATTACAAT TCCCCGGGTCTTCACGTGCAGCACATGGGAACATCCCATGGTATCACAA GGCCTTCACCACGGAGAAGCAACAGTCCTGACAAATTCAAACGGCCCA CGCCGCCTCCATCTCCCAACACACAGACCCAGTCCAGCCACCTCCGCC TCCACCTCCGCCACCCATGCAGCCACGGTCCCTCAGCAGCCACCTCG CAGCCTACTCCTTCGCAACATTCGGCGCACCCCTCCTCCCAGCCTTAA</p>
<p>FGFR2:OFD1 (5229 пар основ) (SEQ ID NO:64)</p>	<p>>ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTACCATGGCAAC CTTGTCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGA GCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGTACG TGGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCC GCCGTGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCCAACAATAG GACAGTGCTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAG ACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACCT GGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGAGATGATGAG GATGACACCGATGGTGCAGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAA GAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCAT GCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAA CCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCAG GAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCAT TATGGAAAGTGTGGTCCCCTCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGG AGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAG CGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCCGACTGCCGGCAAATGCCTC CACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATG CCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGCAGTAA ATACGGGCCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCCGGTG TTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAAC TTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGAT ATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAA AGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATA GGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCTGTGCCGAATG AAGAACACAGCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACA AGCTGACCAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAG TCCAGCTCCTCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACG CCTCTCTTCAACGGCAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATG AACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTG GGCAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGC AGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTACCCGTGGCCGTG AAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAGACCTTTCTGATCTGGTGTC AGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATATCATAAAT CTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATAGTTGAGTAT GCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCCACCCGG GATGGAGTACTCCTATGACATTAAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGACCT TCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC TTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTG GTAACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAG ATATCAACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCA GTCAAGTGGATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCA GAGTGATGCTGGTCTTCGGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGG GGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCGTGAGGAACCTTTAAGCTGCTGA AGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACGTGA</p>

Таблиця 16 (продовження)

<p> <u>CATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTCCCAGAGACCAACGT</u> <u>TCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAAT</u> <u>GAGACACAACCTTCGAAACCAGCTAATTCATGAGTTGATGCACCTGTATT</u> GAGTGGAGAACTGCAGCCTCGGTCCATTTAGTAGAAGGGAGCTCCCTCT TAATAGGCGCTCTAACTCTTTAGTGGCAGATCACTTACAAAGATGTGGCT ATGAATATTCACTTTCTGTTTTCTTTCCAGAAAGTGGTTTGGCAAAAAGAAA AGGTATTTACTATGCAGGATCTATTACAACCTATTAATAATCAACCCTACTT CCAGTCTCTACAAATCACTGGTTTCAGGATCTGATAAAGAAAATCAAAAA GGTTTTCTTATGCATTTTTTAAAAGAATTGGCAGAATATCATCAAGCTAAA GAGAGTTGTAATATGGAACTCAGACAAGTTCGACATTTAACAGAGATTCT TCTGGCTGAGAAGCTTCAGCTTATTGATGATCAGTTTGCAGATGCTTACCC TCAGCGTATCAAGTTCGAATCTTTAGAAATAAAGCTAAATGAGTATAAGA GAGAAATAGAAGAGCAACTTCGGGCAGAAATGTGTCAAAAGTTGAAGTTT TTTAAAGATACCGAGATAGCAAAAATTAATAATGGAAGCAAAAAAAGT ATGAAAAGGAGTTAACCATGTTCCAGAATGATTTTGAAAAAGCTTGTCAA GCAAAATCTGAAGCTCTCGTTCTTCGGGAAAAGAGTACCCTTGAAAAGAT TCACAAGCACCAAGAGATTGAAACAAAAGAAATTTATGCTCAAAGGCAA CTTTTACTAAAAGATATGGATTTGCTAAGAGGAAGAGAAGCAGAGCTGAA GCAAAGAGTTGAAGCTTTTGAATTGAACCAGAAGCTCCAGGAAGAAAAA CATAAAAGCATAACTGAGGCACTTAGGAGACAGGAGCAGAATATAAAGA GTTTTGAGGAGACCTATGACCGAAAGCTCAAGAATGAACCTCTAAAGTAT CAACTTGAAGTGAAGGATGACTACATCATTAGAATAATCGACTGATTGA AGATGAAAGGAAGAATAAAGAAAAAGCTGTTTCAATTTGCAAGAGGAGCTC ATAGCTATTAATTCAAAAAAGGAGGAACCTCAATCAATCTGTAATCGTGT GAAAGAACTTGAGCTTGAATTAGAGTCTGTCAAAGCCCAGTCTTTGGCAA TAACAAAACAAAACCATATGCTGAATGAAAAGGTTAAAGAGATGAGTGA TTATTCATACTAAAAGAAGAGAACTGGAGCTTCTGGCACAAAATAAAT TACTTAAACAACAACCTGGAAGAGAGTAGAAATGAAAACCTGCGTCTCCTA AACCGCTAGCTCAGCCGGCTCCTGAACTTGCAGTCTTTCAGAAAGAACT ACGGAAAGCCGAAAAGGCTATAGTGGTTGAGCATGAGGAGTTCGAAAGC TGCAGGCAAGCTCTGCACAAACAACCTGCAAGACGAAATTGAGCATTCTGC ACAGCTGAAGGCCAGATTCTAGGTTACAAAGCTTCTGTAAAGAGTTTAA CTACTCAGGTTGCCGATTTAAAATTGCAACTGAAGCAAACCTCAGACAGCC CTAGAGAATGAAGTGTACTGCAATCCAAAGCAGTCTGTGATCGATCGTTC TGTCAATGGATTAATAAATGGCAATGTGGTGCCTTGCAATGGTGAGATAA GTGGGGATTTCTTGAACAATCCTTTTAAACAGGAAAACGTTCTAGCACGT ATGGTTGCATCAAGGATCACAAATTATCCAACCTGCATGGGTGGAGGGTAG TTCCCCTGATTCTGACCTTGAGTTTGTAGCCAATACTAAGGCAAGGGTCAA AGAGCTTCAGCAAGAGGGCCGAACGCTTGGAAAAGGCTTTCAGAAGTTACC ATCGGAGAGTCATTAAAAACTCTGCCAAAAGCCCACTAGCAGCAAAGAGC CCACCATCTCTGCACTTGCTGGAAGCCTTCAAAAACATTACTTCCAGTTC CCCGGAAAGACATATTTTTGGAGAGGACAGAGTTGTCTCTGAGCAGCCTC AAGTGGGCACACTTGAAGAAAGGAATGACGTCGTGGAAGCACTGACAGG CAGTGCAGCCTCGAGGCTCCGCGGGGGCACTTCCTCCAGACGCCTCTCTT CCACACCCCTTCCAAAAGCAAAAAGAAGCCTCGAAAAGTGAATGTATCT GGAAGGTCTGGGCAGATCACACATTGCTTCCCCAGTCTTGTCTGACA GAATGCCCCATACATCACCACTGAGTCTAGGCACAGCCTCTCCATCCCT CCTGTCTCCAGCCCTCCGGAGCAGAAAGTGGGTCTTTATCGAAGACAAAC TGAACCTCAAGACAAAAGTGAATTTTCAGATGTGGACAAGCTAGCTTTTA AGGATAATGAGGAGTTTGAATCATCTTTTGAATCTGCAGGGAACATGCCA AGGCAGTTGAAAATGGGCGGGCTTTCTCCTGCCGGGGATATGTCTCATGT GGACGCTGCTGCAGCTGCTGTGCCCTCTCATATCAGCACCCAAGTGTAG ATCAGAAACAAATTGAAGAACAAAAGGAAGAAGAAAAAATACGGGAAC AGCAAGTGAAGAACGAAGGCAGAGAGAAGAAAGAAGGCAGAGTAACC TACAAGAAGTTTTAGAAAGGGAACGAAGAGAACTAGAAAAACTGTATCA GGAAAGGAAGATGATTGAAGAATCACTGAAGATTAAATAAAAAAGGA ATTAGAAATGGAAAATGAATTAGAAATGAGTAATCAAGAAATAAAGAGC </p>
--

Таблиця 16 (продовження)

	AAATCTGCTCACAGTGAAAATCCTTTAGAGAAAATACATGAAAATCATCC AGCAGGAGCAAGACCAGGAGTCGGCAGATAAGAGCTCAAAAAAGATGG TCCAAGAAGGCTCCCTAGTGGACACGCTGCAATCTAGTGACAAAGTCGA AAGTTTAACAGGCTTTTCTCATGAAGAACTAGACGACTCTTGGTAA
--	---

Варіанти втілення

5 Призначенням наступного списку варіантів втілення є доповнення, а не відміна або заміна попереднього опису.

Варіант втілення 1. Спосіб ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), що включає:

10 оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність мутанта FGFR із панелі мутантних генів FGFR, де мутант FGFR являє собою злитий ген FGFR або одонуклеотидний поліморфізм FGFR, і причому вказане оцінювання включає:

ампліфікацію кДНК із парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх; і визначення наявності одного або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR у зразку, причому наявність одного або більше мутантів FGFR вказує, що пацієнт відповідає на лікування інгібітором FGFR.

15 Варіант втілення 2. Спосіб ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фібробластів (FGFR), що включає:

20 оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність одного або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR, де мутант FGFR являє собою злитий ген FGFR або одонуклеотидний поліморфізм FGFR, причому наявність одного або більше мутантів FGFR вказує на те, що пацієнт піддається лікуванню інгібітором FGFR.

25 Варіант втілення 3. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому злитий ген FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3: інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6 або FGFR2:OFD1, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 4. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому одонуклеотидний поліморфізм FGFR містить R248C, S249C, G370C або Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

30 Варіант втілення 5. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою рак сечового міхура, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

35 Варіант втілення 6. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою метастатичний рак сечового міхура, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

40 Варіант втілення 7. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою рак яєчників, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 8. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою рак голови і шиї, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

45 Варіант втілення 9. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою метастатичний рак голови і шиї, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:CASP7 або FGFR2:OFD1, або будь-яку їхню комбінацію.

50 Варіант втілення 10. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою рак стравоходу, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR2:BICC1, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 11. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою метастатичний рак стравоходу, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3: інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3,

FGFR2:CASP7, FGFR2:CCD6 або FGFR2:OFD1, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 12. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою недрібноклітинну аденокарциному легень, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3: інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 13. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою недрібноклітинну плоскоклітинну карциному легень, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 14. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою метастатичний рак ендометрію, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3: інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6 або FGFR2:OFD1, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 15. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою рак молочної залози, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3: інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCD6 або FGFR2:OFD1, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 16. Спосіб за варіантом втілення 1 або 2, в якому рак являє собою гепатоцелюлярну карциному, і панель мутантних генів FGFR містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3: інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, FGFR2:OFD1, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 17. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 2–16, в якому оцінювання включає ампліфікацію кДНК із парою праймерів, які зв'язуються з одним або більше мутантів FGFR із панелі мутантних генів FGFR і ампліфікують їх.

Варіант втілення 18. Спосіб за варіантом втілення 17, в якому кДНК являє собою преампліфіковану кДНК.

Варіант втілення 19. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів втілення, в якому мутант FGFR і пара праймерів являються собою:

FGFR3:TACC3 v1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6;

FGFR3:TACC3 v3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8;

FGFR3: інтрон TACC3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10;

FGFR3:BAIAP2L1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12;

FGFR2:BICC1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14;

FGFR2:AFF3 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16;

FGFR2:CASP7 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18;

FGFR2:CCDC6 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20;

FGFR2:OFD1 і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22;

R248C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24 або SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32;

S249C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26 або SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34;

G370C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28 або SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36;

Y373C і праймери, що мають амінокислотні послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30 або SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38;

або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 20. Спосіб за будь-яким із попередніх варіантів втілення, в якому оцінювання включає:

виділення РНК із біологічного зразка і синтез кДНК із виділеної РНК.

Варіант втілення 21. Спосіб за варіантом втілення 20, який додатково включає преампліфікацію кДНК перед стадією ампліфікації.

5 Варіант втілення 22. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1 або 3–21, в якому кДНК є преампліфікованою.

Варіант втілення 23. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1 або 3–22, в якому стадія ампліфікації включає проведення ПЛР у реальному часі.

10 Варіант втілення 24. Спосіб за варіантом втілення 23, в якому ПЛР у реальному часі виконують з одним або більше зондів, які містять SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54 і/або SEQ ID NO:55.

Варіант втілення 25. Спосіб за варіантом втілення 23 або 24, в якому ПЛР у реальному часі виконують з одним або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів, які містять SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41 і/або SEQ ID NO:42.

15 Варіант втілення 26. Спосіб за будь-яким із варіантів втілення 1 або 3–25, в якому вказана стадія визначення включає секвенування ампліфікованої кДНК.

Варіант втілення 27. Набір для ідентифікації наявності одного або більше мутантних генів FGFR у біологічному зразку, який містить:

20 пари праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію; і

інструкції для проведення аналізу виявлення одного або більше мутантних генів FGFR.

Варіант втілення 28. Набір за варіантом втілення 27, який додатково містить один або більше зондів, один або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів або обидва компонента.

Варіант втілення 29. Набір за варіантом втілення 28, в якому

30 a. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, і зонд має послідовність SEQ ID NO:43;

b. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, і зонд має послідовність SEQ ID NO:44;

35 c. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, і зонд має послідовність SEQ ID NO:46;

d. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, і зонд має послідовність SEQ ID NO:47;

e. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, і зонд має послідовність SEQ ID NO:45;

40 f. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, і зонд має послідовність SEQ ID NO:48;

g. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, і зонд має послідовність SEQ ID NO:49;

45 h. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, і зонд має послідовність SEQ ID NO:50;

i. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, і зонд має послідовність SEQ ID NO:51;

j. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, і зонд має послідовність SEQ ID NO:52;

50 k. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, і зонд має послідовність SEQ ID NO:53;

l. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, і зонд має послідовність SEQ ID NO:54;

55 m. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, і зонд має послідовність SEQ ID NO:55;

n. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, зонд має послідовність SEQ ID NO:52, і 3'-блокувальний олігонуклеотид має послідовність SEQ ID NO:39;

о. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34, зонд має послідовність SEQ ID NO:53, і 3'-блокувальний олігонуклеотид має послідовність SEQ ID NO:40;

р. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, зонд має послідовність SEQ ID NO:54, і 3'-блокувальний олігонуклеотид має послідовність SEQ ID NO:41;

5 q. пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38, зонд має послідовність SEQ ID NO:55, і 3'-блокувальний олігонуклеотид має послідовність SEQ ID NO:42; або

г. будь-яка їхня комбінація.

Варіант втілення 30. Праймер, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію.

15 Варіант втілення 31. Набір праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію.

Варіант втілення 32. Олігонуклеотидний зонд, що має послідовність за будь-якою з SEQ ID NO:43–55 або будь-якою їхньою комбінацією.

25 Варіант втілення 33. Олігонуклеотид, що має послідовність за будь-якою з SEQ ID NO:39–42 або будь-якою їхньою комбінацією.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

<120> ВИКОРИСТАННЯ ПАНЕЛЕЙ МУТАНТНИХ ГЕНІВ FGFR ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ
ІЗ РАКОВИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ, ЯКІ ПІДДАЮТЬСЯ ЛІКУВАННЮ
ІНГІБІТОРОМ FGFR

<130> 103693.000782

<140>

<141>

<150> 62/056,159

<151> 2014-09-26

<160> 73

<170> PatentIn, версія 3.5

<210> 1

<211> 268

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1

tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 60

tacacgctgg acgtgctgga gtgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg 120

gccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgc 180

gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggagggtga atggcagcaa ggtgggcccc 240

gacggcacac cctacgttac cgtgctca 268

<210> 2

<211> 378

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 2

gaccgcggca actacacctg cgtcgtggag aacaagtttg gcagcatccg gcagacgtac	60
acgctggacg tgctgggtga gggccctggg gcggcgcggg ggtgggggag gcagtggcgg	120
tggtggtgag ggaggggggtg gcccctgagc gtcattctgcc cccacagagc gctgcccgca	180
ccggcccatc ctgcaggcgg ggctgccggc caaccagacg gcggtgctgg gcagcgacgt	240
ggagttccac tgcaagggtg acagtgacgc acagccccac atccagtggc tcaagcacgt	300
ggaggtgaat ggcagcaagg tgggcccggg cggcacaccc tacgttaccg tgctcaaggt	360
gggccaccgt gtgcacgt	378

<210> 3

<211> 234

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 3

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag	60
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgtgc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	120
gtgggcttct tcctgttcat cctgggtgtg gcggtgtgta cgctctgcog cctgcgcagc	180
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccg	234

<210> 4

<211> 301

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 4

ctagagggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg	60
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag	120
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtgtg caggcatcct cagctacggg	180

gtgggcttct tcctgttcat cctgggtggtg gcggetgtga cgctctgccg cctgcgcagc 240

ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgctcaag 300

c 301

<210> 5

<211> 21

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 5

gacctggacc gtgtccttac c 21

<210> 6

<211> 21

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 6

cttccccagt tccaggttct t 21

<210> 7

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний

праймер»

<400> 7

aggacctgga ccgtgtcctt

20

<210> 8

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 8

tataggtccg gtggacaggg

20

<210> 9

<211> 15

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 9

ggccatcctg ccccc

15

<210> 10

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 10
gagcagtcса ggtcagccag 20

<210> 11
<211> 20
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 11
ctggaccgtg tccttaccgt 20

<210> 12
<211> 20
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 12
gcagcccagg attgaactgt 20

<210> 13
<211> 23
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 13
tggatcgaat tctcactctc aca 23

<210> 14
<211> 21
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 14
gccaagcaat ctgcgtatatt g 21

<210> 15
<211> 25
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 15
tggtagaaga cttggatcga attct 25

<210> 16
<211> 23
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 16

tctcccggat tattttcttca aca

23

<210> 17

<211> 23

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 17

gctcttcaat acagccctga tca

23

<210> 18

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 18

acttggatcg aattctcact ctca

24

<210> 19

<211> 23

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 19

tggatcgaat tctcactctc aca

23

<210> 20
 <211> 25
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 20
 gcaaaagcctg aattttcttg aataa

25

<210> 21
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 21
 aggggtgcatc aactcatgaa ttag

24

<210> 22
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 22
 acttgatcg aattctcact ctca

24

<210> 23

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 23

gcacccggca gacgtaca

18

<210> 24

<211> 15

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 24

ccccgcctgc aggat

15

<210> 25

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 25

gcacccggca gacgtaca

18

<210> 26
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 26
 ccccgctgc aggat

15

<210> 27
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 27
 aggagctggt ggaggctga

19

<210> 28
 <211> 19
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 28
 ccgtagctga ggatgcctg

19

<210> 29

<211> 18
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 29
 ctggtggagg ctgacgag

18

<210> 30
 <211> 16
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 30
 agccaccccc gtagct

16

<210> 31
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <221> джерело
 <223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
 праймер»

<400> 31
 gtcgtggaga acaagtttgg c

21

<210> 32
 <211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 32

gtctggttgg ccggcag

17

<210> 33

<211> 21

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 33

gtcgtggaga acaagtttgg c

21

<210> 34

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 34

gtctggttgg ccggcag

17

<210> 35

<211> 19

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 35

aggagctggt ggaggctga

19

<210> 36

<211> 19

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 36

ccgtagctga ggatgcctg

19

<210> 37

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 37

gacgagcgg gcagtg

16

<210> 38

<211> 19

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
праймер»

<400> 38

gaagaagccc accccgtag

19

<210> 39

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 39

tggagcgctc cccgcac

17

<210> 40

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 40

gacgtgctgg agrgctcc

18

<210> 41

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 41

ctgacgaggc gggcagc

17

<210> 42

<211> 23

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 42

gtgtgtatgc aggcacctc agc

23

<210> 43

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
зонд»

<400> 43

tccaccgacg taaagg

16

<210> 44

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 44

tccaccgacg tgccag

16

<210> 45

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 45

cсаатgаgаt саtgggagg

18

<210> 46

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 46

сстtсtggсс саggtg

16

<210> 47

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 47

caccgacaat gttatgg

17

<210> 48

<211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 48

tcacaacca tgaggagagt

20

<210> 49

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 49

ctgccatctc attggt

16

<210> 50

<211> 17

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний

зонд»

<400> 50

aatgagcaag ccagggc

17

<210> 51

<211> 19

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 51

aagttgtgtc tcattggtt

19

<210> 52

<211> 14

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 52

ctggagtgct cccc

14

<210> 53

<211> 13

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 53

agcgctgccc gca

13

<210> 54

<211> 15

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 54

gcgtgcagtg tgtat

15

<210> 55

<211> 15

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний зонд»

<400> 55

ctgcacacac actgc

15

<210> 56

<211> 2850

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний полінуклеотид»

<400> 56

atgggagccc ctgcctgcgc cctcgcgcctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc	60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtccccggc	120
ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttccggcagc gggatgctgt ggagctgagc	180
tgtccccgc cggggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg	240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc	300
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac	360
ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccga gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgtgccc agccgtggc	540
aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc	600
attggaggca tcaagctgcg gcacagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc	660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgctgg acgtgctgga gcgctcccc caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	780
gccaaccaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagttcc actgcaagggt gtacagtgac	840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag	960
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttagaggac cgggggagta cacctgcctg	1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag	1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	1140
gtgggcttct tcctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc	1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt cccgctcaag	1260

cgacaggtgt ccttggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc	1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct	1380
gcccacccca aatgggagct gtctcgggcc cggtcgacc tgggcaagcc ccttggggag	1440
ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcgga ttgacaagga ccgggcccgc	1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg	1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcgga aacacaaaa catcatcaac	1620
ctgctggggc cctgcacgca gggcggccc ctgtacgtgc tggaggagta cgcggccaag	1680
ggtaacctgc gggagtttct gcgggcggcg cgcccccg gcctggacta ctccctcgac	1740
acctgcaagc cgcgcgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgctctg tgcctaccag	1800
gtggcccggt gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggctgcc	1860
cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg	1920
gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg	1980
atggcgctct aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgaagt ctggctcttt	2040
ggggtcctgc tctgggagat cttcacgtcg gggggctccc cgtaccccg catccctgtg	2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggaggc caccgcatgg acaagccgc caactgcaca	2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtc tggcatgcc cgcctccca gaggcccacc	2220
ttcaagcagc tggaggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgtaaag	2280
gcgacacagg aggagaaccg ggagctgagg agcaggtgtg aggagctcca cgggaagaac	2340
ctggaactgg ggaagatcat ggacagggtc gaagagggtg tgtaccaggc catggaggaa	2400
gttcagaagc agaaggaact ttccaaagct gaaatccaga aagttctaaa agaaaaagac	2460
caactacca cagatctgaa ctccatggag aagtccttct ccgacctctt caagcgtttt	2520
gagaaacaga aagaggtgat cgagggtac cgcaagaacg aagagtcact gaagaagtgc	2580

gtggaggatt acctggcaag gatcacccag gagggccaga ggtaccaagc cctgaaggcc	2640
cacgcggagg agaagctgca gctggcaaac gaggagatcg cccagggtccg gagcaaggcc	2700
caggcggaag cgttggccct ccaggccagc ctgaggaagg agcagatgcg catccagtcg	2760
ctggagaaga cagtggagca gaagactaaa gagaacgagg agctgaccag gatctgcgac	2820
gacctcatct ccaagatgga gaagatctga	2850

<210> 57

<211> 2955

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 57

atggggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc	60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc	120
ccagagcccg gccagcagga gcagttgtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc	180
tgtccccgc ccgggggtgg tcccatggg cccactgtct gggtaagga tggcacagg	240
ctggtgcctt cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgt gaatgcctcc	300
cacgaggact ccggggccta cagctgccg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac	360
ttcagtgtgc gggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccg gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgctgcc agccgctggc	540
aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcagg agttccgagg cgagcacgcg	600

attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaaag cgtggtgccc	660
tccgaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tccctgcaggc ggggctgccg	780
gccaaaccaga cggcggtgct gggcagcgac gtggagttcc actgcaagggt gtacagtgc	840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccg	900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag	960
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg	1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgt gccagccgag	1080
gaggagctgg tggaggtga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	1140
gtgggcttct tectgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc	1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt cccgctcaag	1260
cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcctc	1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct	1380
gccgaccca aatgggagct gtctcgggcc cggtgaccc tgggcaagcc ccttggggag	1440
ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggccgcc	1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg	1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac	1620
ctgctgggcg cctgcacgca gggcggggcc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag	1680
ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cgcccccg gcttggaacta ctcttcgac	1740
acctgcaagc cggccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag	1800
gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgca tccacaggga cctggctgcc	1860
cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccg	1920

gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atgggcgctg aggccttggt tgaccgagtc tacaactcacc agagtgaagt ctgggtccttt 2040
 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tgccatgcc cgccctccca gaggccacc 2220
 ttcaagcagc tggtgaggga cctggaccgt gtccttacc tgacgtccac cgacgtgcca 2280
 ggcccacccc caggtgttcc cgcgcctggg ggcccacccc tgtccaccgg acctatagt 2340
 gacctgctcc agtacagcca gaaggacct gatgcagtgg taaaggcgac acaggaggag 2400
 aaccgggagc tgaggagcag gtgtgaggag ctccacggga agaacctgga actggggaag 2460
 atcatggaca ggttcgaaga ggttgtgtac caggccatgg aggaagtcca gaagcagaag 2520
 gaactttcca aagctgaaat ccagaaagtt ctaaaagaaa aagaccaact taccacagat 2580
 ctgaactcca tggagaagtc cttctccgac ctcttcaagc gttttgagaa acagaaagag 2640
 gtgatcgagg gctaccgcaa gaacgaagag tcaactgaaga agtgcggtga ggattacctg 2700
 gcaaggatca cccaggaggg ccagaggtac caagccctga aggccacgc ggaggagaag 2760
 ctgcagctgg caaacgagga gatcgcccag gtccggagca aggccaggc ggaagcggtg 2820
 gccctccagg ccagcctgag gaaggagcag atgcgcatcc agtcgctgga gaagacagt 2880
 gagcagaaga ctaaagagaa cgaggagctg accaggatct gcgacgacct catctccaag 2940
 atggagaaga tctga 2955

<210> 58

<211> 4462

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 58

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc	60
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcggtgggc gagcggcaga agtcccgggc	120
ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc	180
tgtccccgc cggggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg	240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc	300
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac	360
ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggccga gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc	540
aacccactc cctccatctc ctggtgaag aacggcagg agttccggc cgagcacgc	600
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc	660
tcggaccgc gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgtgg acgtgctgga gcgtccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg	780
gccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagttcc actgcaagg gtacagtgac	840
gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag	960
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg	1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag	1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg	1140

gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc	1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt cccgctcaag	1260
cgacaggtgt ccttgagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac	1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct	1380
gccgaccca aatgggagct gtctcgggcc cggtgaccc tgggcaagcc ccttggggag	1440
ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggccgcc	1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg	1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac	1620
ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggcc ctgtacgtgc tggtgagta cgcggccaag	1680
ggtaacctgc gggagtcttct gcgggcgcgg cgcccccg gcttgacta ctccttcgac	1740
acctgcaagc cggcgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtctg tgcctaccag	1800
gtggcccggt gcattggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggctgcc	1860
cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccg	1920
gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg	1980
atggcgcttg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcgt ctggtccttt	2040
ggggtcctgc tctgggagat cttcacgtg gggggctccc cgtaccccg catccctgtg	2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggaggc caccgcatgg acaagccgc caactgcaca	2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtgc tggcatgcc cgccctcca gaggccacc	2220
ttcaagcagc tggtgaggga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgtgagt	2280
gctggctctg gcttggtgcc accgcctat gccctcccc ctgcgctccc cgccatcct	2340
gcccccaga gtgctgaggt gtggggcggg ctttcttggc ccaggtgcc tggctgacct	2400

ggactgctca agctottccc agagcccagg aagttctgag aaccaaattg tgtctccagg 2460
 aaaagtgtct ggcagccctg agcaagccgt ggaggaaaac cttagtctct attccttaga 2520
 cagaagagtg acaccgcct ctgagaccct agaagaccct tgcaggacag agtoccagca 2580
 caaagcggag actccgcacg gagccgagga agaatgcaaa gcggagactc cgcacggagc 2640
 cgaggaggaa tgccggcacg gtgggggtctg tgctcccgca gcagtggcca ctctgcctcc 2700
 tgggtgcaatc cctaaggaag cctgcggagg agcaccctctg cagggctctgc ctggcgaagc 2760
 cctgggctgc cctgcgggtg tgggcacccc cgtgccagca gatggcactc agacccttac 2820
 ctgtgcacac acctctgctc ctgagagcac agccccaacc aaccacctgg tggctggcag 2880
 ggccatgacc ctgagtcctc aggaagaagt ggctgcaggc caaatggcca gctcctcgag 2940
 gagcggacct gtaaaactag aatttgatgt atctgatggc gccaccagca aaagggcacc 3000
 cccaccaagg agactgggag agaggtccgg cctcaagcct cccttgagga aagcagcagt 3060
 gaggcagcaa aaggccccgc aggaggtgga ggaggacgac ggtaggagcg gagcaggaga 3120
 ggaccccccc atgccagctt ctgggggctc ttaccacctc gactgggaca aaatggatga 3180
 cccaaacttc atcccggtcg gaggtgacac caagtctggt tgcaagtagg cccagccccc 3240
 agaaagccct gagaccaggc tgggccagcc agcggctgaa cagttgcatg ctgggcctgc 3300
 cacggaggag ccaggtccct gtctgagcca gcagctgcat tcagcctcag cggaggacac 3360
 gcctgtggtg cagttggcag ccgagacccc aacagcagag agcaaggaga gagccttgaa 3420
 ctctgccagc acctcgcttc ccacaagctg tccaggcagt gagccagtgc ccacccatca 3480
 gcaggggcag cctgccttgg agctgaaaga ggagagcttc agagaccccg ctgaggttct 3540
 aggcacgggc gcggaggtgg attacctgga gcagtttga acttcctcgt ttaaggagtc 3600
 ggccctgagg aagcagtcct tatacotcaa gtctgacccc ctctgaggg acagtcctgg 3660
 tagaccagtg cccgtggcca ccgagaccag cagcatgcac ggtgcaaattg agactccctc 3720

```

aggacgtccg cgggaagcca agcttgtgga gttcgatttc ttgggagcac tggacattcc      3780
tgtgccaggc ccacccccag gtgttcccg cctgggggc ccacctgt ccaccggacc      3840
tatagtggac ctgctccagt acagccagaa ggacctggat gcagtggtaa aggcgacaca      3900
ggaggagaac cgggagctga ggagcaggtg tgaggagctc cacgggaaga acctggaact      3960
ggggaagatc atggacaggt tcgaagaggt tgtgtaccag gccatggagg aagttcagaa      4020
gcagaaggaa ctttccaaag ctgaaatcca gaaagttcta aaagaaaaag accaacttac      4080
cacagatctg aactccatgg agaagtcctt ctccgacctc ttcaagcgtt ttgagaaaca      4140
gaaagaggtg atcgagggct accgcaagaa cgaagagtca ctgaagaagt gcgtggagga      4200
ttacctggca aggatcacc caggaggcca gaggtacca gccctgaagg cccacgcgga      4260
ggagaagctg cagctggcaa acgaggagat cgcccaggtc cggagcaagg ccagggcgga      4320
agcgttggcc ctccaggcca gcctgaggaa ggagcagatg cgcattcagt cgctggagaa      4380
gacagtggag cagaagacta aagagaacga ggagctgacc aggatctgcg acgacctcat      4440
ctccaagatg gagaagatct ga      4462

```

<210> 59

<211> 3765

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 59

```

atggggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc      60
tctcggaggt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtccccggc      120

```

ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc	180
tgccccccgc cggggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacagg	240
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc	300
cacgaggact cgggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac	360
ttcagtgtgc ggggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag	420
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttactgga cacggcccg gcggatggac	480
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc	540
aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcagg agttccgcgg cgagcaccgc	600
attggaggca tcaagctgcg gcacagcag tggagcctgg tcatgaaag cgtggtgccc	660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg	720
tacacgtgga acgtgctgga gcgtccccc caccggccca tectgcaggc ggggctgccg	780
gccaaaccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagttcc actgcaagg gtacagtgc	840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggccc	900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag tcttgatca gtgagagtgt ggaggccgac	960
gtgcgcctcc gcctggccaa tgtgtcggag cgggacgggg gcgagtaact ctgtcgagcc	1020
accaatttca taggcgtggc cgagaaggcc ttttggctga gcgttcacgg gcccgcagca	1080
gccgaggagg agctggtgga ggctgacgag gcgggcagtg tgtatgcagg cactctcagc	1140
tacgggggtg gcttcttctt gttcatcctg gtggtggcgg ctgtgacgct ctgccgcctg	1200
cgagccccc ccaagaaagg cctgggctcc cccaccgtgc acaagatctc ccgcttccc	1260
ctcaagcgac aggtgtccct ggagtccaac gcgtccatga gctccaacac accactggtg	1320
cgcatcgcaa ggctgtcttc aggggagggc cccacgctgg ccaatgtctc cgagctcgag	1380
ctgcctgccg accccaaatg ggagctgtct cgggcccggc tgaccctggg caagcccctt	1440

ggggagggct gcttcggcca ggtggtcatg gcggaggcca tcggcattga caaggaccgg	1500
gccgccaagc ctgtcaccgt agccgtgaag atgctgaaag acgatgccac tgacaaggac	1560
ctgtcggacc tgggtgtctga gatggagatg atgaagatga tcgggaaaca caaaaacatc	1620
atcaacctgc tgggcgccctg cacgcagggc gggccctgt acgtgctggt ggagtacgg	1680
gccaaaggta acctgcggga gtttctgcgg gcgcggcggc ccccgggcct ggactactcc	1740
ttcgacacct gcaagccgcc cgaggagcag ctcaccttca aggacctggt gtctgtgcc	1800
taccaggtgg cccggggcat ggagtacttg gctcccaga agtgcattca cagggacctg	1860
gctgcccgca atgtgctggt gaccgaggac aacgtgatga agatcgaga ctccgggctg	1920
gcccgggacg tgcacaacct cgactactac aagaagacga ccaacggccg gctgcccg	1980
aagtggatgg cgctgaggc cttgtttgac cgagtctaca ctaccagag tgacgtctgg	2040
tcctttgggg tcctgctctg ggagatcttc acgtggggg gctccccgta ccccggcac	2100
cctgtggagg agctcttcaa gctgctgaag gagggccacc gcatggacaa gcccgccaac	2160
tgacacacg acctgtacat gatcatgcgg gagtgtggc atgccgcgcc ctcccagagg	2220
cccaccttca agcagctggt ggaggacctg gaccgtgtcc ttaccgtgac gtccaccgac	2280
aatgttatgg aacagttcaa tcctgggctg cgaaatttaa taaacctggg gaaaaattat	2340
gagaaagctg taaacgctat gatcctggca ggaaaagcct actacgatgg agtggccaag	2400
atcgttgaga ttgccactgg gtcccccg	2460
attcaagta ccacaagaa actcaacgag agtcttgatg aaaattttaa aaaattccac	2520
aaagagatta tccatgagct ggagaagaag atagaacttg acgtgaaata tatgaacgca	2580
actctaaaaa gataccaaac agaacacaag aataaattag agtctttgga gaaatcccaa	2640
gctgagttga agaagatcag aaggaaaagc caaggaagcc gaaacgcact caaatatgaa	2700

cacaaagaaa ttgagtatgt ggagaccgtt acttctcgtc agagtgaaat ccagaaattc 2760
attgcagatg gttgcaaaga ggctctgctt gaagagaaga ggcgcttctg ctttctggtt 2820
gataagcact gtggctttgc aaaccacata cattattatc acttacagtc tgcagaacta 2880
ctgaattcca agctgcctcg gtggcaggag acctgtgttg atgcatcaa agtgccagag 2940
aaaatcatga atatgatcga agaaataaag accccagcct ctacccccgt gtctggaact 3000
cctcaggctt cacccatgat cgagagaagc aatgtggtta ggaaagatta cgacaccctt 3060
tctaaatgct caccaaagat gcccccgct ccttcaggca gagcatatac cagtcccttg 3120
atcgatatgt ttaataacct agccacggct gcccgaatt cacaaaggt aaataattca 3180
acaggtactt ccgaagatcc cagtttacag cgatcagttt cggttgcaac gggactgaac 3240
atgatgaaga agcagaaagt gaagaccatc ttccgcaca ctgcgggctc caacaagacc 3300
ttactcagct ttgcacaggg agatgtcatc acgtgtctca tccccgagga gaaggatggc 3360
tggtcttatg gagaacacga cgtgtccaag gcgaggggtt ggttcccgct gtcgtacacg 3420
aagttgctgg aagaaaatga gacagaagca gtgacogtgc ccacgccaag cccacacca 3480
gtgagaagca tcagcacctg gaacttgtct gagaatagca gtgttgatc cccccaccc 3540
gactacttgg aatgcttgct catgggggca gctgccgaca ggagagcaga ttcggccagg 3600
acgacatcca ctttaaggc cccagcgtcc aagcccgaga ccgcggctcc taacgatgcc 3660
aacgggactg caaagccgcc ttttctcagc ggagaaaacc ctttgccac tgtgaaactc 3720
cgcccgactg tgacgaatga tcgctcggca cccatcattc gatga 3765

<210> 60

<211> 4989

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 60

atggtcagct ggggtcggtt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg	60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc	120
aaatacctaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagagggtg	180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgcctgctac agttggacta aggatggggg gcacttgggg	240
cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaagggctc cagcctaga	300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc	360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg	420
gaagattttg tcagtggaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa	480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgctt ggcggcaaca ctgtcaagtt tcgctgcca	540
gcccggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag	600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt	660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaataaata cgggtccatc	720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgcccg caaatgcctc cacagtggc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt	840
tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacggggccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg	1080
ccagcgctg gaagagaaaa ggagattaca gttccccag actacctgga gatagccatt	1140

tactgcatag gggctcttctt aatcgccctgt atggtggtaa cagtcacccct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagcccg ctgtgcacaa gctgacacaa	1260
cgtatcccc tgccgagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc	1320
aacaccccg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct ccgagtatga acttcacagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggccgaagca	1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga ctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccgagg	1740
ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgacctc	1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa	1860
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg	2100
ggctcgccct acccaggat tcccgaggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac	2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg	2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt	2280
ctcactctca caaccaatga gatcatggag gaaacaaata cgcagattgc ttggccatca	2340
aaactgaaga tcggagccaa atccaagaaa gatccccata ttaaggttcc tggaaagaaa	2400
gaagatgtta aagaagccaa ggaaatgac atgtctgtct tagacacaaa aagcaatcga	2460

gtcacactga agatggatgt ttcacataca gaacattcac atgtaatcgg caaaggtggc	2520
aacaatatta aaaaagtgat ggaagaaacc ggatgccata tccactttcc agattccaac	2580
aggaataacc aagcagaaaa aagcaaccag gtatctatag cgggacaacc agcaggagta	2640
gaatctgccc gagttagaat tcgggagctg cttcctttgg tgctgatggt tgagctacca	2700
attgctggaa ttcttcaacc ggttcctgat cctaattccc cctctattca gcatatatca	2760
caaacgtaca atatttcagt atcatttaaa cagcgttccc gaatgtatgg tgctactgtc	2820
atagtacgag ggtctcagaa taacactagt gctgtgaagg aaggaactgc catgctgtta	2880
gaacatcttg ctgggagctt agcatcagct attcctgtga gcacacaact agatattgca	2940
gctcaacatc atctctttat gatgggtcga aatgggagca acatcaaaca tatcatgcag	3000
agaacagggtg ctcatatcca ctttctgat ccagtaatc cacaaaagaa atctaccgtc	3060
taoctccagg gcaccattga gtctgtctgt ctgcaaggc aatatctcat gggttgtctt	3120
cctcttgtgt tgatgtttga tatgaaggaa gaaattgaag tagatccaca attcattgcg	3180
cagttgatgg aacagcttga tgtcttcac agtattaaac caaagcccaa acagccaagc	3240
aagtctgtga ttgtgaaaag tgttgagcga aatgccttaa atatgtatga agcaaggaaa	3300
tgtctcctcg gacttgaaag cagtggggtt accatagcaa ccagtccatc ccagcatcc	3360
tgccctgccg gcctggcatg tcccagcctg gatattcttag cttcagcagg ccttggaactc	3420
actggactag gtcttttggg acccaccacc ttatctctga acacttcaac aaccccaaac	3480
tcaactctga atgctcttaa tagctcagtc agtcctttgc aaagtccaag ttctggtaca	3540
cccagcccca cattatgggc acccccactt gctaatactt caagtgccac aggtttttct	3600
gctataccac accttatgat tccatctact gcccaagcca cattaactaa tattttgttg	3660
tctggagtgc ccacctatgg gcacacagct ccactcctcc ctcctggctt gactcctgtt	3720

gatgtccata tcaacagtat gcagaccgaa ggcaaaaaaa tctctgctgc tttaaatgga	3780
catgcacagt ctccagatat aaaatatggt gcaatatcca cttcatcact tggagaaaaa	3840
gtgctgagtg caaatcacgg ggatccgtcc atccagacaa gtgggtctga gcagacatct	3900
cccaaataca gcccactga aggttgtaat gatgcttttg ttgaagtagg catgcctcga	3960
agtccttccc attctgggaa tgctggtgac ttgaaacaga tgatgtgtcc ctccaaggtt	4020
tctgtgtcca aaaggcagac agtggaacta ttgcaaggca cgaaaaactc acacttacac	4080
agcactgaca ggttgctctc agaccctgaa ctgagtgtca ccgaaagccc ttgggtgac	4140
aagaaggctc cagggagtga gcgcgtgca gagaggcag cagctgccc gcaaaactcc	4200
gaaagggccc accttgctcc acggatcatca tatgtcaaca tgcaggcatt tgactatgaa	4260
cagaagaagc tattagccac caaagctatg ttaaagaaac cagtgggtgac ggaggtcaga	4320
acgccacaaa atacctggag tggcctgggt ttttctaaat ccattgccgc tgaaactatc	4380
aaggagtga gaaggccaa tcatgtgtcc tataagccca caatgacaac cacttatgag	4440
ggctcatcca tgtcccttc acggatcaac agtcgtgac acttgggagg tggaaagcga	4500
tctgataact ggagagaccg aaatggaatt ggacctggaa gtcatagtga atttgcagct	4560
tctattggca gccctaagcg taaacaaaac aaatcaacgg aacactatct cagcagtagc	4620
aattacatgg actgcatttc ctgctgaca ggaagcaatg gctgtaactt aaatagctct	4680
ttcaaaggtt ctgaactccc tgagctcttc agcaaaactg gcctgggcaa atacacagat	4740
gttttccagc aacaagagat cgatcttcag acattctca ctctcacaga tcaggatctg	4800
aaggagctgg gaataactac ttttggtgcc aggaggaaaa tgctgcttgc aatttcagaa	4860
ctaaataaaa accgaagaaa gctttttgaa tcgccaatg cacgcacctc tttcctggaa	4920
ggtggagcga gtggaaggct accccgtcag tatcactcag acattgctag tgtcagtggc	4980
cgctggtag	4989

<210> 61

<211> 5109

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 61

atggtcagct ggggtcggtt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg	60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc	120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg	180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg	240
cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgacaga taaagggcgc cagccctaga	300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc	360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg	420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa	480
aagatggaaa agcgggtcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc	540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggtgaaaa acgggaagga gtttaagcag	600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtaga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt	660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatagaata cgggtccatc	720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt	840
tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900

tacgggccccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg	1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcctcct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacacaa	1260
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc	1320
aacaccccg tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtctcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggccgaagca	1500
gtgggaattg acaaagacaa gccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga ctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaagcc aacctccgag aatacctccg agcccgagg	1740
ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc	1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa	1860
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttcagct caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtcttcggg gtgttaatgt gggagatott cactttaggg	2100
ggctcgccct acccagggat tccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac	2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg	2220

catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt	2280
ctcactctca caaccaatga ggagagtaga tctggagaaa ccaacagctg tgttgaagaa	2340
ataatccggg agatgacctg gcttccacca ctttctgcta ttcaagcacc tggcaaagtg	2400
gaaccaacca aatttccatt tccaaataag gactctcagc ttgtatcctc tggacacaat	2460
aatccaaaga aaggtgatgc agagccagag agtccagaca gtggcacatc gaatacatca	2520
atgctggaag atgaccttaa gctaagcagt gatgaagagg agaatgaaca gcaggcagct	2580
cagagaacgg ctctccggcg tctctctgac agcgccgtgg tccagcagcc caactgcaga	2640
acctcgggtgc cttccagcaa gggcagcagc agcagcagca gcagcggcag cagcagctcc	2700
tccagcgact cagagagcag ctccggatct gactcggaga ccgagagcag ctccagcgag	2760
agtgagggca gcaagcccc ccacttctcc agccccgagg ctgaaccggc atcctctaac	2820
aagtggcagc tggataaatg gctaaacaaa gttaatcccc acaagcctcc tattctgac	2880
caaatgaaa gccacgggtc agagagcaat cagtactaca acccggtgaa agaggacgtc	2940
caggactgtg ggaaagtccc cgacgtttgc cagcccagcc tgagagagaa ggagatcaag	3000
agcacttgca aggaggagca aaggccaagg acagccaaca agggccctgg gagtaaaggc	3060
gtgaagcaga agtccccgcc cgcgccgtg gccgtggcgg tgagcgcagc cgccccgcca	3120
ccgcagtgcc cctgtgcgcc cgcgagaaac gcgcccgcgc ctgcccggag gtccgcgggc	3180
aagaagccca ccaggcgcac cgagaggacc tcagccgggg acggcgccaa ctgccaccgg	3240
cccgaggagc ccgcggccgc ggacgcgctg gggacgagcg tgggtggctcc cccggagccc	3300
acaaaaacca ggccctgtgg caacaacaga gcgagccacc gcaaggagct gcgctcctcc	3360
gtgacctgcg agaagcgccg cacgcggggg ctaagcagga tcgtccccaa atccaaggag	3420
ttcattgaga cagagtcgtc atcttcatcc tctcctcgg actccgacct ggagtcggag	3480

caggaggagt accctctgtc caaagcacag accgtggctg cctctgcctc ctccgggaat	3540
gacagaggc tgaaggaggc cgctgccaac gggggcagtg gtcctagggc ccctgtaggc	3600
tccatcaacg ccaggaccac cagtgcacac gccaaaggagc tggaggagca gttctacaca	3660
ctggccccct ttggccggaa cgaacttctc tcccctctaa aggacagtga tgagatcagg	3720
tctctctggg tcaaaatcga cctgaccctc ctgtccagga tcccagaaca cctgccccag	3780
gagccagggg tattgagcgc ccctgccacc aaggactctg agagcgacac gccagccac	3840
acctcggaca cacctgcaga aaaggctttg ccaaaatcca agaggaaacg caagtgtgac	3900
aacgaagacg actacaggga gatcaagaag tcccaggag agaaagacag ctcttcaaga	3960
ctggccacct ccaccagtaa tactttgtct gcaaaccact gcaacatgaa catcaacagt	4020
gtggcaatac caataaataa aaatgaaaaa atgcttcggt cgcccatctc acccctctct	4080
gatgcattca aacacaaata caccagcgag gacttaactt cttccagccg acctaatggc	4140
aacagtttgt ttacttcagc ctcttccagc aaaaagccta aggccgacag ccagctgcag	4200
cctcacggcg gagacctcac gaaagcagct cacaacaatt ctgaaaacat tcccctccac	4260
aagtcacggc cgcagacgaa gccgtggtct ccaggctcca acggccacag ggactgcaag	4320
aggcagaaac ttgtcttcga tgatatgcct cgcagtgccg attattttat gcaagaagct	4380
aaacgaatga agcataaagc agatgcaatg gtggaaaagt ttggaaaggc tttgaactat	4440
gctgaagcag cattgtcgtt tatcgagtgt ggaaatgcaa tggaacaagg ccccatggaa	4500
tccaaatctc cttatacgat gtattcagaa acagtagagc tcacacagga tgctatgaga	4560
ctaaaaaccc actcaggccc caatgccaca ccagaagaca aacaactggc tgcattatgt	4620
taccgatgcc tggccctcct gtactggcgg atgtttcgac tcaaaaggga ccacgctgta	4680
aagtattcaa aagcactaat cgactatttc aagaactcat ctaaagccgc ccaagcccca	4740
tctccgtggg gggccagtgg aaagagcact ggaaccccat ccccatgtc tcccaacccc	4800

tctcccgcca gctccgtggg gtctcagggc agcctctcca acgccagcgc cctgtccccg	4860
tcgaccatcg tcagcatccc acagcgcac caccagatgg cggccaacca cgtcagcatc	4920
accaacagca tcttcacacag ctacgactac tgggagatgg ccgacaacct ggccaaggaa	4980
aaccgagaat tcttcaacga cctggatctg ctcatggggc cggtcaccct gcacagcagc	5040
atggagcacc tggtcagta ctccaacag ggctgcact ggctgcggaa cagcgccac	5100
ctgtcatag	5109

<210> 62

<211> 3213

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 62

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg	60
gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc	120
aaatacctaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg	180
cgctgcctgt tgaaagatgc cggcgtgatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg	240
cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga	300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc	360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg	420
gaagattttg tcagtggaaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa	480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca	540

gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggtgaaaa acgggaagga gtttaagcag	600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt	660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc	720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt	840
tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatatcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggt gacagttctg	1080
ccagcgctg gaagagaaaa ggagattaca gttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag gggtttctt aatcgctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa	1260
cgtatcccc tcgagagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc	1320
aacacccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gaocaaaaat gggagtctcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca	1500
gtgggaattg acaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg	1740
ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc	1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa	1860

aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag cctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg	2100
ggctcgcctt acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac	2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg	2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt	2280
ctcactctca caaccaatga gatggcagat gatcagggct gtattgaaga gcaggggggt	2340
gaggattcag caaatgaaga ttcagtggat gctaagccag accggtcctc gtttgtaccg	2400
tccctcttca gtaagaagaa gaaaaatgtc accatgcgat ccatcaagac caccggggac	2460
cgagtgccta catatcagta caacatgaat tttgaaaagc tgggcaaatg catcataata	2520
aacaacaaga actttgataa agtgacaggt atgggcggtc gaaacggaac agacaaagat	2580
gccgaggcgc tcttcaagtg cttccgaagc ctgggttttg acgtgattgt ctataatgac	2640
tgctcttggt ccaagatgca agatctgctt aaaaaagctt ctgaagagga ccatacaaat	2700
gccgcctgct tcgcctgcat cctcttaagc catggagaag aaaatgtaat ttatgggaaa	2760
gatggtgtca caccaataaa ggatttgaca gccacttta ggggggatag atgcaaaacc	2820
cttttagaga aacccaaact cttcttcatt caggcttgcc gagggaccga gcttgatgat	2880
ggcatccagg ccgactcggg gcccatcaat gacacagatg ctaatcctcg atacaagatc	2940
ccagtggaag ctgacttcct cttegcctat tccacgggtc caggctatta ctctggagg	3000
agcccaggaa gaggtcctg gtttgtgcaa gccctctgct ccatcctgga ggagcacgga	3060
aaagacctgg aaatcatgca gatcctcacc agggatgaatg acagagttgc caggcacttt	3120

gagtctcagt ctgatgaccc acacttccat gagaagaagc agatccctg tgtggtctcc 3180
atgctcacca aggaactcta cttcagtcaa tag 3213

<210> 63

<211> 3423

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 63

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggtgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgac agttggacta aggatggggt gcaactgggg 240
cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cacgcctaga 300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
aagatggaaa agcgggtcca tgctgtgcct gcgccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcg tggtgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtaga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaataaata cgggtccatc 720
aatcacacgt accacotgga tggtgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggtt 840

tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gtctctcaagg ccgccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatatctcg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcaact ctgcatgggt gacagttctg	1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag gggctcttct aatcgccctgt atggtggtaa cagtcctcct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agaattcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaaa	1260
cgtatccccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc	1320
aacaccccg c tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtgggtcat ggcggaagca	1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg	1740
ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc	1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa	1860
aatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttcagct caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg	2100

ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac	2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg	2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt	2280
ctcactctca caaccaatga gcaagccagg gctgagcagg aagaagaatt cattagtaac	2340
actttattca agaaaattca ggctttgcag aaggagaaaag aaacccttgc tgtaaattat	2400
gagaaagaag aagaattcct cactaatgag ctctccagaa aattgatgca gttgcagcat	2460
gagaaagccg aactagaaca gcatcttgaa caagagcagg aatttcaggt caacaaactg	2520
atgaagaaaa ttaaaaaact ggagaatgac accatttcta agcaacttac attagaacag	2580
ttgagacggg agaagattga ccttgaaaat acattggaac aagaacaaga agcactagtt	2640
aatcgctctt ggaaaaggat ggataagctt gaagctgaaa agcgaatcct gcaggaaaaa	2700
ttagaccagc ccgtctctgc tccaccatcg cctagagata tctccatgga gattgattct	2760
ccagaaaata tgatgcgtca catcaggttt ttaaagaatg aagtggaacg gctgaagaag	2820
caactgagag ctgctcagtt acagcattca gagaaaatgg cacagtatct ggaggaggaa	2880
cgtcacatga gagaagagaa cttgaggctc cagaggaagc tgcagaggga gatggagaga	2940
agagaagccc tctgtcgaca gctctccgag agtgagtcca gcttagaaat ggacgacgaa	3000
aggtatttta atgagatgtc tgcacaagga ttaagacctc gcactgtgtc cagcccgatc	3060
ccttacacac ctctccgag ttcaagcagg cctatatcac ctggtctatc atatgcaagt	3120
cacacggttg gtttcacgcc accaacttca ctgactagag ctggaatgtc ttattacaat	3180
tcccgggtc ttacgtgca gcacatggga acatcccatg gtatcacaag gccttcacca	3240
cggagaagca acagtctga caaattcaaa cggccacgc cgctccatc tccaacaca	3300
cagaccccag tccagccacc tccgcctcca cctccgccac ccatgcagcc caggtcccc	3360
tcagcagcca cctgcagcc tactccttcg caacattcgg cgcacccctc ctcccagcct	3420

taa

3423

<210> 64

<211> 5229

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
полінуклеотид»

<400> 64

atgggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg	60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc	120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg	180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg	240
cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgacaga taaagggcgc cagccctaga	300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc	360
atgggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg	420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa	480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgccca	540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggttgaaaa acgggaagga gtttaagcag	600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt	660
gtgggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaataaata cgggtccatc	720
aatcacacgt accacctgga tgttggtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggtt	840

tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacgggccccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg cggccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggt gacagttctg	1080
ccagcgctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag gggctttctt aatgcctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa	1260
cgtatcccc tgcgagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagtcctc catgaactcc	1320
aacacccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380
gcaggggtct cggagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtctcc aagagataag	1440
ctgacactgg gcaagccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggccgaagca	1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa	1560
gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg	1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tgggcctctc	1680
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccgagg	1740
ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgacctc	1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa	1860
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg	1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc	1980
accaatgggc ggcttcagtc caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac	2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg	2100
ggctcgcct acccagggat tcccgaggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac	2160

agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg	2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt	2280
ctcactctca caaccaatga gacacaactt cgaaaccagc taattcatga gttgatgcac	2340
cctgtattga gtggagaact gcagcctcgg tccatttcag tagaaggag ctccctctta	2400
ataggcgcct ctaactcttt agtggcagat cacttacaaa gatgtggcta tgaatattca	2460
ctttctgttt tctttccaga aagtggtttg gcaaaagaaa aggtatttac tatgcaggat	2520
ctattacaac tcattaaaat caaccctact tccagtctct acaaatcact ggtttcagga	2580
tctgataaag aaaatcaaaa aggttttctt atgcattttt taaaagaatt ggcagaatat	2640
catcaagcta aagagagttg taatatggaa actcagacaa gttcgacatt taacagagat	2700
tctctggctg agaagcttca gcttattgat gatcagtttg cagatgctta ccctcagcgt	2760
atcaagttcg aatctttaga aataaagcta aatgagtata agagagaaat agaagagcaa	2820
cttcgggcag aaatgtgtca aaagttgaag ttttttaaag ataccgagat agcaaaaatt	2880
aaaatggaag caaaaaaaaa gtatgaaaag gagttaacca tgttcagaa tgattttgaa	2940
aaagcttgtc aagcaaaatc tgaagctctc gttcttcggg aaaagagtac ccttgaaaga	3000
attcacaagc accaagagat tgaaacaaaa gaaatttatg ctcaaaggca acttttacta	3060
aaagatatgg atttgctaag aggaagagaa gcagagctga agcaaagagt tgaagctttt	3120
gaattgaacc agaagctcca ggaagaaaa cataaaagca taactgaggc acttaggaga	3180
caggagcaga atataaagag ttttgaggag acctatgacc gaaagctcaa gaatgaactt	3240
ctaaagtatc aacttgaact gaaggatgac tacatcatta gaactaatcg actgattgaa	3300
gatgaaagga agaataaaga aaaagctgtt catttgcaag aggagctcat agctattaat	3360
tcaaaaaagg aggaactcaa tcaatctgta aatcgtgtga aagaacttga gcttgaatta	3420

gagtctgtca aagcccagtc ttgggaata aaaaaacaaa accatatgct gaatgaaaag	3480
gttaaagaga tgagtgatta ttcactacta aaagaagaga aactggagct tctggcacia	3540
aataaattac ttaaacaaca actggaagag agtagaaatg aaaacctgcg tctcctaaac	3600
cgcctagctc agccggctcc tgaacttgca gtctttcaga aagaactacg gaaagccgaa	3660
aaggctatag tggttgagca tgaggagtcc gaaagctgca ggcaagctct gcacaaacaa	3720
ctgcaagacg aaattgagca ttctgcacag ctgaaggccc agattctagg ttacaaagct	3780
tctgtaaaga gtttaactac tcaggttgcc gatttaaaat tgcaactgaa gcaaactcag	3840
acagccctag agaatgaagt gtactgcaat ccaaagcagt ctgtgatcga tcgttctgtc	3900
aatggattaa taaatggcaa tgtggtgcct tgcaatgggtg agataagtgg ggatttcttg	3960
aacaatcctt taaacagga aaacgttcta gcacgtatgg ttgcatcaag gatcacaaat	4020
tatccaactg catgggtgga gggtagttcc cctgattctg accttgagtt tgtagccaat	4080
actaaggcaa gggtaaaga gcttcagcaa gaggccgaac gcttggaana ggctttcaga	4140
agttaccatc ggagagtcac taaaaactct gccaaaagcc cactagcagc aaagagccca	4200
ccatctctgc acttgctgga agccttcaaa aacattactt ccagttcccc ggaaagacat	4260
atTTTTggag aggacagagt tgtctctgag cagcctcaag tgggcacact tgaagaaagg	4320
aatgacgtcg tggaagcact gacaggcagt gcagcctcga ggctccgcgg gggcacttcc	4380
tccagacgcc tctcttccac accccttcca aaagcaaaaa gaagcctcga aagtgaatg	4440
tatctggaag gtctgggcag atcacacatt gcttccccca gtccttgctc tgacagaatg	4500
cccetaccat caccactga gtctaggcac agcctctcca tccctcctgt ctccagccct	4560
ccggagcaga aagtgggtct ttatcgaaga caaactgaac ttcaagacaa aagtgaattt	4620
tcagatgtgg acaagctagc ttttaaggat aatgaggagt ttgaatcatc ttttgaatct	4680
gcagggaaca tgccaaggca gttggaaatg ggcgggcttt ctctgccgg ggatatgtct	4740

catgtggacg ctgctgcagc tgctgtgcc ctctcatatc agcacccaag tgtagatcag	4800
aaacaaattg aagaacaaaa ggaagaagaa aaaatacggg aacagcaagt gaaagaacga	4860
aggcagagag aagaaagaag gcagagtaac ctacaagaag ttttagaaaag ggaacgaaga	4920
gaactagaaa aactgtatca ggaaaggaag atgattgaag aatcactgaa gattaaaata	4980
aaaaaggaat tagaaatgga aaatgaatta gaaatgagta atcaagaaat aaaagacaaa	5040
tctgctcaca gtgaaaatcc tttagagaaa tacatgaaaa tcatccagca ggagcaagac	5100
caggagtcgg cagataagag ctcaaaaaag atgggtccaag aaggctccct agtggacacg	5160
ctgcaatcta gtgacaaaagt cgaaagttaa acaggctttt ctcatgaaga actagacgac	5220
tcttggttaa	5229

<210> 65

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 65

tccaccgacg taaaggcg

18

<210> 66

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 66
taccgtgacg tccaccga 18

<210> 67
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 67
gccttctggc ccaggtgc 18

<210> 68
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 68
tccaccgaca atgttatg 18

<210> 69
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 69
accaatgagg agagtaga 18

<210> 70
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 70
accaatgaga tcatggag 18

<210> 71
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 71
accaatgaga tggcag 16

<210> 72
<211> 18
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

<400> 72

accaatgagc aagccagg

18

<210> 73

<211> 18

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «опис штучної послідовності: синтетичний
олігонуклеотид»

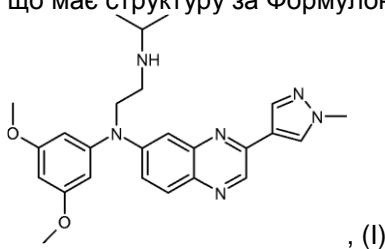
<400> 73

accaatgaga cacaactt

18

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фіброblastів (FGFR), де інгібітор FGFR містить сполуку, що має структуру за Формулою (I)



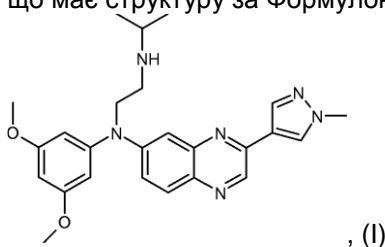
її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, і де спосіб включає:

- 10 оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність мутанта FGFR, який містить FGFR однонуклеотидний поліморфізм FGFR3 S249C, і причому вказане оцінювання включає:

ампліфікацію кДНК із парою праймерів, які ампліфікують мутант FGFR; і

15 визначення наявності мутанта FGFR у зразку, причому наявність мутанта FGFR вказує, що пацієнт відповідає на лікування інгібітором FGFR.

2. Спосіб ідентифікації пацієнта з раковим захворюванням, який піддається лікуванню інгібітором рецептора фактора росту фіброblastів (FGFR), де інгібітор FGFR містить сполуку, що має структуру за Формулою (I)



її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, і де спосіб включає:

- 20 оцінювання біологічного зразка, отриманого від пацієнта, на наявність мутанта FGFR, який містить FGFR однонуклеотидний поліморфізм FGFR3 S249C, причому наявність мутанта FGFR вказує на те, що пацієнт піддається лікуванню інгібітором FGFR.

- 25 3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що мутант FGFR додатково містить злитий ген FGFR, який містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6 або FGFR2:OFD1, або будь-яку їхню комбінацію.

4. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що FGFR однонуклеотидний поліморфізм містить R248C, G370C або Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
5. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак сечового міхура, і панель мутантних генів FGFR додатково містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
6. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою метастатичний рак сечового міхура, і мутант FGFR додатково містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
7. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак яєчників, і мутант FGFR додатково містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
8. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак голови і шиї, і мутант FGFR додатково містить FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
9. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою рак стравоходу, і мутант FGFR додатково містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR2:BICC1, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
10. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою недрібноклітинну аденокарциному легень, і мутант FGFR додатково містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
11. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою недрібноклітинну плоскоклітинну карциному легень, і мутант FGFR додатково містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
12. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що рак являє собою гепатоцелюлярну карциному, і мутант FGFR додатково містить FGFR3:TACC3 v1, FGFR3:TACC3 v3, FGFR3:інтрон TACC3, FGFR3:BAIAP2L1, FGFR2:BICC1, FGFR2:AFF3, FGFR2:CASP7, FGFR2:CCDC6, FGFR2:OFD1, FGFR3 R248C, FGFR3 G370C або FGFR3 Y373C, або будь-яку їхню комбінацію.
13. Спосіб за будь-яким із пп. 2-12, який **відрізняється** тим, що оцінювання включає ампліфікацію кДНК із парою праймерів, які ампліфікують мутант FGFR.
14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що кДНК являє собою преампліфіковану кДНК.
15. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що мутант FGFR і пара праймерів являють собою S249C і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34 або їхню комбінацію, і необов'язково:
FGFR3:TACC3 v1 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6;
FGFR3:TACC3 v3 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8;
FGFR3:інтрон TACC3 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10;
FGFR3:BAIAP2L1 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12;
FGFR2:BICC1 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14;
FGFR2:AFF3 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16;
FGFR2:CASP7 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18;
FGFR2:CCDC6 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20;
FGFR2:OFD1 і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22;
R248C і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24 або SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32;
G370C і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28 або SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36;
Y373C і праймери, що мають послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30 або SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38;
або будь-яку їхню комбінацію.
16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що оцінювання включає: виділення РНК із біологічного зразка і синтез кДНК із виділеної РНК.
17. Спосіб за п. 16, який додатково включає преампліфікацію кДНК перед стадією ампліфікації.
18. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 3-17, який **відрізняється** тим, що кДНК є преампліфікованою.
19. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 3-18, який **відрізняється** тим, що стадія ампліфікації включає проведення ПЛР у реальному часі.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що ПЛР у реальному часі виконують із зондом, який містить SEQ ID NO:53 і необов'язково у комбінації з одним або більше зондів, які містять SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:54 і/або SEQ ID NO:55.
- 5 21. Спосіб за п. 19 або 20, який **відрізняється** тим, що ПЛР у реальному часі виконують з одним або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів, які містять SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:41 і/або SEQ ID NO:42.
22. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 3-21, який **відрізняється** тим, що вказана стадія визначення включає секвенування ампліфікованої кДНК.
- 10 23. Набір для ідентифікації наявності одного або більше мутантних генів FGFR у біологічному зразку, який містить:
одну або декілька пар праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34 або обидва компоненти і необов'язково у комбінації з однією або декількома парами праймерів, що мають послідовності:
- 15 SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію; і
- 20 інструкції для проведення аналізу виявлення одного або більше мутантних генів FGFR.
24. Набір за п. 23, який додатково містить один або більше зондів, один або більше 3'-блокувальних олігонуклеотидів або обидва компоненти.
25. Набір за п. 24, який **відрізняється** тим, що:
- 25 а) пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, і зонд має послідовність SEQ ID NO:53;
б) пара праймерів має послідовності SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34, і зонд має послідовність SEQ ID NO:53; або
с) обидва компоненти, і
- 30 необов'язково у комбінації з:
д) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:43;
е) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:44;
- 35 ф) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:46;
г) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:47;
h) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:45;
- 40 і) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:48;
j) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:49;
- 45 к) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:50;
l) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:51;
m) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:52;
- 50 n) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:54;
о) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, і зондом, що має послідовність SEQ ID NO:55;
- 55 р) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, зондом, що має послідовність SEQ ID NO:52, і 3'-блокувальним олігонуклеотидом, що має послідовність SEQ ID NO:39;
q) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, зондом, що має послідовність SEQ ID NO:54, і 3'-блокувальним олігонуклеотидом, що має послідовність SEQ ID NO:41;
- 60

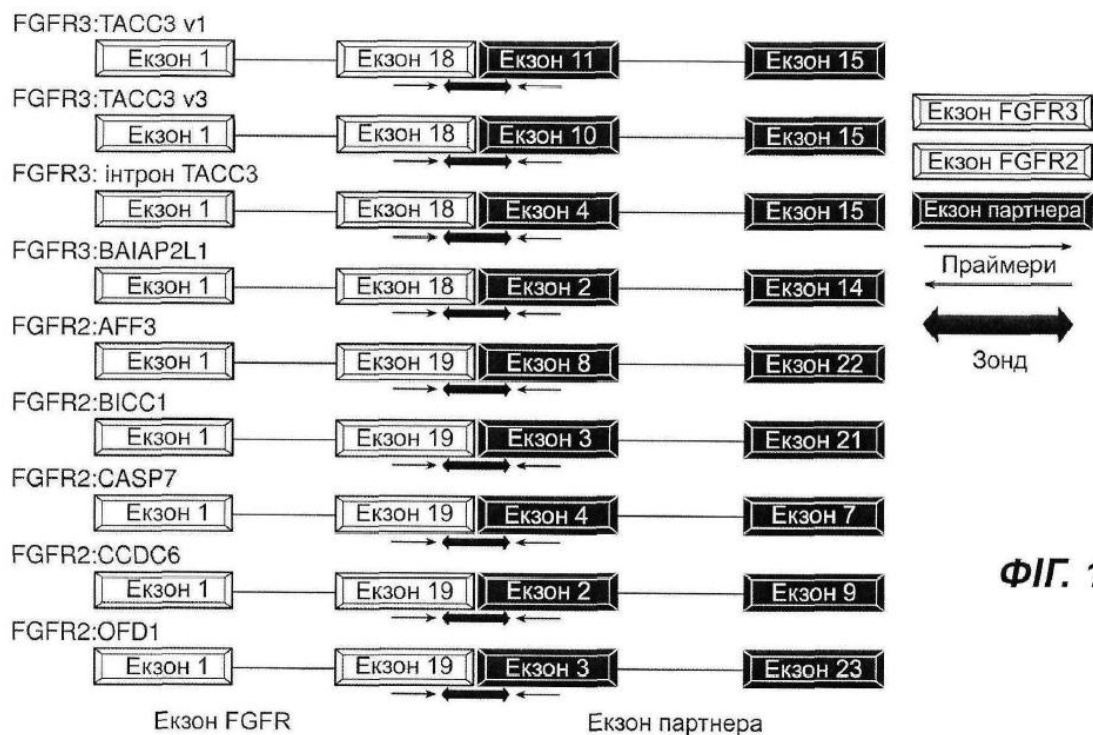
г) парою праймерів, що має послідовності SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38, зондом, що має послідовність SEQ ID NO:55, і 3'-блокувальним олігонуклеотидом, що має послідовність SEQ ID NO:42; або

с) будь-яку їхню комбінацію.

5 26. Праймер, що має послідовність SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34 або будь-яку їхню комбінацію і необов'язково у комбінації з праймером, що має послідовність: SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію.

15 27. Набір праймерів, що мають послідовності SEQ ID NO:25 і SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:33 і SEQ ID NO:34 або обидва компоненти і необов'язково у комбінації з набором праймерів, що має послідовність: SEQ ID NO:5 і SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 і SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9 і SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11 і SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13 і SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15 і SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17 і SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19 і SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 і SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23 і SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:27 і SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29 і SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31 і SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:35 і SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37 і SEQ ID NO:38 або будь-яку їхню комбінацію.

20 28. Олігонуклеотидний зонд, що має послідовність SEQ ID NO:53 і необов'язково у комбінації з олігонуклеотидним зондом, що має послідовність за будь-якою з SEQ ID NO:43-52, 54 і 55 або будь-якою їхньою комбінацією.

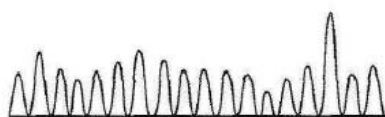


ФІГ. 1

ФІГ. 2А

FGFR3:TACC3 V1
Зразок CNT14Y3

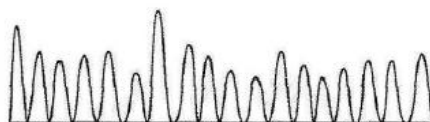
205-002 r1 R B01 1 фрагмент основ W35-38
TCCACCGACGTAAAGGCG
TCCACCGACGTAAAGGCG



ФІГ. 2В

FGFR3:TACC3 V3
Зразок CNT0RET

TACCGTGACGTCCACCGA
TACCGTGACGTCCACCGA



ФІГ. 2С

FGFR3: інтрон TACC3
Зразок RT4

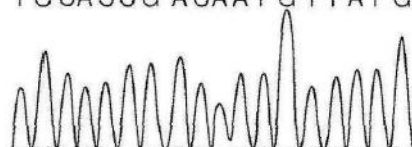
GCC T T C T G G C C C A G G T G C
GCC T T C T G G C C C A G G T G C



ФІГ. 2D

FGFR3:BAIAP2L1
Зразок CNTORFE

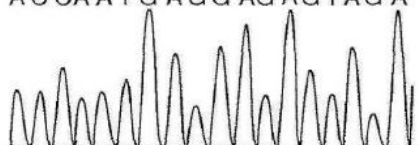
TCCACCGACAATGTTATG
TCCACCGACAATGTTATG



ФІГ. 2Е

FGFR2:AFF3
Зразок CNT14QE

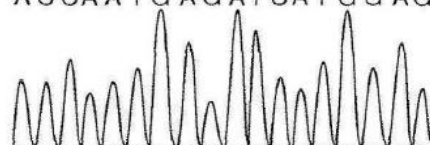
ACCAATGAGGAGAGTAGA
ACCAATGAGGAGAGTAGA



ФІГ. 2F

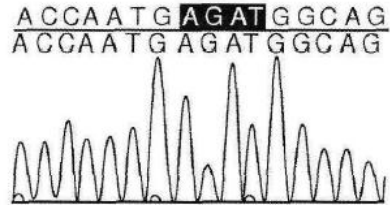
FGFR2:BICC1
Зразок CNT0RLV

ACCAATGAGATCATGGAG
ACCAATGAGATCATGGAG



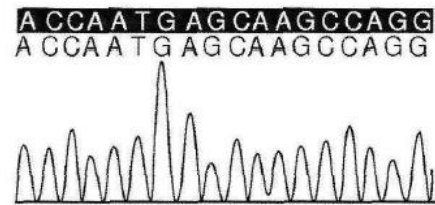
ФІГ. 2G

FGFR2:CASP7
Зразок CNT06FT



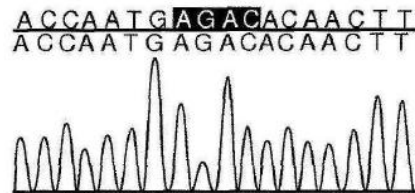
ФІГ. 2H

FGFR2:CCDC6
Зразок CNT06FT

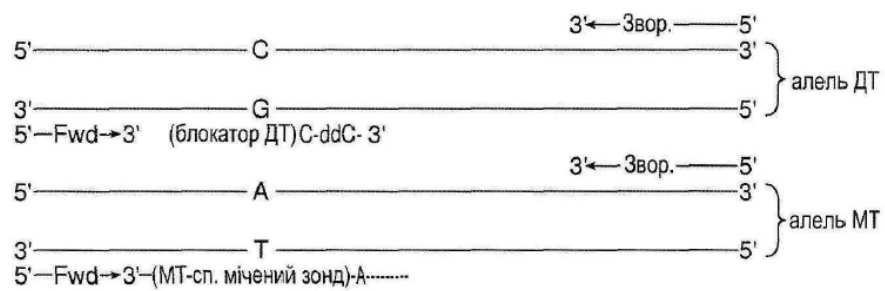


ФІГ. 2I

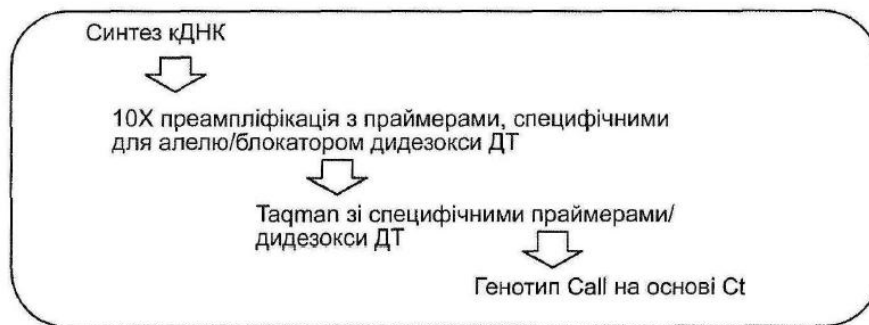
FGFR2:OFD1
Зразок Lu1656



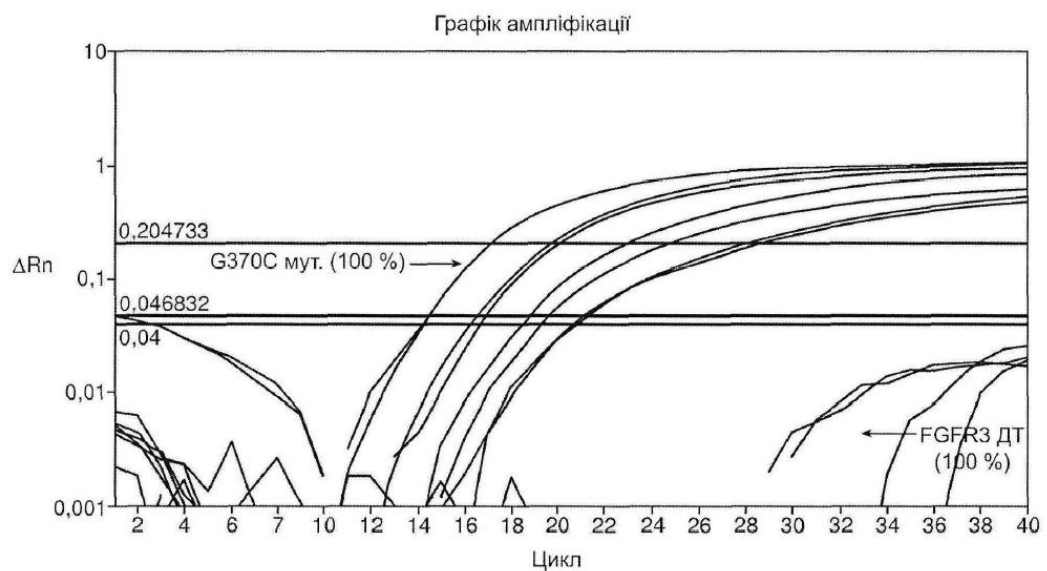
ФІГ. 3



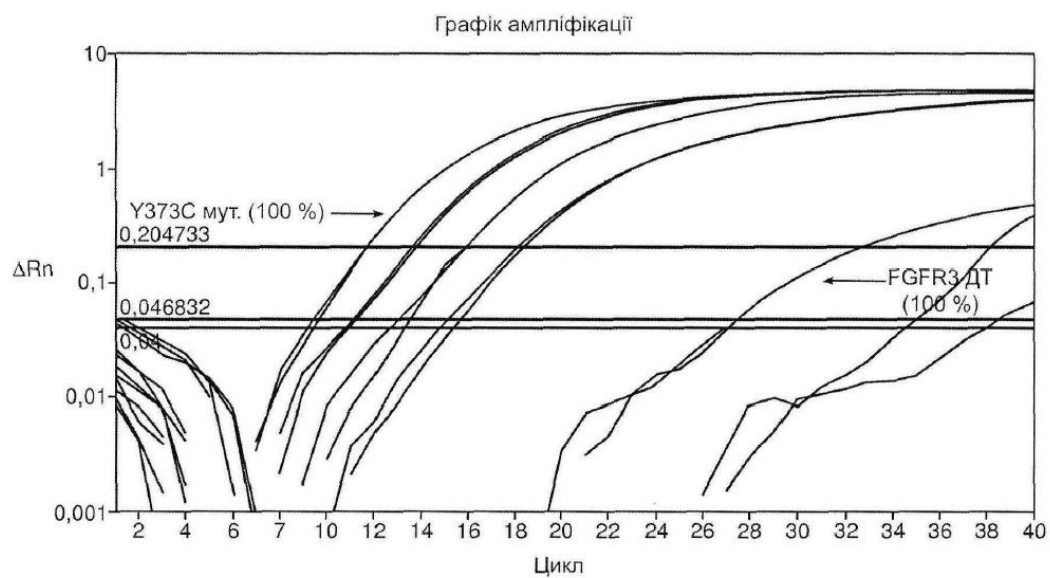
ФІГ. 4



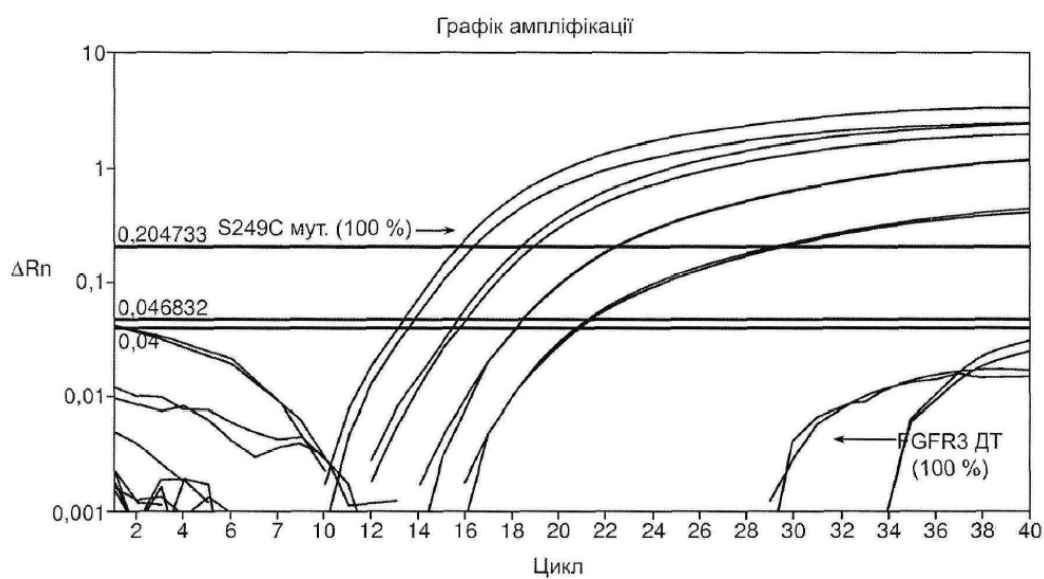
ФІГ. 5A



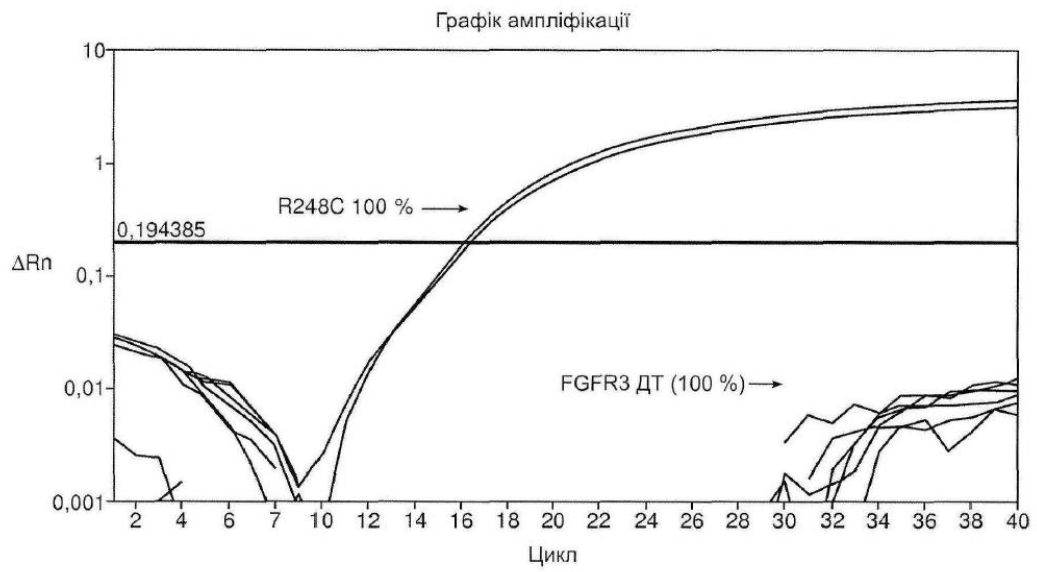
ФІГ. 5В



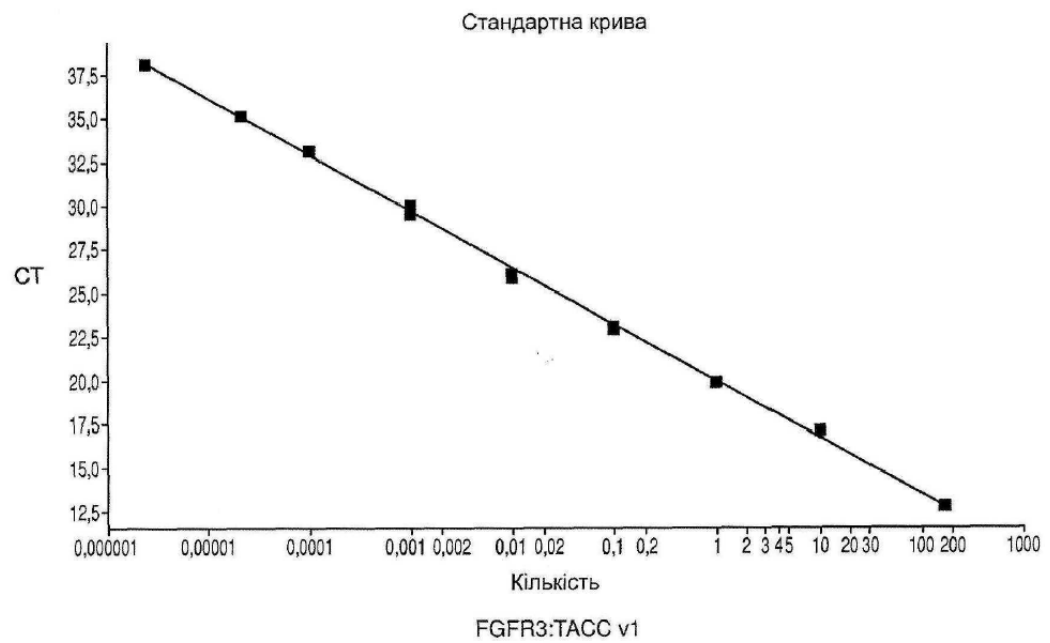
ФІГ. 5С



ФІГ. 5D

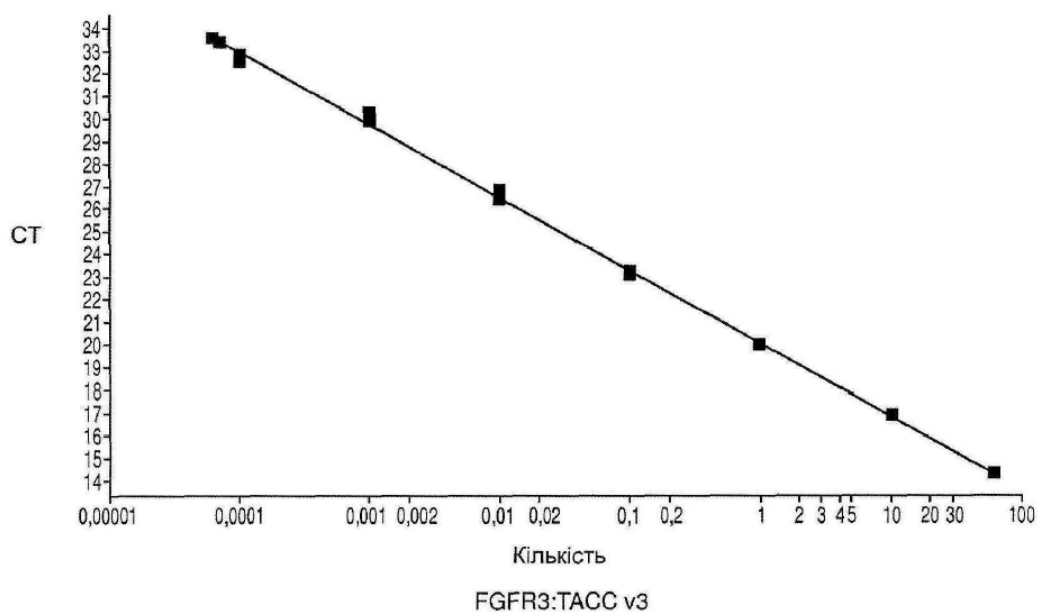


ФІГ. 6A



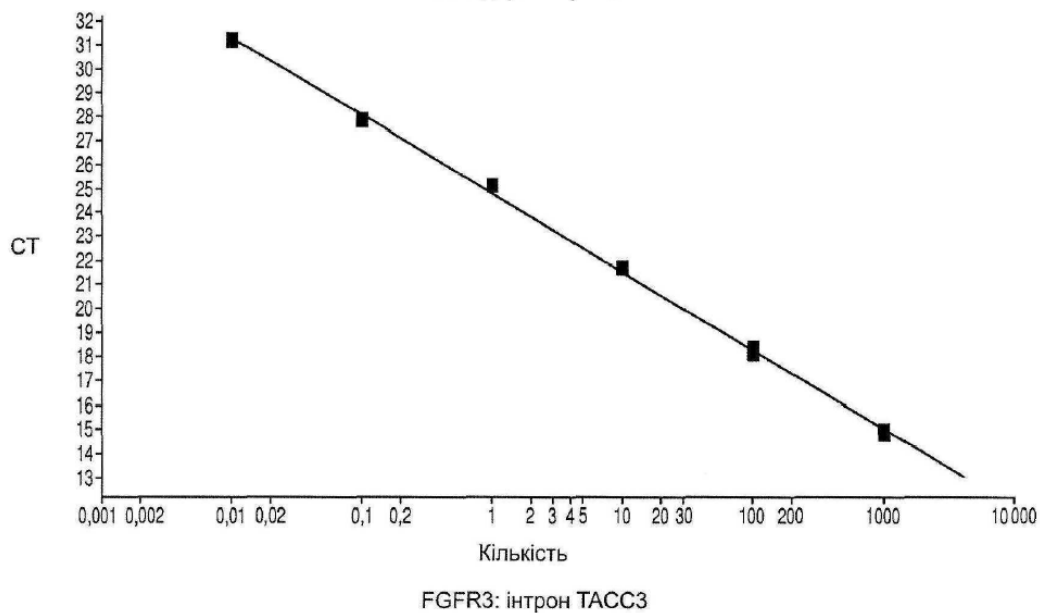
ФІГ. 6В

Стандартна крива

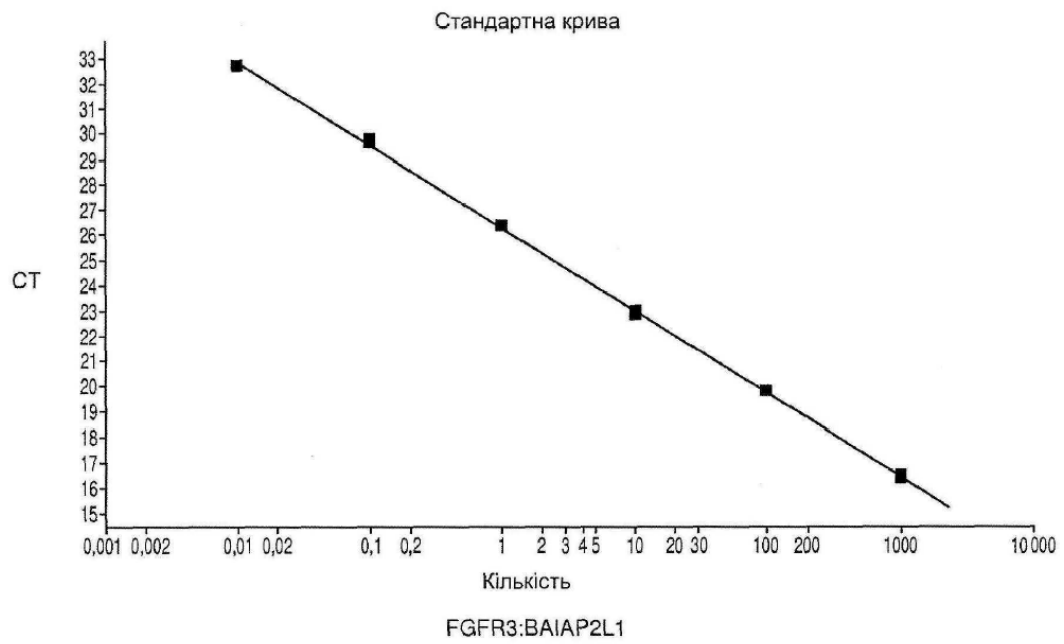


ФІГ. 6С

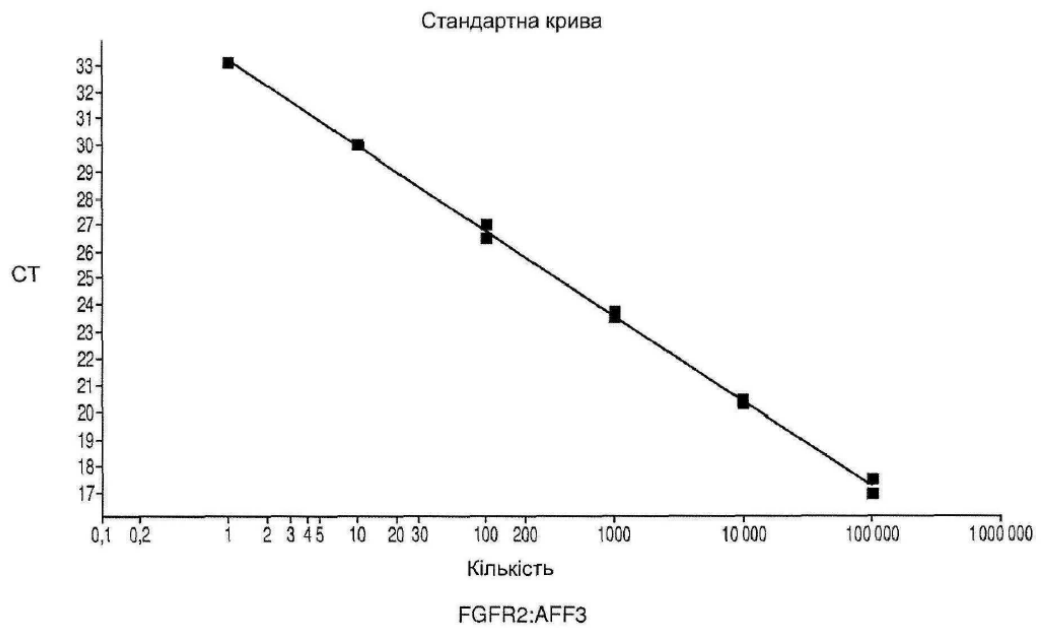
Стандартна крива



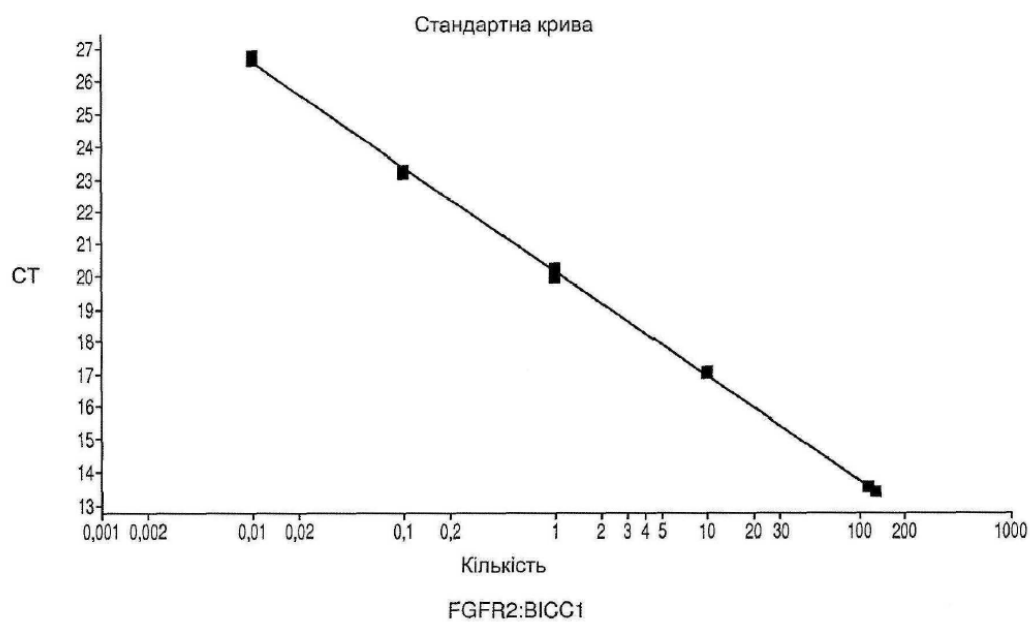
ФІГ. 6D



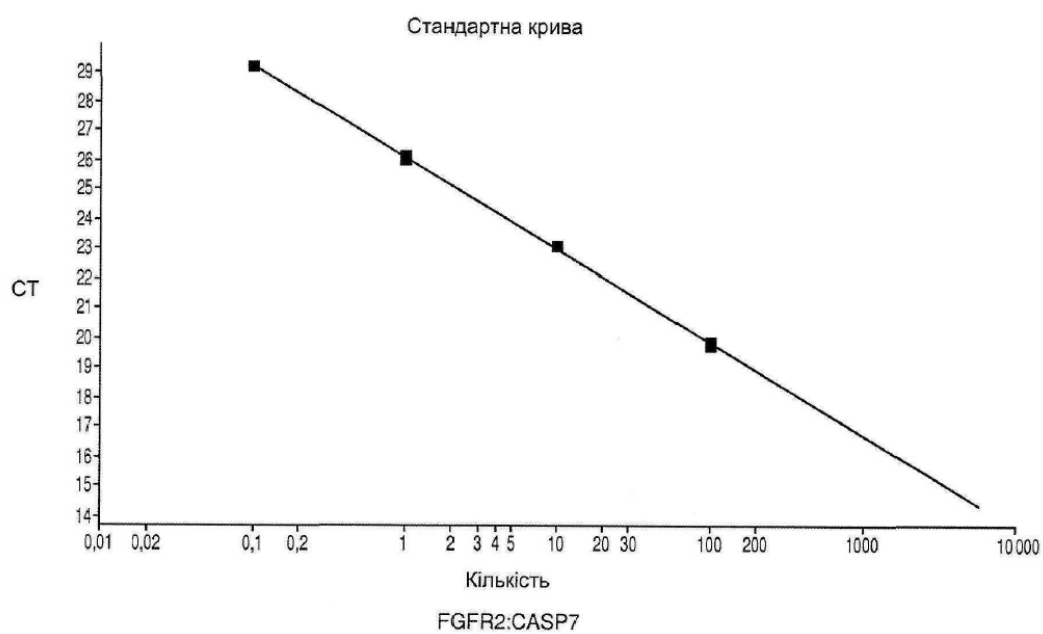
ФІГ. 6E



ФІГ. 6F

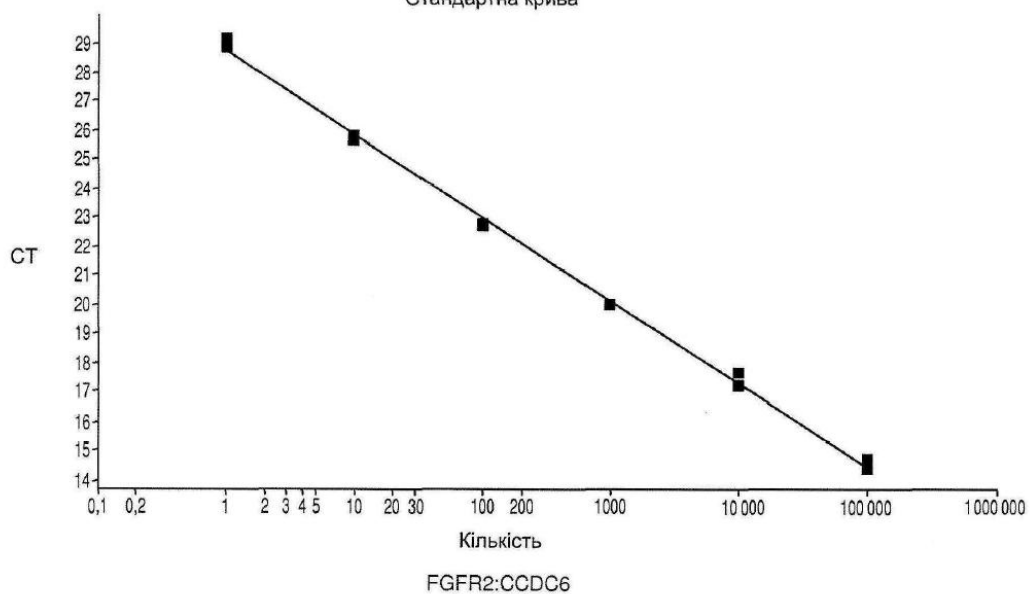


ФІГ. 6G



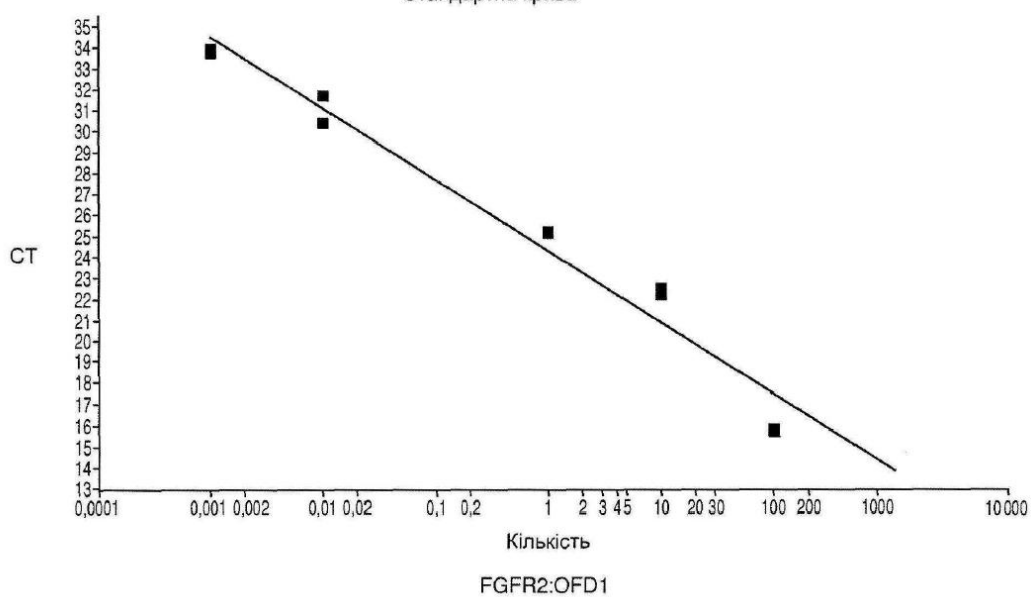
ФІГ. 6H

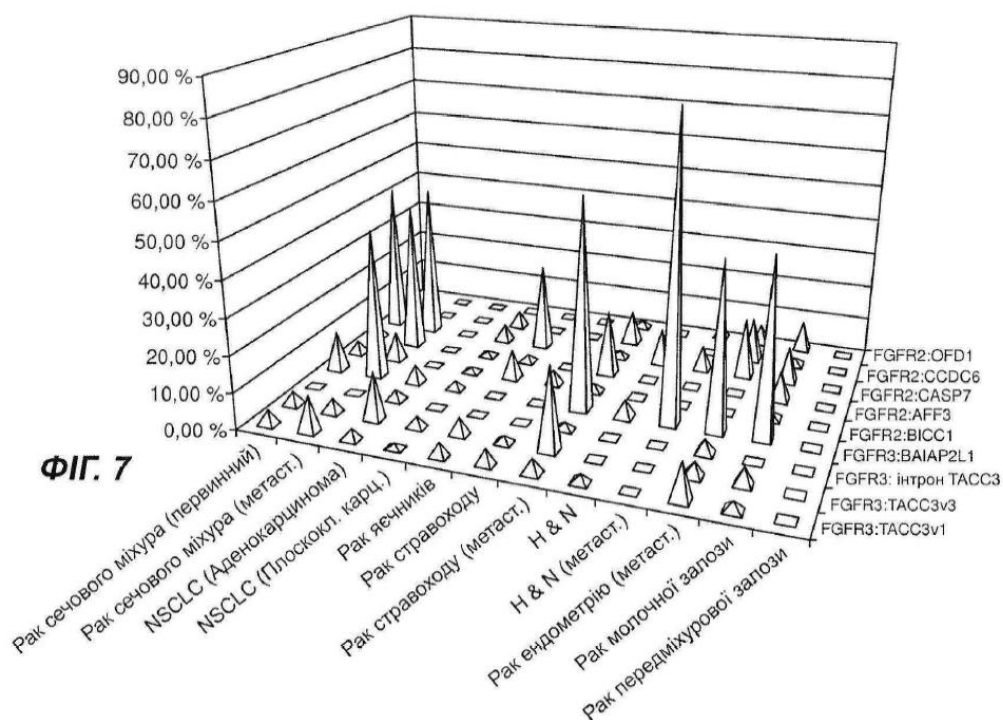
Стандартна крива



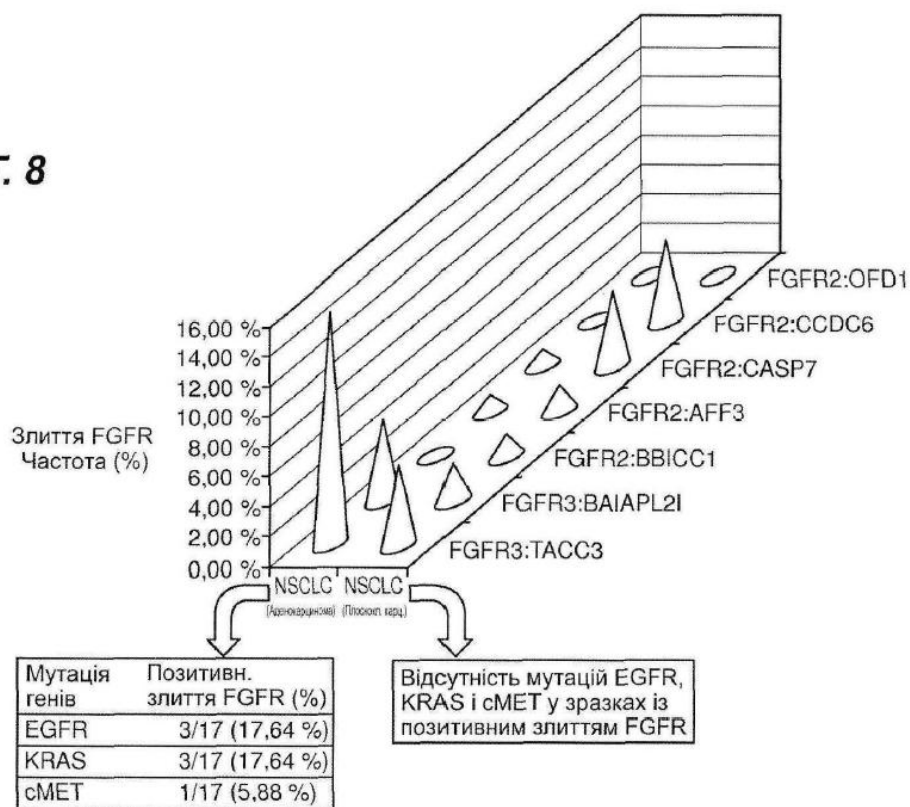
ФІГ. 6I

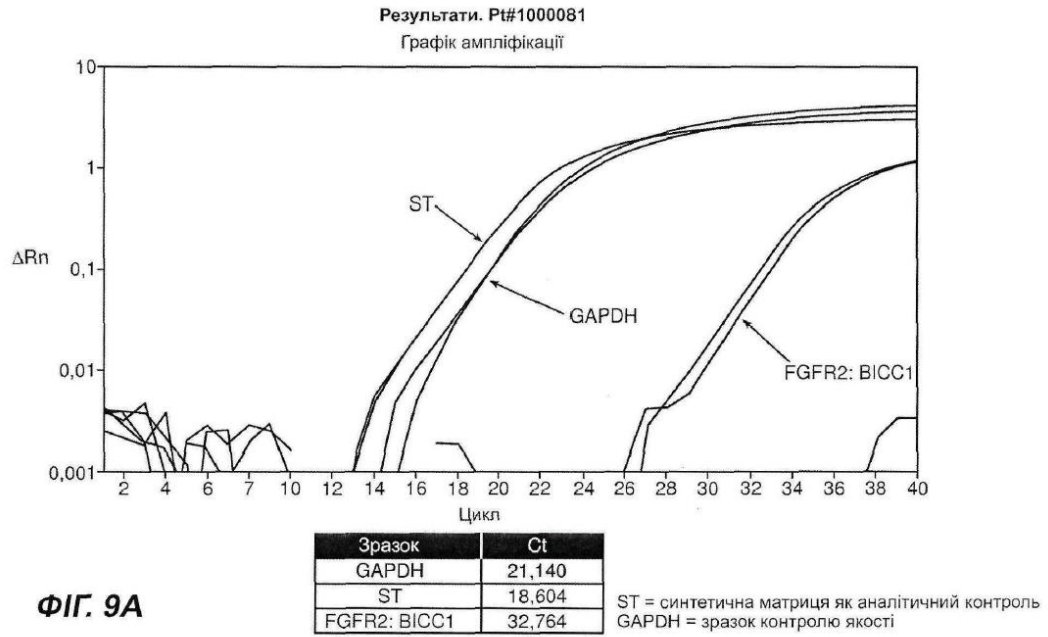
Стандартна крива



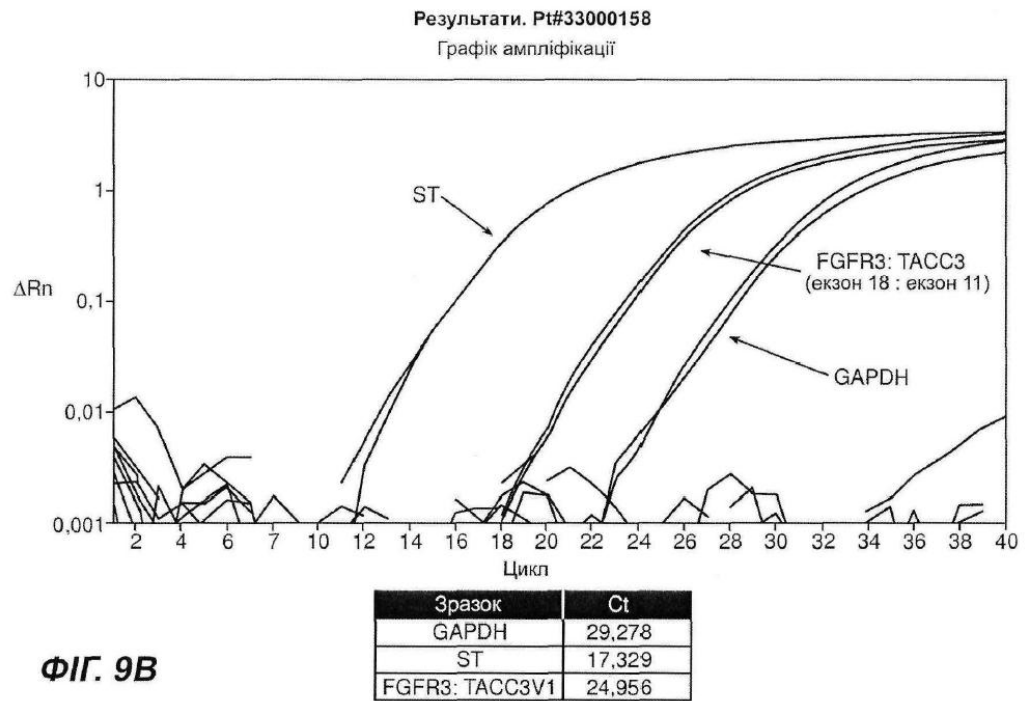


ФІГ. 8

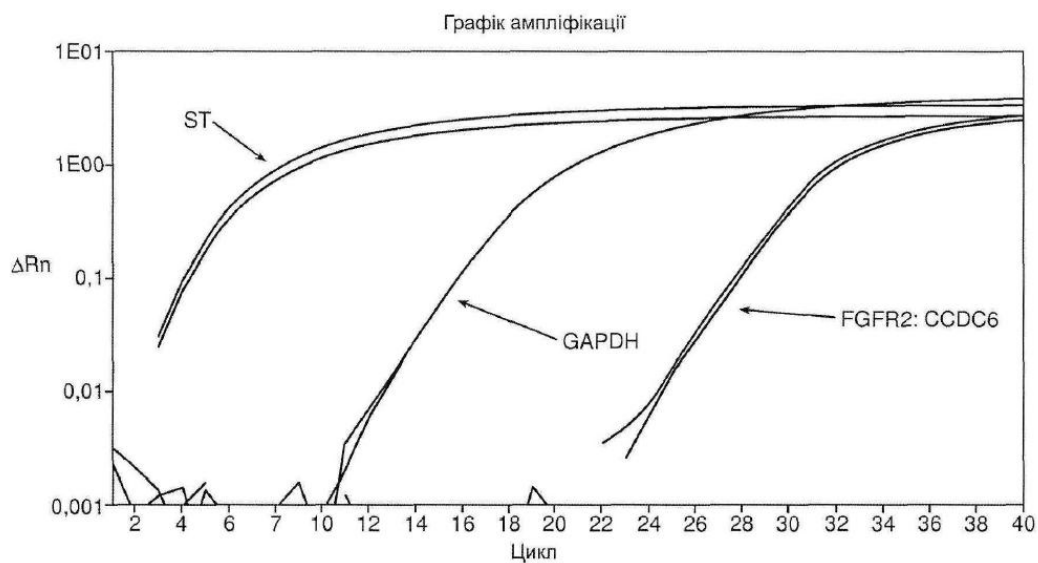




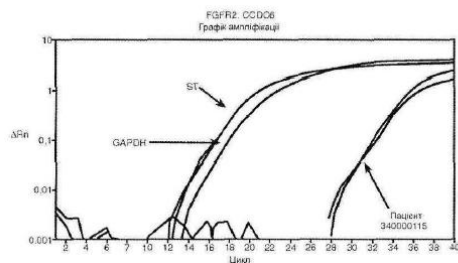
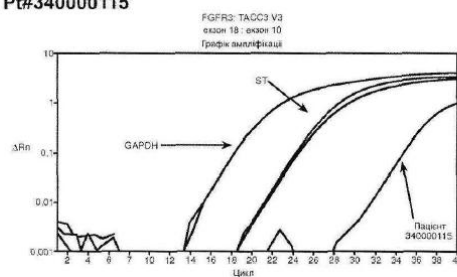
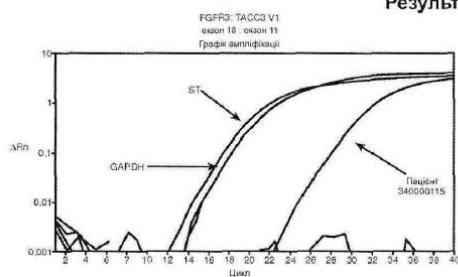
ФІГ. 9А



ФІГ. 9В


ФІГ. 9С

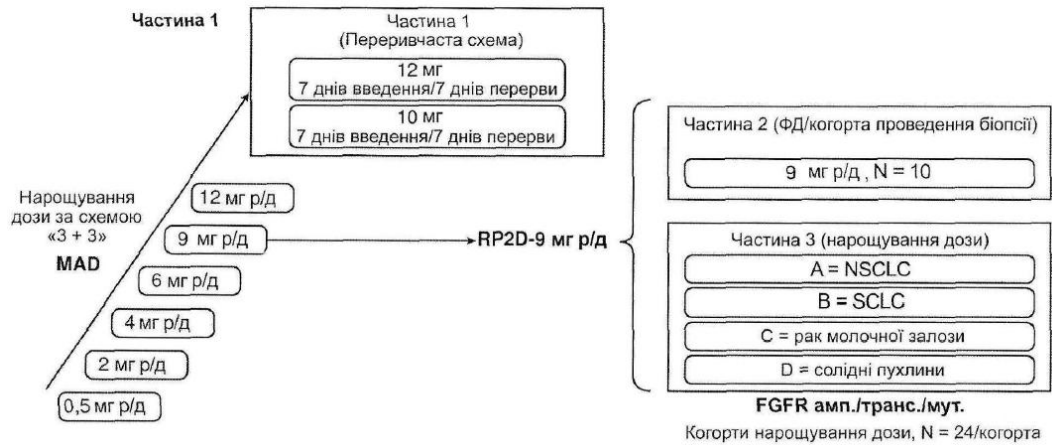
Зразок	Ct
GAPDH	16,657
FGFR2: CCDC6	28,725

Результати. Рт#340000115


Аналіз	Ct зразка	St Ct
FGFR3: TACC3 V1	28,67	18,35
FGFR3: TACC3 V3	35,0	24,89
FGFR2: CCDC6	32,45	16,74

ST = синтетична матриця як аналітичний контроль
GAPDH = зразок контролю якості

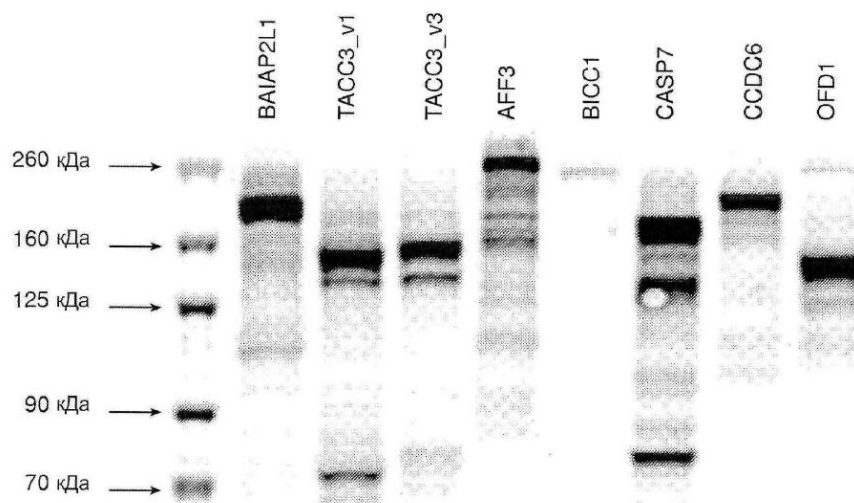
ФІГ. 10



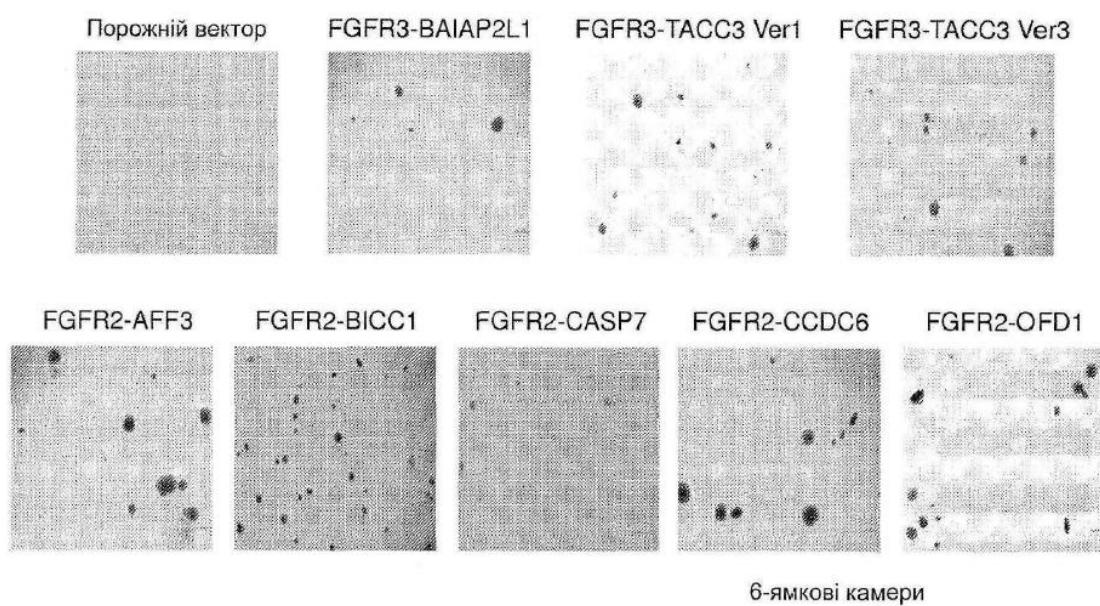
ФІГ. 11



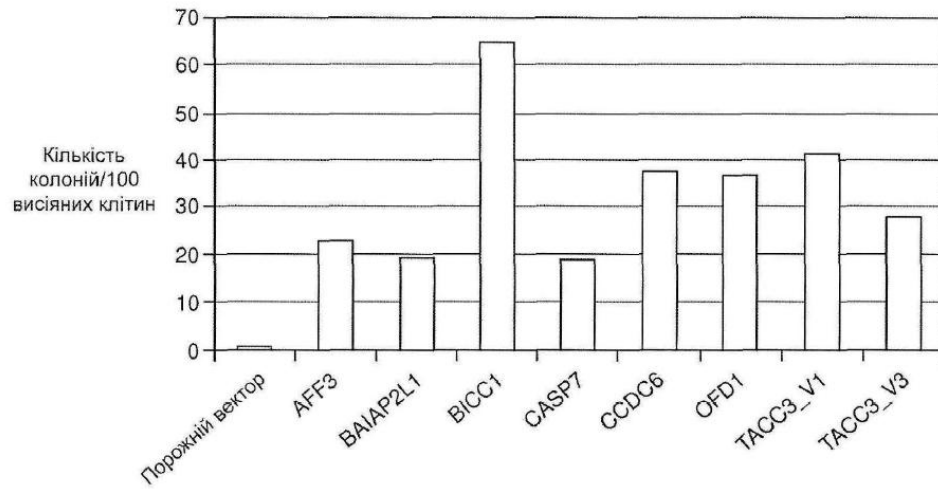
ФІГ. 12



ФІГ. 13А

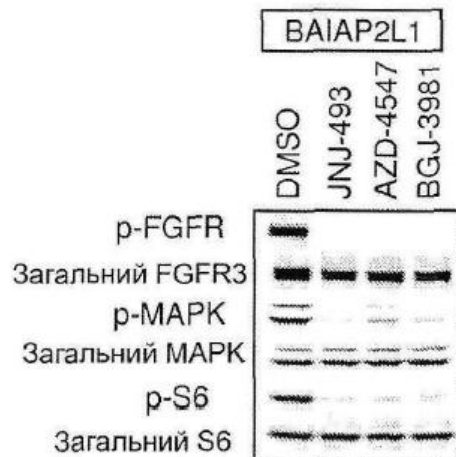


ФІГ. 13В

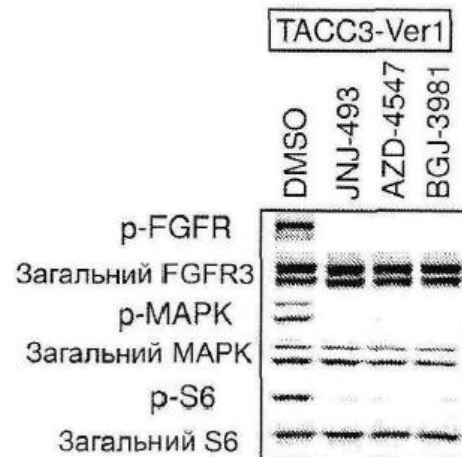


** Наведені результати отримано з двох незалежних експериментів.

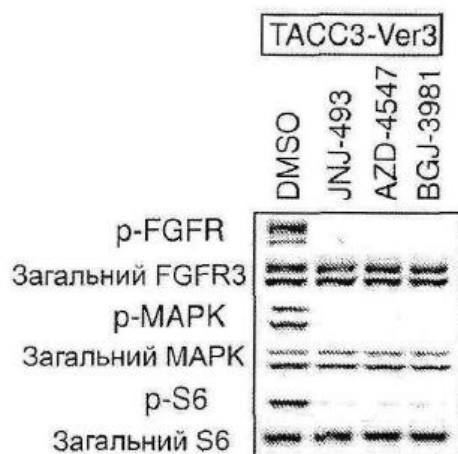
ФІГ. 14А



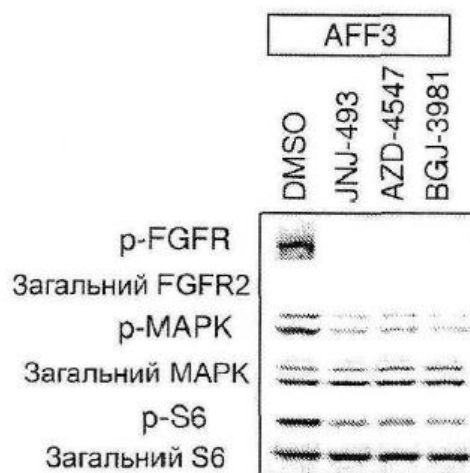
ФІГ. 14В



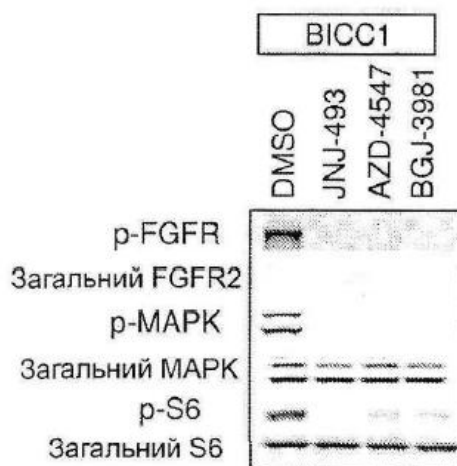
ФІГ. 14C



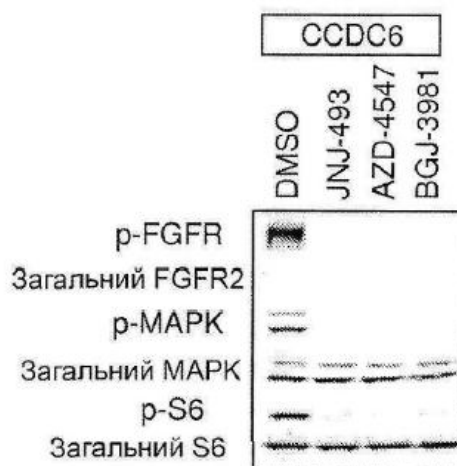
ФІГ. 14D



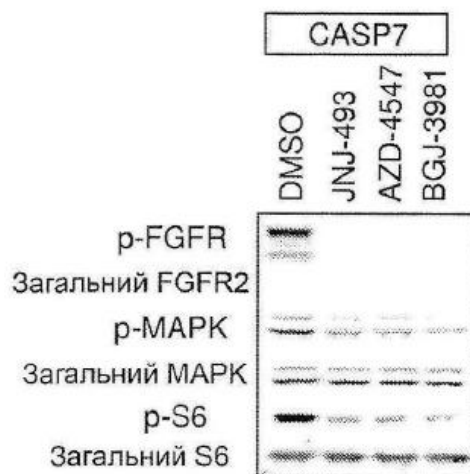
ФІГ. 14E



ФІГ. 14F



ФІГ. 14G



ФІГ. 14H

