

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047812**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.09.13**

(21) Номер заявки  
**201792191**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.04.01**

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*A61K 31/498* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ FGFR/PD-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ**


---

(31) **62/142,569; 15/079,136**

(32) **2015.04.03; 2016.03.24**

(33) **US**

(43) **2018.02.28**

(86) **PCT/US2016/025482**

(87) **WO 2016/161239 2016.10.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АСТЕКС ТЕРАПЬЮТИКС  
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:  
**Лоренци Мэттью В., Платеро Сусо  
Хесус, Верона Ралука, Каркера  
Джаяпракаш (US)**

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

(56) **WO-A1-2016061142  
WO-A1-2015112900**

ALEJO RODRIGUEZ-VIDA ET AL.:  
"Complexity of FGFR signalling in metastatic urothelial cancer", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON UK, vol. 8, no. 1, 24 October 2015 (2015-10-24), page 119, XP021230975, ISSN: 1756-8722, DOI: 10.1186/S13045-015-0221-6, page 125, left-hand column, paragraph 1

GURU SONPAVDE ET AL.: "Fibroblast growth factor receptors as therapeutic targets in clear-cell renal cell carcinoma", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 23, no. 3, 3 January 2014 (2014-01-03), pages 305-315, XP055250650, UK, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543784.2014.871259, page 311, right-hand column, paragraph 4

WO-A1-2011135376  
HAN KIAT HO ET AL.: "Current strategies for inhibiting FGFR activities in clinical applications: opportunities, challenges and toxicological considerations", DRUG DISCOVERY TODAY, vol. 19, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 51-62, XP055291843, US, ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/j.drudis.2013.07.021, abstract

WO-A1-2014165422  
R. MOREIRA DA SILVA: "Nivolumab: Anti-PD-1 monoclonal antibody cancer immunotherapy", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 39, no. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 15-24, XP055199597, ES, ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/dof.2014.039.01.2103754, table 1

---

(57) В настоящем изобретении предлагаются способы комбинированной терапии для лечения злокачественной опухоли. В частности, описанные способы, направленные на лечение злокачественной опухоли у пациента, включают введение антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR.

---

**B1****047812****047812 B1**

### **Перекрестная ссылка на родственные заявки**

Заявка на настоящий патент испрашивается приоритет предварительной заявка США № 62/142569, поданной 3 апреля 2015 г., содержание которой, таким образом, включено путем ссылки в полном объеме.

### **Список последовательностей**

Изобретение содержит список последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и включен, таким образом, путем ссылки в полном объеме. Указанная копия ASCII, созданная 22 марта 2016 года, называется PRD3366USNP\_SL.txt и имеет размер 53,086 байт.

### **Область техники**

В настоящем документе предлагаются способы комбинированной терапии для лечения злокачественной опухоли. В частности, описанные способы направлены на лечение злокачественной опухоли у пациента и включают введение антитела, которое блокирует взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR).

### **Предшествующий уровень техники**

Для пациентов со злокачественной опухолью, у которых не работает основной вариант терапии (лечение первой линии) для данного типа злокачественной опухоли, зачастую не существует принятого стандарта лечения для терапии второй и последующих линий, если не выявлена конкретная генетическая аномалия и доступна специфическая терапия. Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой семейство рецепторных тирозинкиназ, участвующих в регуляции выживания, пролиферации, миграции и дифференцировки клеток. Изменения FGFR наблюдаются при некоторых злокачественных опухолях. В настоящее время не существует одобренного лечения, которое эффективно у пациентов с изменениями FGFR.

### **Сущность**

В настоящем документе описаны способы использования комбинированной терапии, которые включают антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR для лечения злокачественной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления способы включают введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, если в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR.

В других вариантах осуществления способы лечения злокачественной опухоли у пациента включают: введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1; контроль эффективности антитела: и, если антитело неэффективно, оценку биологического образца от пациента на наличие одного или нескольких вариантов FGFR и введение пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, если один или несколько вариантов FGFR присутствуют в образце.

Также, в настоящем документе описаны применения антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR для получения лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли, в частности, для лечения злокачественной опухоли у пациента, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство содержит фармацевтически эффективное количество антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективное количество ингибитора FGFR, где лекарственное средство применяют у пациента, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR.

Также в настоящем документе описаны комбинации антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR для применения для лечения злокачественной опухоли, в частности, для применения для лечения злокачественной опухоли у пациента, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит фармацевтически эффективное количество антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективное количество ингибитора FGFR для применения для лечения злокачественной опухоли у пациента, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR. В других вариантах осуществления комбинация для лечения злокачественной опухоли включает введение фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1; контроль эффективности антитела; и, если антитело неэффективно, оценку биологического образца от пациента на наличие одного или нескольких вариантов FGFR, с последующим введением пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, если один или несколько вариантов FGFR присутствуют в образце.

### Краткое описание чертежей

Сущность, а также последующее подробное описание будут более понятны в сочетании с прилагаемыми чертежами. Для иллюстрации раскрытых способов, на чертежах показаны примеры вариантов осуществления способов, однако, способы не ограничиваются конкретными раскрытыми вариантами осуществления. На чертежах показано следующее.

Фиг. 1 показывает экспрессию PD-L1 в партии из ста двадцати образцов рака легких при помощи гистологии и статуса по мутации и амплификации FGFR. Н-оценки PD-L1 (ось Y) были нанесены на график для немелкоклеточной аденокарциномы легких (слева), мелкоклеточного рака легких (в центре), и немелкоклеточного плоскоклеточного рака легких (справа). Показаны статус по мутации и/или амплификации FGFR по отношению к окрашиванию PD-L1 для каждого из 120 образцов. Мутация - мутация FGFR была выявлена, но не было установлено амплификации или слияния; без изменения FGFR - не было выявлено мутации, амплификации или слияния; Амплификация - была выявлена амплификация гена FGFR, но не было выявлено мутации или слияния FGFR; Мутация+Амп - образцы были положительными и по мутации и по амплификации гена FGFR, но слияния не было выявлено; Не исследовали - проводили иммуногистохимию для PD-L1, но образец не тестировали на панели от Foundation Medicine.

Фиг. 2 показывает экспрессию PD-L1 в партии из восьмидесяти образцов немелкоклеточной карциномы легких (NSCLC) по гистологии NSCLC в зависимости от статуса слияния для FGFR, Н-оценки PD-L1 (Y-axis) были нанесены на график для немелкоклеточной аденокарциномы легких (слева) и немелкоклеточного плоскоклеточного рака легких (справа). Показан статус слияния FGFR по отношению к окрашиванию по PD-L1 для каждого из 80 образцов. Положительный по слиянию - было выявлено слияние FGFR; слияние дикого типа - не было выявлено слияние FGFR; не исследовали - недостаточно образца для исследования или образец не прошел контроль качества (QC).

Фиг. 3 показывает воздействие JNJ42756493 на жизнеспособность иммунных клеток. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) от здорового донора, стимулированные или не стимулированные антителами к CD3, обрабатывали увеличивающимися концентрациями JNJ42756493 (0,0000077, 0,000023, 0,000070, 0,00021, 0,00063, 0,00188, 0,00565, 0,01694, 0,051, 0,152, 0,457, 1,372, 4,115, 12,346, 37,037, 111,111, 333,333, и 1000 нМ). На сутки 1, 2, 5 и 6 после посева, жизнеспособность клеток оценивали при помощи CellTiter-Glo (Promega).

Фиг. 4 показывает воздействие JNJ42756493 на уровни IFN- $\gamma$ , индуцированные антителами к PD-1 в анализе реакции смешанной культуры лимфоцитов (СКЛ). Культуры CD4<sup>+</sup> Т-клеток и аллогенных дендритных клеток обрабатывали антителами к PD-1 (концентрации слева направо - 30, 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12 нМ). JNJ42756493 добавляли отдельно в концентрациях 100, 1, или 0,01 нМ (концентрации слева направо), вместе с антителами к PD-1 (100, 1, или 0,01 нМ JNJ42756493 вместе с 30, 10, 3,33, 1,11, 0,37, или 0,12 нМ of антитела к PD-1), или в присутствии контрольного изотипа (IC). Через 5 суток после обработки измеряли уровни IFN- $\gamma$  в супернатанте при помощи Meso Scale Discovery (MSD).

Фиг. 5 показывает воздействие JNJ42756493 на уровни IFN- $\gamma$ , индуцированные антителами к PD-1 в анализе с антигеном цитомегаловируса (ЦМВ). Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) стимулировали антигеном CMV и обрабатывали антителами к PD-1 (концентрация слева направо - 30, 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12 нМ), как указано. JNJ42756493 добавляли отдельно в концентрациях 100, 1, или 0,01 нМ (концентрации слева направо), вместе с антителами к PD-1 (100, 1, или 0,01 нМ JNJ42756493 вместе с 30, 10, 3,33, 1,11, 0,37, или 0,12 нМ of антитела к PD-1), или в присутствии контрольного изотипа (IC). Через 6 суток после обработки измеряли уровни IFN- $\gamma$  в супернатанте при помощи MSD.

#### Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Описанные способы будут более легко понятны со ссылкой на последующее подробное описание совместно с прилагаемыми фигурами, которые составляют часть этого описания. Следует понимать, что описанные способы не ограничены конкретными способами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что терминология, использованная в настоящем документе, предназначена для описания конкретных вариантов осуществления только в качестве примеров и не предназначена для ограничения заявленных способов.

Если конкретно не указано иное, любое описание относительно возможного механизма или способа действия или причины улучшения является только иллюстративным, и описанные способы не должны ограничиваться правильностью или неправильностью любого такого предполагаемого механизма или способа действия или причины улучшения.

Ссылка на конкретное числовое значение включает в себя, по меньшей мере, это конкретное значение, если из контекста явно не следует иное. Когда представлен диапазон значений, другой вариант осуществления включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Дополнительно, ссылка на значения, указанные в диапазонах, включает каждое значение в пределах этого диапазона. Все диапазоны являются охватывающими и комбинируемыми.

Когда значения выражены в виде приближений, с использованием условия "приблизительно," следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления.

Термин "приблизительно" при использовании по отношению к числовым диапазонам, пороговым

значениям или конкретным значениям применяют, чтобы указать, что указанные значения могут варьировать в пределах от 10% от указанного значения. Таким образом, термин "приблизительно" применяют, чтобы охватить вариации  $\pm 10\%$  или меньше, вариации  $\pm 5\%$  или меньше, вариации  $\pm 1\%$  или меньше, вариации  $\pm 0,5\%$  или меньше, или вариации  $\pm 0,1\%$  или меньше от конкретного значения.

Следует принимать во внимание, что некоторые особенности раскрытых способов, которые, для ясности, описаны в настоящем документе в отношении отдельных вариантов осуществления, могут также быть представлены в сочетании в одном варианте осуществления. И напротив, различные признаки раскрытых способов, которые, для краткости, описаны в отношении одного варианта осуществления, могут также быть представлены раздельно или в любой подкомбинации.

Применяемые в настоящем документе формы единственного числа включают множественное число.

Следующие сокращения применяют на всем протяжении описания: FFPE (фиксированные формалином, погруженные в парафин); NSCLC (немелкоклеточная карцинома легких); SCLC (мелкоклеточный рак легких); FGFR (рецептор фактора роста фибробластов); PD-1 (белок программируемой клеточной гибели 1); PD-L1 (лиганд белка программируемой клеточной гибели 1); FGFR3:TACC3 (слияние между генами, кодирующими FGFR3 и трансформирующий кислый биспиральный белок 3); FGFR3:BAIAP2L1 (слияние между генами, кодирующими FGFR3 и белок 1, подобный BAI-ассоциированному белку 2); FGFR2:AFF3 (слияние между генами, кодирующими FGFR2 и член 3 семейства AF4/FMR2); FGFR2:BICC1 (слияние между генами, кодирующими FGFR2 и двухвостовой C гомолог 1); FGFR2:CASP7 (слияние между генами, кодирующими FGFR2 и каспазу 7); FGFR2:CCDC6 (слияние между генами, кодирующими FGFR2 и белок 6, содержащий биспиральный домен); FGFR2:OFD1 (слияние между генами, кодирующими FGFR2 и ротопальцевицевого синдром 1).

Термин "антитело" относится к (а) иммуноглобулиновым полипептидам, т.е., полипептидам семейства иммуноглобулинов, которые содержат антигенсвязывающий участок, специфически связывающийся с конкретным антигеном (например, PD-1 или PD-L1), включая все изотипы иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgE, IgM, IgD, и IgY), классы (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2), подклассы, и различные мономерные и полимерные формы каждого изотипа, если не указано иное, и (b) варианты иммуноглобулиновых пептидов с консервативными заменами, которые иммуноспецифически связываются с антигеном (например, PD-1 или PD-L1). Антитела, в основном, описаны, например, в Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988). Если иное не очевидно из контекста, ссылка на антитело также включает производные антител, как описано более подробно далее.

"Фрагменты антител" включают часть полноразмерного антитела, как правило, его антигенсвязывающую или вариабельную область, такую как фрагменты Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, и Fv; диатела; линейные антитела; молекулы одноцепочечных антител; и полиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Были разработаны различные способы для производства фрагментов антител, включая протеолитическое расщепление антител и рекомбинантную выработку в клетках-хозяевах; однако, и другие техники для получения фрагментов антител очевидны практикующим специалистам. В некоторых вариантах осуществления предпочтительный фрагмент антитела представляет собой одноцепочечный фрагмент Fv (scFv). "Одноцепочечный Fv" или "scFv" фрагменты антител содержат V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub> домены антитела, где эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Как правило, полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub>, который позволяет scFv формировать желаемую структуру для связывания антигена. Для обзора scFv и других фрагментов антител, см. James D. Marks, *Antibody Engineering*, Chapter 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.).

"Производное антитела" означает антитело, как определено выше, которое модифицировано ковалентным присоединением гетерологичной молекулы, таким образом как, например, путем присоединения гетерологичного полипептида (например, цитотоксина) или терапевтического средства (например, химиотерапевтического средства), или путем гликозилирования, дегликозилирования, ацетилирования или фосфорилирования, которые обычно не ассоциированы с антителом, и т.п.

Термин "моноклональное антитело" относится к антителу, которое получено из одного клона клеток, включая любой клон эукариотических или прокариотических клеток, или фаговый клон, и не относится к способу, которым произведено антитело. Таким образом, термин "моноклональное антитело" не ограничен антителами, произведенными путем гибридомной технологии.

"Биологический образец" относится к любому образцу от пациента, из которого можно получать злокачественные клетки и в котором можно оценивать экспрессию белка и/или можно выделять РНК. Подходящие биологические образцы в качестве неограничивающих примеров включают, кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, мокроту, образец солидной опухоли или их любое сочетание. В некоторых вариантах осуществления биологический образец может быть тканью, фиксированной формалином и погруженной в парафин (FFPET).

Как применяют в настоящем документе, "блокировать взаимодействие" относится к способности антитела к PD-1 или антитела к PD-L1 ингибировать или уменьшать связывание PD-L1 с PD-1, таким образом, что передача сигнала/функционирование посредством PD-1 прекращается или снижается.

Как применяют в настоящем документе, "вариант FGFR" относится к изменению в гене FGFR дикого типа, включая в качестве неограничивающих примеров, слияние генов FGFR, мутации FGFR, амплификации FGFR, или их любое сочетание. Термины "вариант" и "изменение" в настоящем документе используют взаимозаменяемо. "Слияние FGFR" или "слитый ген FGFR" относится к гену, кодирующему часть FGFR (например, FGFR2 или FGFR3) и один из описанных в настоящем документе партнеров слияния и полученному путем транслокации между двумя генами.

Как применяют в настоящем документе, "пациент" предназначен для обозначения любого животного, в частности, млекопитающего. Таким образом, способы применимы к человеку и к не относящимся к человеку животным, хотя, наиболее предпочтительно, к людям. "Пациент" и "индивидуум" в настоящем документе можно использовать взаимозаменяемо.

"Фармацевтически эффективное количество" относится к количеству антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и к количеству ингибитора FGFR, которые лечат пациента.

Как применяют в настоящем документе, "фармацевтически приемлемая соль" включает соли неорганических и органических кислот, таких как соляная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, и т.п. Примеры фармацевтически приемлемых солей рассматриваются у Berge, et al. (1977) "Pharmaceutically Acceptable Salts" J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

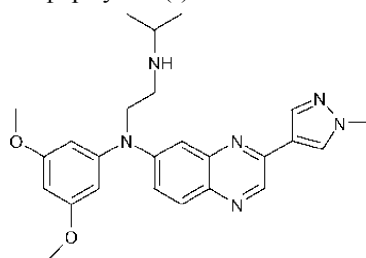
Как применяют в настоящем документе, "лечение" и подобные термины относятся к уменьшению тяжести и/или частоты симптомов злокачественной опухоли, устранению симптомов злокачественной опухоли и/или первопричины указанных симптомов, снижению частоты или вероятности возникновения симптомов злокачественной опухоли симптомы и/или их первопричины, и улучшению или возмещению повреждения, вызванного прямо или опосредованно злокачественной опухолью.

Описываемые в настоящем документе способы лечения злокачественной опухоли у пациента включают: введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR.

PD-1 представляет собой рецептор клеточной поверхности, который экспрессируется на поверхности CD4+ и CD8+ Т-клеток, В-клеток и миелоидных клеток. Лиганды PD-1, PD-L1 и PD-L2, экспрессируются на иммунных клетках; кроме того, PD-L1 также экспрессируется на злокачественных клетках. При связывании со своими лигандами, PD-1 уменьшает иммунный ответ путем снижения пролиферации, выработки цитокинов и эффекторной функции Т-клеток. Антитела против PD-1 (антитела к PD-1) и/или его лигандов (например, антитела к PD-L1) могут блокировать взаимодействие между PD-1 и PD-L1, таким образом, ингибируя негативную регуляцию иммунного ответа. Описанные способы включают введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела к PD-1. В некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела к PD-1 и антитела к PD-L1.

Примеры антител к PD-1 в качестве неограничивающих примеров включают OPDIVO® (ниволумаб) (Bristol-Myers Squibb) и KEYTRUDA® (пембролизумаб) (Merck). Примеры антител к PD-L1 в качестве неограничивающих примеров включают MPDL3208A (Roche) и MEDI4736 (AstraZeneca).

Примеры ингибиторов FGFR описаны в публикации США № 2013/0072457 A1 (включена в настоящий документ в качестве ссылки) и включают N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)квиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин (в настоящем документе обозначенный как "JNJ-42756493"), включая его любые таутомерные или стереохимически изомерные формы, его N-оксиды, его фармацевтически приемлемые соли или сольваты (подходящие R-группы также раскрыты в публикации США № 2013/0072457 A1). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR может быть соединением с формулой (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl.

Антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR можно вводить в

виде одного терапевтического средства или можно вводить совместно в виде отдельных средств. При введении в виде отдельных средств, антитело и ингибитор FGFR можно вводить одновременно или последовательно в любом порядке. В некоторых вариантах осуществления антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR можно вводить одновременно. В некоторых вариантах осуществления антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR можно вводить последовательно. В некоторых аспектах, например, антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, можно вводить первым, с последующим введением ингибитора FGFR. В других аспектах, ингибитор FGFR можно вводить первым, с последующим введением антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1. При последовательном введении, антитело и ингибитор FGFR можно вводить через секунды, минуты, часы, сутки или недели друг после друга.

Фармацевтически эффективное количество антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR будет зависеть от некоторых факторов, включая в качестве неограничивающих примеров, стадию и тяжесть злокачественной опухоли, а также других факторов, относящихся к здоровью пациента. Специалисты в данной области знают, как определить фармацевтически эффективное количество.

Описанные способы подходят для лечения злокачественной опухоли у пациента, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может быть одним или несколькими слитыми генами FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может быть одной или несколькими мутациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может быть одной или несколькими амплификациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления в биологическом образце от пациента может присутствовать комбинация одного или нескольких вариантов FGFR. Например, в некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут быть одним или несколькими слитыми генами FGFR и одной или несколькими мутациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут быть одним или несколькими слитыми генами FGFR и одной или несколькими амплификациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут быть одной или несколькими мутациями FGFR и одной или несколькими амплификациями FGFR. Еще в одних вариантах осуществления, варианты FGFR могут быть одним или несколькими слитыми генами, мутациями и амплификациями FGFR.

Примеры слитых генов FGFR представлены в табл. 1 и в качестве неограничивающих примеров включают: FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-Интрон; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3; или их сочетание. Последовательности слитых генов FGFR описаны в табл. 7.

Таблица 1

Примеры слитых генов FGFR

Слитый ген	Экзон FGFR	Экзон партнера
<b>FGFR2</b>		
FGFR2:AFF3	19	8
FGFR2:BICC1	19	3
FGFR2:CASP7	19	4
FGFR2:CCDC6	19	2
FGFR2:OFD1	19	3
<b>FGFR3</b>		
FGFR3:BAIAP2L1	18	2
FGFR3:TACC3-	18	4
Интрон		
FGFR3:TACC3V1	18	11
FGFR3:TACC3V3	18	10

Мутации FGFR включают однонуклеотидный полиморфизм FGFR (SNP). "Однонуклеотидный полиморфизм FGFR" (SNP) относится к гену FGFR2 или FGFR3, в котором один нуклеотид различается у индивидуумов. В частности, однонуклеотидный полиморфизм FGFR (SNP) относится к гену FGFR3, в котором один нуклеотид различается у индивидуумов. Присутствие одного или нескольких следующих SNP FGFR, FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C, или их любое сочетание в биологическом образце от пациента можно определять способами, известными специалистам в данной области или способами, описанными в предварительной патентной заявке США № 62/056159, патентной публикации США № US2016-0090633, и WO 2016/048833. Последовательности SNP FGFR приведены в табл. 2.

Таблица 2

Мутант	Последовательность
FGFR3	
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAG CATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG ( <b>T</b> )GCTCCCCGCA CCGGCCCATCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGC TGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAG CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT GGGCCGGACGGCACACCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	TCGGACCGCGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAG CATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAG ( <b>T</b> )GCTCCCCGCA CCGGCCCATCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGC TGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAG CCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGT GGGCCGGACGGCACACCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGT GCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG ( <b>T</b> )GCAG
	TGTGTATGCAGGCATCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTC TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCTGCGCAGCCCCC AAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCC G (SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGA GTACACCTGCCTGGCGGCAATTCTATTGGGTTTTTCTCATCACTCTG CGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGAC GAGGCGGGCAGTGTGT ( <b>G</b> )TGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGC TTCTTCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCCT GCGCAGCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGA TCTCCCGCTTCCCGCTCAAGC (SEQ ID NO:4)

Последовательности соответствуют нуклеотидам 920-1510 FGFR3 (Genebank ID # NM 000142.4).

Нуклеотиды, подчеркнутые жирным, представляют собой SNP.

\* Иногда в литературе ошибочно обозначается как Y375C.

Способы могут дополнительно включать оценку присутствия одного или нескольких вариантов FGFR в биологическом образце перед стадией введения. Подходящие способы для оценки биологического образца на наличие одного или нескольких вариантов FGFR описаны в другом месте в настоящем документе.

Описанные способы могут зависеть от экспрессии PD-L1 в злокачественной опухоли или их можно проводить независимо от экспрессии PD-L1 в злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления например, способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR и экспрессия PD-L1 в биологическом образце от пациента находится на указанном уровне или в пределах указанного диапазона. В некоторых аспектах, например, способы можно осуществлять, если экспрессия PD-L1 в биологическом образце является высокой. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента экспрессия PD-L1 является высокой и присутствуют один или несколько вариантов FGFR. Альтернативно, способы можно осуществлять, если экспрессия PD-L1 в биологическом образце является низкой. Таким образом, способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие

между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента экспрессия PD-L1 является низкой и присутствуют один или несколько вариантов FGFR. Способы можно осуществлять, если экспрессия PD-L1 в биологическом образце является умеренной. Таким образом, способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента экспрессия PD-L1 является умеренной и присутствуют один или несколько вариантов FGFR. Как обсуждалось в другом месте настоящего документа, уровни экспрессии PD-L1 могут исходить из числовой H-оценки (низкий включает H-оценку приблизительно от 0 до приблизительно 99; умеренный включает H-оценку приблизительно от 100 до приблизительно 199; и высокий включает H-оценку приблизительно от 200 до приблизительно 300) или могут быть основаны на сравнении с референсной величиной.

В других вариантах осуществления способы можно осуществлять независимо от экспрессии PD-L1 в биологическом образце от пациента на основании наличия одного или нескольких вариантов FGFR без учета экспрессии PD-L1.

Способы могут дополнительно включать оценку экспрессии PD-L1 в биологическом образце от пациента. Типичные способы оценки экспрессии PD-L1 описаны в другом месте в настоящем документе. Экспрессию PD-L1 можно оценивать до, во время или после стадии введения.

В некоторых вариантах осуществления способы могут включать оценку присутствия одного или нескольких вариантов FGFR и оценку экспрессии PD-L1 в биологическом образце от пациента до стадии введения.

Подходящие биологические образцы для оценки экспрессии PD-L1, оценки присутствия одного или нескольких вариантов FGFR, или для оценки экспрессии PD-L1 и оценки присутствия одного или нескольких вариантов FGFR в качестве неограничивающих примеров включают кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли, или их любое сочетание.

Описанные способы можно использовать для лечения ряда типов злокачественной опухоли, включая в качестве неограничивающих примеров, рак легких, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак молочной железы, рак яичников, рак головы и шеи, рак пищевода, глиобластома, или их любое сочетание. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака легких. Рак легких может быть немелкоклеточной аденокарциномой легких (NSCLC), немелкоклеточной плоскоклеточной карциномой, мелкоклеточным раком легких, или их любым сочетанием. Таким образом, в некоторых аспектах, способы можно использовать для лечения немелкоклеточной аденокарциномы. В других аспектах, способы можно использовать для лечения немелкоклеточной плоскоклеточной карциномы. Еще в других аспектах, способы можно использовать для лечения мелкоклеточного рака легких. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака желудка. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения глиобластомы. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения любого сочетания вышеуказанных злокачественных опухолей.

Также описаны способы лечения злокачественной опухоли у пациента, включающие: введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1; контроль эффективности антитела; и если антитело неэффективно, оценку биологического образца от пациента на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR и введение пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, если один или несколько вариантов FGFR присутствуют в образце.

Эффективность антитела можно контролировать, например, путем оценки симптомов пациента на прогрессирование злокачественной опухоли, оценки тяжести симптомов злокачественной опухоли, оценки частоты симптомов злокачественной опухоли, путем измерения размера опухоли, или их любого сочетания. Не являясь ограничивающими, прогрессирование или неспособность уменьшить прогрессирование злокачественной опухоли, усиление тяжести или отсутствие изменений в тяжести симптомов злокачественной опухоли, повышенная частота или отсутствие изменений частоты симптомов злокачественной опухоли, увеличенный размер или отсутствие изменений размера опухоли, или их любое сочетание, могут быть указаниями на то, что антитело является неэффективным.

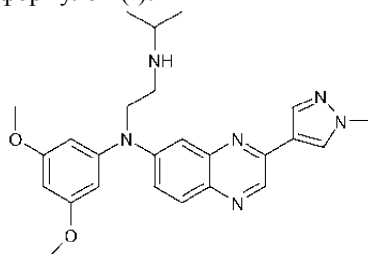
В некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела к PD-1. В некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение пациенту фармацевтически эффективного



количества антитела к PD-1 и антитела к PD-L1.

Примеры антител к PD-1 в качестве неограничивающих примеров включают OPDIVO® (ниволумаб) (Bristol-Myers Squibb) и KEYTRUDA® (пембролизумаб) (Merck). Примеры антител к PD-L1 в качестве неограничивающих примеров включают MPDL3208A (Roche) и MEDI4736 (AstraZeneca).

Примеры ингибиторов FGFR включают описанные выше, в том числе N-(3,5-диметоксифенил)-N'-(1-метилэтил)-N-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)квиноксалин-6-ил]этан-1,2-диамин (в настоящем документе обозначенный как "JNJ-42756493"), включая его любые таутомерные или стереохимически изомерные формы, его N-оксиды, его фармацевтически приемлемые соли или сольваты (подходящие R-группы также раскрыты в публикации США № 2013/0072457 A1). В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR может быть соединением с формулой (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl.

Фармацевтически эффективное количество антитела и ингибитора FGFR будет зависеть от некоторых факторов, включая в качестве неограничивающих примеров, стадию и тяжесть злокачественной опухоли, а также других факторов, относящихся к здоровью пациента. Специалисты в данной области знают, как определить фармацевтически эффективное количество.

Описанные способы подходят для лечения злокачественной опухоли у пациента, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может быть одним или несколькими слитыми генами FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может быть одной или несколькими мутациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления вариант FGFR может быть одной или несколькими амплификациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления в биологическом образце от пациента может присутствовать комбинация одного или нескольких вариантов FGFR. Например, в некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут быть одним или несколькими слитыми генами FGFR и одной или несколькими мутациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут быть одним или несколькими слитыми генами FGFR и одной или несколькими амплификациями FGFR. В некоторых вариантах осуществления варианты FGFR могут быть одной или несколькими мутациями FGFR и одной или несколькими амплификациями FGFR. Еще в одних вариантах осуществления, варианты FGFR могут быть одним или несколькими слитыми генами, мутациями и амплификациями FGFR. Примеры слитых генов FGFR представлены в табл. 1 и в качестве неограничивающих примеров включают FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-Инtron; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3; или их сочетание.

Подходящие способы для оценки биологического образца на наличие одного или нескольких вариантов FGFR описаны в другом месте в настоящем документе.

Описанные способы могут зависеть от экспрессии PD-L1 в злокачественной опухоли или их можно проводить независимо от экспрессии PD-L1 в злокачественной опухоли. В некоторых аспектах, например, если антитело не является эффективным, способы могут включать измерения уровня экспрессии PD-L1 в биологическом образце и введение пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, если экспрессия PD-L1 находится на указанном уровне или в пределах указанного диапазона. Способы оценки экспрессии PD-L1 описаны в другом месте в настоящем документе. Способы можно осуществлять, если экспрессия PD-L1 в биологическом образце является низкой. В некоторых вариантах осуществления, например, стадия оценки может дополнительно включать измерение уровня экспрессии PD-L1 в биологическом образце и вторая стадия введения может включать введение ингибитора FGFR, если уровень экспрессии PD-L1 является низким. В некоторых аспектах, способы лечения злокачественной опухоли у пациента включают: введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1; контроль эффективности антитела; и если антитело неэффективно, оценку биологического образца от пациента на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR и измерение уровня экспрессии PD-L1 в биологическом образце, и введение пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, если один или несколько вариантов FGFR присутствуют в образце и если уровень экспрессии PD-L1 в образце является низким.

Способы можно осуществлять, если экспрессия PD-L1 в биологическом образце является умеренной. Таким образом, стадия оценки может дополнительно включать измерение уровня экспрессии PD-L1 в биологическом образце и вторая стадия введения может включать введение ингибитора FGFR, если

уровень экспрессии PD-L1 является умеренным. Способы можно осуществлять, если экспрессия PD-L1 в биологическом образце является высокой. Например, стадия оценки может дополнительно включать измерение уровня экспрессии PD-L1 в биологическом образце и вторая стадия введения может включать введение ингибитора FGFR, если уровень экспрессии PD-L1 является высоким.

Как обсуждалось в другом месте настоящего документа, уровни экспрессии PD-L1 могут быть основаны на числовой H-оценке (низкий включает H-оценку приблизительно от 0 до приблизительно 99; умеренный включает H-оценку приблизительно от 100 до приблизительно 199; и высокий включает H-оценку приблизительно от 200 до приблизительно 300) или могут быть основаны на сравнении с референсной величиной.

В других вариантах осуществления способы можно осуществлять независимо от экспрессии PD-L1 в злокачественной опухоли на основании наличия одного или нескольких вариантов FGFR в биологическом образце без учета экспрессии PD-L1.

Подходящие биологические образцы в качестве неограничивающих примеров включают кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли, или их любое сочетание.

Описанные способы можно использовать для лечения ряда типов злокачественной опухоли, включая в качестве неограничивающих примеров, рак легких, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак молочной железы, рак яичников, рак головы и шеи, рак пищевода, глиобластома, или их любое сочетание. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака легких. Рак легких может быть немелкоклеточной аденокарциномой легких (NSCLC), немелкоклеточной плоскоклеточной карциномой, мелкоклеточным раком легких, или их любым сочетанием. Таким образом, в некоторых аспектах, способы можно использовать для лечения немелкоклеточной аденокарциномы. В других аспектах, способы можно использовать для лечения немелкоклеточной плоскоклеточной карциномы. Еще в других аспектах, способы можно использовать для лечения мелкоклеточного рака легких. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака желудка. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения рака пищевода. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения глиобластомы. В некоторых вариантах осуществления способы можно использовать для лечения любого сочетания вышеуказанных злокачественных опухолей.

Также в настоящем документе описаны применения антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR для получения лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли, в частности, для лечения злокачественной опухоли у пациента, где один или несколько вариантов FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента.

Каждый из вышеуказанных вариантов осуществления, описанный в отношении способа лечения злокачественной опухоли, можно использовать для применения антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR для получения лекарственного средства для лечения злокачественной опухоли, в частности, для лечения злокачественной опухоли у пациента, где один или несколько вариантов FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента.

Также в настоящем документе описаны комбинации антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR для применения для лечения злокачественной опухоли, в частности, для лечения злокачественной опухоли у пациента, где один или несколько вариантов FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента. Каждый из вышеуказанных вариантов осуществления, описанный в отношении способа лечения злокачественной опухоли, можно использовать с комбинацией антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR для применения для лечения злокачественной опухоли, в частности, для лечения злокачественной опухоли у пациента, где один или несколько вариантов FGFR присутствуют в биологическом образце от пациента.

Оценка образцов на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR.

Следующие способы для оценки биологического образца на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR равно применимы к любому из вышеописанных способов лечения.

Подходящие способы для оценки биологического образца на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR описаны в разделе о способах в настоящем документе и в предварительной патентной заявке США № 62/056159, патентной публикации США № US2016-0090633, и WO 2016/048833, которые включены в настоящий документ в полном объеме. Например, и без ограничений, оценка биологического образца на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR может включать любое сочетание следующих стадий: выделение РНК из биологического образца; синтез кДНК из РНК; и амплификацию кДНК (предварительно амплифицированную или не амплифицированную). В некоторых вариантах осуществления оценка биологического образца на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR может включать: амплификацию кДНК от пациента с парой праймеров, которые связываются с одним или несколькими вариантами FGFR и амплифицируют их; и определение, присутствует ли один или не-

сколько вариантов в образце. В некоторых аспектах, кДНК может быть предварительно амплифицирована. В некоторых аспектах, стадия оценки может включать выделение РНК из образца, синтез кДНК из выделенной РНК, и предварительную амплификацию кДНК.

Подходящие пары праймеров для проведения стадии амплификации в качестве неограничивающих примеров включают праймеры, описанные в предварительной патентной заявке США № 62/056,159, патентной публикации США № US2016-0090633, и WO 2016/048833, как показано ниже:

FGFR3TACC3 V1 Прямой: GACCTGGACCGTGTCTTACC (SEQ ID NO: 1)  
 Обратный: СТТССССAGTTCCAGGTTCTT (SEQ ID NO:2)  
 FGFR3TACC3 V3 Прямой: AGGACCTGGACCGTGTCTT (SEQ ID NO:3)  
 Обратный: TATAGGTCCGGTGGACAGGG (SEQ ID NO: 4)  
 FGFR3TACC3-Интрон Прямой: GGCCATCCTGCCCC (SEQ ID NO:5)  
 Обратный: GAGCAGTCCAGGTCCAGCCAG (SEQ ID NO: 6)  
 FGFR3BAIAP2L1 Прямой: СТGGACCGTGTCTTACCCT (SEQ ID NO:7)  
 Обратный: GCAGCCCAGGATTGAACTGT (SEQ ID NO:8)  
 FGFR2VICC1 Прямой: TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (SEQ ID NO:9)  
 Обратный: GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (SEQ ID NO: 10)  
 FGFR2AFF3 Прямой: TGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCT (SEQ ID NO: 11)  
 Обратный: ТТССССGGATTATTTCTTCAACA (SEQ ID NO: 12)  
 FGFR2CASP7 Прямой: GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA (SEQ ID NO: 13)  
 Обратный: АСТТGGATCGAATTCTCACTCTCA (SEQ ID NO: 14)  
 FGFR2CCDC6 Прямой: TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (SEQ ID NO: 15)  
 Обратный: GCAAAGCCTGAATTTCTTGAATAA (SEQ ID NO: 16)  
 FGFR20FD1 Прямой: AGGGTGCATCAACTCATGAATTAG (SEQ ID NO: 17)  
 Обратный: АСТТGGATCGAATTCTCACTCTCA (SEQ ID NO: 18)

Присутствие одного или нескольких вариантов FGFR можно оценивать в любой подходящий момент времени, включая момент после постановки диагноза, после удаления опухоли, после терапии первой линии, во время клинического лечения, или любого их сочетания.

Оценка экспрессии PD-L1 в злокачественной опухоли.

Следующие способы для оценки экспрессии PD-L1 в биологическом образце равно применимы к любому из вышеописанных способов лечения.

В некоторых вариантах осуществления описанные способы могут зависеть от экспрессии PD-L1 в биологическом образце от пациента. Таким образом, введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR может зависеть от экспрессии PD-L1 и присутствия одного или нескольких вариантов FGFR в биологическом образце от пациента. Способы могут включать оценку экспрессии PD-L1 в биологическом образце от пациента. Биологический образец, в котором оценивают экспрессию PD-L1, может быть тем же самым биологическим образцом, в котором оценивают присутствие одного или нескольких вариантов FGFR, или биологические образцы, в которых оценивают экспрессию PD-L1, могут отличаться от биологического образца, в котором оценивают присутствие одного или нескольких вариантов FGFR. "Тот же самый биологический образец" относится к одному образцу, в котором оценивают и экспрессию PD-L1, и варианты FGFR. "Отличающийся биологический образец" включает тот же самый источник образца (кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли, и т.д.), взятый в различные моменты времени, или отличающийся источник образца. Например, образец крови можно получать от пациента, оценивать экспрессию PD-L1 или присутствие одного или нескольких вариантов FGFR, и в более поздний момент времени, можно получать от пациента другой образец крови и оценивать на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR или экспрессию PD-L1. И напротив, образец крови можно получать от пациента и оценивать на экспрессию PD-L1 и/или присутствие одного или нескольких вариантов FGFR и можно получать от пациента образец солидной опухоли и оценивать на присутствие одного или нескольких вариантов FGFR и/или экспрессию PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии PD-L1 можно переводить в числовую Н-оценку (как описано в разделе о способах в настоящем документе). Уровень экспрессии PD-L1 можно переводить в числовую Н-оценку как: низкую экспрессию PD-L1, которая включает Н-оценку приблизительно от 0 до приблизительно 99; умеренную экспрессию PD-L1, которая включает Н-оценку приблизительно от 100 до приблизительно 199; или высокую экспрессию PD-L1, которая включает Н-оценку приблизительно от 200 до приблизительно 300. Лечение пациента может зависеть от этих Н-оценок. Например, если способы лечения осуществляются у пациента с низкой Н-оценкой, тогда пациент будет иметь экспрессию PD-L1, соответствующую Н-оценке приблизительно от 0 до приблизительно 99. Если спосо-

бы лечения осуществляются у пациента с умеренной H-оценкой, тогда пациент будет иметь экспрессию PD-L1, соответствующую H-оценке приблизительно от 100 до приблизительно 199. Если способы лечения осуществляются у пациента с высокой H-оценкой, тогда пациент будет иметь экспрессию PD-L1, соответствующую H-оценке приблизительно от 200 до приблизительно 300.

В других вариантах осуществления уровень экспрессии PD-L1 можно сравнивать с референсным уровнем экспрессии PD-L1. В предпочтительном варианте осуществления референсный уровень экспрессии PD-L1 может быть определен заранее. Например, может быть создан референсный набор данных с использованием образцов от неродственных пациентов с низкими, умеренными и высокими уровнями экспрессии PD-L1. Этот набор данных может представлять собой стандарт, при помощи которого сравнивают уровни экспрессии PD-L1 среди пациентов и/или количественно оценивают при помощи способа H-оценки. В некоторых вариантах осуществления референсный уровень экспрессии PD-L1 можно определять, сравнивая популяцию пациентов, которой вводят антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, с популяцией пациентов, которой вводят плацебо. Уровень экспрессии PD-L1 для каждого пациента в соответствующих популяциях можно определять в соответствии со способами, описываемыми в настоящем документе. Можно следить за клиническими исходами (например, выживаемость без прогрессирования или общую выживаемость) для популяций пациентов. Затем можно сравнивать клинические исходы для популяций пациентов относительно уровней экспрессии PD-L1. Референсный уровень экспрессии PD-L1 может соответствовать уровню экспрессии PD-L1, выше которого популяция пациентов, которой вводят антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, демонстрирует статистически значимое улучшение, по меньшей мере, одного клинического исхода по сравнению с популяцией пациентов, которой вводят плацебо. Уровень экспрессии PD-L1 пациента, который составляет меньше чем референсный уровень экспрессии PD-L1, особенно в сочетании с присутствием одного или нескольких вариантов FGFR в образце от пациента, может указывать на то, что пациент получит выгоду от лечения антителом, блокирующим взаимодействие между PD-1 и PD-L1, в комбинации с ингибитором FGFR. Например, в некоторых вариантах осуществления способы могут включать введение антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR и уровень экспрессии PD-L1 в биологическом образце меньше чем референсный уровень экспрессии PD-L1, где референсный уровень экспрессии PD-L1 соответствует уровню экспрессии PD-L1, выше которого лечение только антителом, блокирующим взаимодействие между PD-1 и PD-L1, вероятно, будет эффективным.

Способы для определения экспрессии PD-L1 в качестве неограничивающих примеров включают иммуногистохимию (ИГХ), Вестерн-блоттинг, микроскопию, иммунопреципитацию, анализы с ВСА, спектрофотометрию, или их любое сочетание. Примеры способов для оценки экспрессии PD-L1 описаны в разделе о способах в настоящем документе.

Экспрессию PD-L1 можно оценивать в любой подходящий момент времени, включая момент после постановки диагноза, после удаления опухоли, после терапии первой линии, во время клинического лечения, или любого их сочетания.

Следующие примеры приведены для дополнительного описания некоторых из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе. Примеры являются иллюстративными и не ограничивают раскрытые варианты осуществления.

### Примеры способов

#### Иммуногистохимия PD-L1.

Иммуногистохимию PD-L1 (ИГХ) проводили в клинической исследовательской организации (QualTek, Newtown, PA). Образцы окрашивали при помощи анализа на CD274 PD-L1 (только для научно-исследовательских целей, RUO). Срезы, окрашенные при помощи анализа на CD274 PD-L1 (RUO) были исследованы в случайном порядке и/или в слепом режиме клиническим патологом с профессиональным сертификатом, директором по медицинским вопросам клинических лабораторий QualTek (центр CAP/CLIA). Весь тканевой срез оценивали на CD274 PD-L1. Оценивали только жизнеспособную ткань; области некроза или явно плохо окрашенные области ткани не оценивали.

H-оценку опухоли рассчитывали из интенсивности реактивности мембран на CD274 PD-L1 по полуколичественной шкале из 4 оценок (0: ноль, отрицательное или неспецифическое окрашивание мембран клеток; 1+: низкое или слабоинтенсивное окрашивание мембран клеток; 2+: среднее или умеренно интенсивное окрашивание мембран клеток; и 3+: высокое или сильно интенсивное окрашивание мембран клеток) и вычисленного процента опухолевых клеток, положительных по CD274 PD-L1, (0-100%) для каждого отдельного значения интенсивности.

Реактивность мембран опухоли на CD274 PD-L1 передавали при помощи стандартной H-оценки - с минимальной опухолевой H-оценкой 0 и максимальной опухолевой H-оценкой 300: Опухолевая H-оценка =  $([\% \text{ положительных клеток с } 1+] \times 1) + ([\% \text{ положительных клеток с } 2+] \times 2) + ([\% \text{ положительных клеток с } 3+] \times 3)$ .

Секвенирование нового поколения (NGS).

NGS для мутаций и амплификации гена FGFR проводили в Foundation Medicine, Cambridge, MA с использованием панели FoundationOne (<http://www.foundationmedicine.com>).

Слитый FGFR.

Слитый FGFR определяли с использованием коммерческого анализа количественной ПЦР в реальном времени (qRT-PCR), разработанного Janssen Oncology Translational Research, как описано в предварительной заявке США № 62/056159, патентной публикации США № US2016-0090633, и WO 2016/048833.

Результаты.

Экспрессия PD-L1 в опухолях с мутациями FGFR и слитыми FGFR.

Для того чтобы определить перекрытие экспрессии PD-L1 с изменениями FGFR, проводили иммуногистохимию (ИГХ) для PD-L1 на образцах опухолевой ткани человека, которые затем оценивали на изменения FGFR. Амплификации и мутации FGFR выявляли при помощи секвенирования нового поколения (панель от Foundation Medicine, FMI). Скрининг на слитый FGFR проводили с использованием анализа qRT-PCR, разработанного Janssen.

Корреляция мутаций и амплификации FGFR с PD-L1.

Сначала экспрессию PD-L1 оценивали в партии из 120 опухолевых FFPE тканей легкого из коммерческого источника, состоящей из сорока образцов от каждой гистологической группы опухолевой ткани легкого: немелкоклеточная аденокарцинома легких (NSCLC), немелкоклеточная плоскоклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легких (SCLC). Мутации и амплификацию гена FGFR определяли при помощи панели от Foundation Medicine, окрашивание по PD-L1 в зависимости от статуса FGFR наносили на график для каждого типа опухоли (фиг. 1). Экспрессия PD-L1 была в значительной степени сохранена в опухолях без мутаций или амплификации FGFR. Из девяти образцов с мутациями FGFR, отсутствие окрашивания по PD-L1 наблюдали в семи образцах (78%). Два из девяти образцов показали очень низкое окрашивание по PD-L1 с H-оценками 20 и 70, соответственно. Из четырех образцов с амплификацией гена FGFR, один образец показал умеренно-высокое окрашивание по PD-L1 (H-оценка=140), а три практически не имели окрашивания (H-оценка=4, n=1). Отсутствие окрашивания наблюдали в одном опухолевом образце с мутацией и амплификацией гена FGFR. Статус по мутациям и амплификации FGFR был неизвестен для 24 опухолевых образцов, из которых девять продемонстрировали окрашивание по PD-L1 с H-оценками в диапазоне от 55 до 220.

Слитые FGFR и экспрессия PD-L1 в мочевом пузыре и NSCLC.

Затем проводили скрининг партии из 120 опухолевых FFPE тканей легкого на слитый FGFR с использованием анализа qRT-PCR, разработанного Janssen (как описано в предварительной заявке США № 62/056159, патентной публикации США № US2016-0090633, и WO 2016/048833), выявляя девять слияний (табл. 1). Результаты для экспрессии PD-L1 по статусу слияния FGFR для образцов с NSCLC tumor образцы (n=80) показаны на фиг. 2. Двадцать три процента (7/31) из образцов аденокарциномы (NSCLC) и 52% (13/25) из образцов немелкоклеточной плоскоклеточной карциномы были положительными по слияниям FGFR. Все положительные по слияниям образцы аденокарциномы демонстрировали отсутствие экспрессии или низкую экспрессию PD-L1, 6/7 (86%) или 1/7 (14%), соответственно (табл. 3). Отрицательные по слияниям образцы аденокарциномы демонстрировали диапазон PD-L1 от отсутствия экспрессии (12/31, 39%), низкой (12/31, 39%), умеренной (4/31, 13%) до высокой PD-L1 (3/31, 10%) (табл. 3). H-оценки PD-L1 положительных по слияниям образцов плоскоклеточной карциномы были равномерно распределены по категориям с отсутствием экспрессии, низкой, умеренной или высокой экспрессией (4/31, 31% каждая соответственно) (табл. 4). Отрицательные по слияниям образцы плоскоклеточной карциномы также показали диапазон H-оценок от отсутствия экспрессии (6/25, 24%), низкой (11/25, 44%), умеренной (5/25, 20%) и высокой экспрессии (3/25, 12%) (табл. 4).

Таблица 3

Аденокарцинома NSCLC - H-оценки PD-L1 по статусу слияния FGFR

Аденокарцинома NSCLC	Диапазон H-оценок					
	0	1-25	26-50	51-99	100-199	200-300
Категория:	Отсутствует	Низкая			Умеренная	Высокая
Положительные по слиянию	6 (86%)	--	--	1 (14%)	--	--
Отрицательные по слиянию	12 (39%)	9 (29%)	2 (6%)	1 (3%)	4 (13%)	3 (10%)

Таблица 4

Немелкоклеточная плоскоклеточная карцинома -  
Н-оценки PD-L1 по статусу слияния FGFR

Плоскоклеточный немелкоклеточный	Диапазон Н-оценок					
	0	1-25	26-50	51-99	100-199	200-300
Категория:	Отсутствует	Низкая			Умеренная	Высокая
Положительные по слиянию	4 (31%)	2 (15%)	1 (8%)	1 (8%)	4 (31%)	1 (8%)
Отрицательные по слиянию	6 (24%)	8 (32%)	2 (8%)	1 (4%)	5 (20%)	3 (12%)

Сорок пять опухолей мочевого пузыря, полученных из коммерческого источника, секвенировали на мутации при помощи панели от Foundation Medicine (FMI), окрашивали на экспрессию PD-L1, и проводили скрининг на слитый ген FGFR с использованием анализа qRT-PCR от Janssen. Сорок два из 45 образцов (93%) были положительными по слияниям FGFR. Пять образцов (11%) были положительными по мутации FGFR (FGFR3-R248C или FGFR3-S249C), и все они были также положительными по слияниям FGFR. Н-оценки окрашивания по PD-L1 для образцов с изменениями FGFR обобщены в табл. 5 и перечислены в табл. 6. Из образцов, положительных по слияниям FGFR, 22/37 (59%) были отрицательными по окрашиванию PD-L1. Десять положительных по слияниям FGFR образцов (27%) экспрессировали низкие уровни PD-L1, и пять образцов (14%) показали высокую экспрессию PD-L1. Все образцы с мутациями и слияниями FGFR в одном и том же опухолевом образце (n=5) были отрицательными по окрашиванию PD-L1. В целом, окрашивание PD-L1 отсутствовало у 64% (27/42) образцов мочевого пузыря с изменениями FGFR, при этом почти все опухоли из этой партии образцов были положительными по слияниям FGFR.

Были доступны данные по мутациям FGFR и экспрессии PD-L1 для семи коммерческих образцов метастатического NSCLC со слитыми FGFR (Janssen). В 4/7 (57%) образцов не наблюдали окрашивания PD-L1. Два образца демонстрировали очень низкое окрашивание PD-L1, с Н-оценками 4 и 15. Один образец показал умеренное окрашивание PD-L1 с Н-оценкой 160. Интересно то, что положительный по слиянию FGFR образец с умеренным окрашиванием PD-L1 обладал мутацией FGFR4 V550I -мутацией остатка-привратника FGFR с потенциалом придавать устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы.

В целом, эти данные показывают, что большинство из коммерчески доступных образцов опухоли с изменениями FGFR имеют очень маленькую экспрессию PD-L1 или не экспрессируют PD-L1.

Таблица 5

Окрашивание по PD-L1 в образцах мочевого пузыря, положительных по слиянию FGFR

n=42	Диапазон Н-оценок					
	0	1-25	26-50	51-99	100-199	200-300
Категория:	Отсутствует	Низкая			Умеренная	Высокая
Положительные по слиянию	22	8	--	2	--	5
Слияние + мутация	5	--	--	--	--	--
% от общего числа образцов FGFR+ с экспрессией на категорию	64%	19%	0%	5%	0%	12%

Таблица 6

Экспрессия PD-L1, слитый FGFR и мутационный статус в коммерческих образцах опухоли мочевого пузыря и NSCLC

ID образца от Janssen	Тип опухоли	Слитый ген/гены FGFR	Мутация FGFR	Н-оценка (0-300)
2329	Мочевой пузырь	Отсутствует	Отсутствует	300
2425	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:CASP7 /FGFR2:OFD1	Отсутствует	300
F26993.C3a	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF/FGFR2:CASP7/FGFR2:CCDC6	Отсутствует	300
F5244.E22b	Мочевой пузырь	FGFR2:CASP7	Отсутствует	300
F28052.E14a	Мочевой пузырь	FGFR2:BICC1/FGFR2:AFF3 /FGFR2:CCDC6	Отсутствует	280
F27999.D25	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:CCDC6	Отсутствует	250
F7799.H25b	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CA SP7/FGFR2:OFD	Отсутствует	70
F28057.D1a	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA	Отсутствует	60
F15377.A2	Мочевой пузырь	FGFR2:AFF3	Отсутствует	21
F28137.G3b	Мочевой пузырь	FGFR3:TACC3v3/FGFR2:AFF3	Отсутствует	20
F7538.A1b	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:BICC1/FGFR:AFF3/FGFR2:CA SP7	Отсутствует	20
F26375.A2	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF/FGFR2:CASP7	Отсутствует	18
F7830.G3ba	Мочевой пузырь	FGFR2:CASP7	Отсутствует	10
F7860.B2b	Мочевой пузырь	FGFR2:AFF3FGFR2:CASP7	Отсутствует	10
F27338.C	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:CASP7	Отсутствует	6

4a	пузырь		т	
F5242.G1 0ba	Мочевой пузырь	FGFR2:CASP7	Отсутствует т	3
2319	Мочевой пузырь	FGFR2:CASP7	Отсутствует т	0
2321	Мочевой пузырь	Отсутствует	Отсутствует т	0
2346	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:CASP7 /FGFR2:OFD1	Отсутствует т	0
2347	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIAP2L1/FGFR2:C CDC6	FGFR3- S249C	0
2362	Мочевой пузырь	FGFR3:TACC3v1/FGFR3:TA CC3v3/FGFR3:BAIA/FGFR2 :BICC1/FGFR2:AFF3/FGFR 2:CASP7/FGFR2:CCDC6	FGFR3- S249C	0
2376	Мочевой пузырь	FGFR3:TACC3.v1/FGFR2:B ICC1/FGFR2:CASP7	Отсутствует т	0
2381	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF3/ FGFR2:CASP7	FGFR3- R248C FGFR3- S249C	0
2430	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:CASP7	Отсутствует т	0
2434	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA	Отсутствует т	0
2458	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF3/ FGFR2:CASP7	FGFR3- R248C	0
2455	Мочевой пузырь	Отсутствует	Отсутствует т	0
2473	Мочевой пузырь	FGFR2:AFF3/FGFR2:OFD1	Отсутствует т	0
2480	Мочевой пузырь	FGFR2:OFD1	Отсутствует т	0
2518	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF3/ FGFR2:CASP7/FGFR2:OF	Отсутствует т	0



		D1		
2533	Мочевой пузырь	FGFR2:OFD1	Отсутствует Т	0
2541	Мочевой пузырь	FGFR2:CASP7/FGFR2:OFD1	Отсутствует Т	0
2561	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:BICC1 /FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP 7	Отсутствует Т	0
2563	Мочевой пузырь	FGFR2:OFD1	Отсутствует Т	0
4916	Мочевой пузырь	FGFR2:OFD1	Отсутствует Т	0
F27064.C FS	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF/F GFR2:CASP7	Отсутствует Т	0
F28132.B a	Мочевой пузырь	FGFR3:TACC3v1/FGFR3:BA IAP2L/FGFR2:BICC1/FGFR 2:CCDC6	Отсутствует Т	0
F7269.C2	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CA SP7	Отсутствует Т	0
F7271.AF Sb	Мочевой пузырь	FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7	Отсутствует Т	0
F7467.D1 bb	Мочевой пузырь	FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7 /FGFR2:CCDC6	Отсутствует Т	0
F7484.BF Sc	Мочевой пузырь	FGFR2:AFF3	Отсутствует Т	0
F7502.D1 b	Мочевой пузырь	FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7	FGFR3- S249C	0
F7789.DF Sb	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CA SP7	FGFR2- M537I	0
F7876.D1 bb	Мочевой пузырь	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:OF D1	Отсутствует Т	0
I- 7290.E13 a	Мочевой пузырь	FGFR2:CASP7	Отсутствует Т	0
CNT06GK	NSCLC	FGFR3:TACC3 интрон	FGFR4-	160
			V550I	
CNT0RHX	NSCLC	FGFR3:BAIAP2L	Отсутствует Т	15
CNT0RFD	NSCLC	FGFR2:BICC1	Отсутствует Т	4
CNT06FI	NSCLC	FGFR2:AFF3	Отсутствует Т	0
CNT06FJ	NSCLC	FGFR2:CCDC6	Отсутствует Т	0
CNT06G5	NSCLC	FGFR3:TACC3v1/FGFR3:TA CC3 интрон/FGFR2:AFF3	Отсутствует Т	0
CNT0RFX	NSCLC	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CA SP7	Отсутствует Т	0

FGFR в экспериментах *in vitro*.

Для определения воздействий JNJ427564493 на выживаемость иммунных клеток *in vitro*, мононуклеарные клетки периферической крови (ПВМС) от здоровых доноров стимулировали антителами к CD3

для активации Т-клеток, в присутствии увеличивающихся концентраций JNJ42756493. Также использовали нестимулированные РВМС для того чтобы определить, влияет ли JNJ42756493 на неактивированные популяции иммунных клеток. Выживаемость клеток оценивали в четыре различных момента времени, через 6 суток. Фиг. 3 показывает сигнал люминесценции, как измерение выживаемости клеток, в присутствии увеличивающихся концентраций JNJ42756493 (вплоть до 1 мкМ) на 1, 2, 5 и 6 сутки после обработки. И для стимулированных, и для нестимулированных групп во все исследованные моменты времени выживаемость клеток оставалась постоянной с увеличивающимися концентрациями соединения. Эти данные позволяют предположить, что добавление JNJ42756493 не влияет на выживаемость иммунных клеток.

JNJ42756493 затем исследовали, чтобы проанализировать влияние на активность антител к PD-1 в двух функциональных анализах *in vitro*: реакции смешанной культуры лимфоцитов (СКЛ); и анализ с антигеном цитомегаловируса (ЦМВ). Для анализа СКЛ CD4+ Т-клетки стимулируют аллогенными дендритными клетками, что приводит к активации Т-клеток и секреции IFN- $\gamma$ . В этом анализе, антитела к PD-1 вызывали дозозависимое увеличение уровней IFN- $\gamma$  (фиг. 4, PD-1 отдельно). Когда Т-клетки и дендритные клетки (ДК) обрабатывали 0,01, 1 или 100 нМ JNJ42756493, уровни IFN- $\gamma$  были аналогичны уровням, наблюдаемым у необработанных образцов (фиг. 4, JNJ-493 отдельно по сравнению с контролями), из чего можно сделать вывод, что ингибирование FGFR не влияет на активацию Т-клеток. Кроме того, комбинации JNJ42756493 с антителами к PD-1 вызывали секрецию IFN- $\gamma$ , аналогичную секреции, наблюдаемой для обработки анти-PD-1 отдельно (фиг. 4, JNJ-493+анти-PD-1 по сравнению с PD-1 отдельно). Эти результаты позволяют предположить, что JNJ42756493 не влияет на функциональную активность антител к PD-1 в анализе СКЛ.

В анализе с ЦМВ, РВМС от ЦМВ-реактивных доноров стимулировали добавлением антигена ЦМВ. ЦМВ-реактивные Т-клетки являются активными, наращиваются и секретируют провоспалительные цитокины, такие как IFN- $\gamma$ . В присутствии антитела к PD-1, после стимуляции ЦМВ секретировались значительно более высокие уровни IFN- $\gamma$  (фиг. 5, PD-1 отдельно). Напротив, JNJ42756493 отдельно не оказывал влияния на уровни цитокинов (фиг. 5, JNJ-493 отдельно). Аналогично, комбинации JNJ42756493 с антителами к PD-1 привели к аналогичным повышениям IFN- $\gamma$ , какие наблюдали с анти-PD-1 отдельно (фиг. 5, JNJ42756493+анти-PD-1 по сравнению с PD-1 отдельно). Эти данные показывают, что JNJ42756493 не влияет на активность антител к PD-1 в анализе с ЦМВ.

Специалистам в данной области будет очевидно, что можно производить множество изменений и модификаций в предпочтительных вариантах осуществления и что такие изменения и модификации можно производить в пределах сущности изобретения. Таким образом, предполагается, что прилагаемая формула изобретения охватывает все такие эквивалентные изменения, которые находятся в пределах сущности и объема изобретения.

Содержание каждого патента, патентной заявки и публикации, процитированных или описанных в настоящем документе, включено в настоящий документ в качестве ссылки в полном объеме.

Нуклеотидная последовательность слитых генов FGFR.

Нуклеотидные последовательности для кДНК слитого FGFR приведены в табл. 7. Подчеркнутые последовательности соответствуют или FGFR3, или FGFR2, последовательности черного цвета представляют собой партнеров слияния и последовательность с наклонным шрифтом представляет собой последовательность интрона гена FGFR3.

Таблица 7

FGFR3: TACC3v 1 (2850 пар оснований) (SEQ ID NO: 19)	<u>&gt;ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCA          TCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTTCGTGGGG          CGAGCGGCAGAAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTT          CGGCAGCGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCA          TGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTCCCTCGGAGCGT          GTCCTGGTGGGGCCCGCAGCGGTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTC          CGGGGCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCA          GTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGAC          GAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGA          GCGGATGGACAAGAAGCTGTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCC          GCTGCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCTGGCTGAAGAACGGC          AGGGAGTTCGCGGGCAGCACCCGATTGGAGGCATCAAGTGCAGCATCAGCA          GTGGAGCCTGGTATGGAAGCGTGGTGCCTCGGACCGCGCACTACACCT          GCGTGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTG          CTGGAGCGCTCCCGCACCGGCCATCCTGCAGCGGGGCTGCCGGCAACCA          GACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACG          CACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCAGTGGAGTGAATGGCAGCAAGGTG          GGCCCGGACGGCACACCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACAC          CACCGACAAGGAGCTAGAGGTCTCTCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACG          CCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCT          GCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGC          GGGCAGTGTGATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCAT          TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAA          GGCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACA          GGTGTCCCTGGAGTCCAACCGCTCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGGCGA          TCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTC          GAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCTGGG          CAAGCCCTTGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTTCATGGCGGAGGCCATCG          GCATTGACAAGGACCGGGCCCAAGCCTGTACCGTAGCCGTGAAGATGCTG          AAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGGACCTGGTGTCTGAGATGGAGAT          GATGAAGATGATCGGAAACACAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCTGCA          CGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACCGGCCAAGGGTAACCTG          CGGGAGTTTCTGCGGGCGGGCGGGCCCCGGGCTGGACTACTCTTCGACAC       </u>
--	---

	<p>CTGCAAGCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCT  ACCAGGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGG  GACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGC  AGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGA  CCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGTTGACCGA  GTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGGGTCTGCTCTGGGAGAT  CTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCA  AGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCAACTGCACACACGAC  CTGTACATGATCATGCGGGAGTGTGGCATGCCCGCCCTCCCAGAGGCCAC  CTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGTCCACCG  ACGTAAAGCGCACACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAG  CTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGAAGATCATGGACAGGTTGAAAGAGGT  TGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACTTCCAAAGCTG  AAATCCAGAAAGTTCTAAAAGAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCC  ATGGAGAAGTCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGT  GATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATT  ACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCAC  GCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAA  GGCCAGGCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGC  GCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAG  CTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>FGFR3:ТАСС3v3  (2955 пар  оснований)  (SEQ ID NO:20)</p>	<p>&gt;ATGGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCA  TCGTGGCCCGCGCCTCCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGG  CGAGGGCAGAAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTT  CGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGGTGGTCCCA  TGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTCGGAGCGT  GTCCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCCACGAGACTC  CGGGGCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCA  GTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGAGGAC  GAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCCGA  GCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCC  GCTGCCAGCGCGTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGC  AGGGAGTTCCCGGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCA  GTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCTCGGACCGCGGCAACTACACT  GCGTCTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTG  CTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCAACCA  GACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACG  CACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTG  GGCCGGGACGGCACACCTACGTTACCGTGTCTCAAGACGGCGGGCGCTAACAC  CACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGACACAACGTACCTTTGAGGACG  CCGGGAGTACACTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCT  GCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGC</p>

	<p>GGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCAT  TCCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAA  GGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTCCCGCTCAAGCGACA  GGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGAGCTCCAACACACCCTGGTGGCGA  TCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTC  GAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCCTGGG  CAAGCCCCCTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATCG  GCATTGACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTACCCTAGCCGTGAAGATGCTG  AAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGAT  GATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATCAACCTGCTGGGCGCTGCA  CGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTG  CGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGCGGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACAC  CTGCAAGCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCCT  ACCAGTGGCCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCAGAAAGTGCATCCACAGG  GACCTGGCTGCCGCAATGTGCTGGTACCAGGACAACGTGATGAAGATGCG  AGACTTCGGGCTGGCCCGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGA  CCAAGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGACCGA  GTCTACACTCACCAGAGTACGCTCTGGTCTTTGGGCTCCTGCTCTGGGAGAT  CTTCACGCTGGGGGCTCCCGTACCCCGGCATCCTGTGGAGGAGCTCTTCA  AGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCGCCAACTGCACACACGAC  CTGTACATGATCATGCGGGAGTGTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGCCAC  CTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCCTGACGTCCACCG  ACGTGCCAGGCCACCCCAAGGTGTTCGCGCCTGGGGGCCACCCCTGTCC  ACCGGACCTATAGTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGT  GGTAAAGGCACACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGC  TCCACGGGAAGAACCCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCAAGAGGTT  GTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGA  AATCCAGAAAGTCTAAAAGAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCA  TGGAGAAGTCTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTGGAGAACAGAAAGAGGTG  ATCGAGGGTACCAGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTA  CCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACG  CGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAG  GCCCAGGCGGAAGCGTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCG  CATCCAGTGCCTGGAGAAGCAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGC  TGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>Интрон FGFR3:ТАСС3  (4462 пар  оснований)  (SEQ ID NO:21)</p>	<p>&gt;ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCA  TCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCTTGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGG  CGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGGCAGCAGGAGCAGTTGGTCTT  CGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCA  TGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTCGGAGCGT  GTCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACAGGAGCTC  CGGGCCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGGCTACTGTGCCACTTCA</p>

GTGTGCGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGAC  
GAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGA  
GCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCC  
GCTGCCAGCCGCTGGCAACCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGC  
AGGGAGTTCGCGGGGAGCACCCGATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCA  
GTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCT  
GCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGAGCTG  
CTGGAGCGCTCCCCGACCGGCCATCCTGCAGCGGGGGTGCAGGCCAACCA  
GACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTGCAAGGTGTACAGTGACG  
CACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTG  
GGCCCGGACGGCACACCTACGTTACCGTGTCAAGACGGCGGGCGCTAACAC  
CACCGACAAGGAGCTAGAGGTCTCTCCTTGCACAACGTACACCTTGTAGGACG  
CCGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCT  
GCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGC  
GGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTC  
TCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAA  
GGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGGACCA  
GGTGTCCCTGGAGTCCAACCGCTCCATGAGCTCCAACACACCCTGGTGGCGA  
TCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTC  
GAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCTGGG  
CAAGCCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTATGGCGGAGGCCATCG  
GCATTGACAAGGACCGGCCGCAAGCCTGTCAACCGTAGCCGTGAAGATGCTG  
AAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTGCGACCTGGTGTCTGAGATGGAGAT  
GATGAAGATGATCGGGAACACAAAACATCATCAACCTGTGGGCGCTGCA  
CGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGTGGTGGAGTACGCGGCAAGGGTAACTG  
CGGGAGTTTCTGCGGGCGGGCGGGCCCCGGGCTGGACTACTCTTCGACAC  
CTGCAAGCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTGTGCCT  
ACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGG  
GACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGC  
AGACTTCGGGCTGGCCCGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACGA  
CCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGACCGA  
GTCTACACTCACAGAGTGACGCTGGTCTTGGGGTCCGTCTGGGAGAT  
CTTCACGCTGGGGGCTCCCGTACCCCGCATCCCTGTGGAGGAGCTTTCA  
AGCTGTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCAACTGCACACACGAC  
CTGTACATGATCATGCGGGAGTGTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGCCAC  
CTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTTCCTTACCGTGACGTCCACCG  
ACgtgagtgtgctctggcctggtgccacccgctatgcccctccccctgcc  
gtccccggccatcctgccccagagtgtgaggtgtgggggggacctTCTG  
GCCCAGGTGCCCTGGCTGACCTGGACTGCTCAAGCTCTCCAGAGCCCAGGA  
AGTTCTGAGAACCAAATGGTGTCTCCAGAAAAGTGTCTGGCAGCCCTGAGCA  
AGCCGTGGAGGAAAACCTTAGTTCTATTCCTTAGACAGAAGAGTGACACCCG  
CCTCTGAGACCCTAGAAGACCCTTGCAGGACAGAGTCCCAGCACAAAGCGGAG

	<p>ACTCCGCACGGAGCCGAGGAAGAATGCAAAGCGGAGACTCCGCACGGAGCCGA  GGAGGAATGCCGGCACGGTGGGGTCTGTGCTCCCGCAGCAGTGGCCACTTCCG  CTCCTGGTGAATCCCTAAGGAAGCCTGCGGAGGAGCACCCCTGCAGGGTCTG  CCTGGCGAAGCCCTGGGCTGCCCTGCGGGTGTGGGCACCCCGTGCCAGCAGA  TGGCACTCAGACCCTTACCTGTGCACACACCTCTGCTCCTGAGAGCAGACGCC  CAACCAACCACCTGGTGGCTGGCAGGGCCATGACCCTGAGTCTCAGGAAGAA  GTGGCTGCAGGCCAAATGGCCAGCTCCTCGAGGAGCGGACCTGTAATACTAGA  ATTTGATGTATCTGATGGCGCCACCAGCAAAGGGCACCCCAAGGAGAC  TGGGAGAGAGGTCCGGCCTCAAGCCTCCCTTGAGGAAAGCAGCAGTGGGCAG  CAAAGGCCCGCAGGAGGTGGAGGAGGACGACGGTAGGAGCGGAGCAGGAGA  GGACCCCCCATGCCAGCTTCTCGGGGCTTACCACCTCGACTGGGACAAAA  TGGATGACCCAACTTCATCCCGTTCGGAGGTGACACCAAGTCTGTTGCACT  GAGGCCAGCCCCAGAAAGCCCTGAGACCAGGCTGGGCCAGCCAGCGGCTGA  ACAGTTGCATGCTGGGCTGCCACGGAGGAGCCAGGTCCCTGTCTGAGCCAGC  AGCTGCATTAGCCTCAGCGGAGGACACGCCTGTGGTGCAGTTGGCAGCCGAG  ACCCCAACAGCAGAGAGCAAGGAGAGAGCCTTGAACCTGTCAGCAGCCTCGCT  TCCCACAAGCTGTCCAGGCAGTGAGCCAGTGCCACCCCATCAGCAGGGGACG  CTGCCCTGGAGCTGAAAGAGGAGGCTTCAAGAGACCCCGTGAGGTTCTAGGC  ACGGGCGCGGAGGTGGATTACCTGGAGCAGTTTGGAACTTCTCGTTAAGGA  GTCGGCCTTGAGGAAGCAGTCTTATACCTCAAGTTCGACCCCTCCTGAGGG  ACAGTCTGGTAGACCAGTGCCTGGCCACCGAGACCAGCAGCATGCACGGT  GCAAATGAGACTCCCTCAGGACGTCCGCGGGAAGCCAAGCTTGTGGAGTTGGA  TTTCTTGGGAGCACTGGACATTCCTGTGCCAGGCCACCCCAAGGTGTTCCCG  CGCCTGGGGGCCACCCCTGTCCACCGGACCTATAGTGGACCTGCTCCAGTAC  AGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGACACAGGAGGAGAACCGGGA  GCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGAACCTGGAACCTGGGGAAGA  TCATGGACAGGTTTCAAGAGGTTGTGTACCAGGCCATGGAGGAAGTTCAGAAG  CAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTCTAAAAGAAAAAGACCA  ACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCTTCTCCGACCTCTTCAAGC  GTTTTGAAGAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCAAGAACGAAGATCA  CTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCCAGGAGGGCCAGAG  GTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAGCTGGCAAACGAGG  AGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCAGGCCGGAAGCGTTGGCCCTCCAGGCC  AGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGGAGAAGACAGTGGAGCA  GAAGACTAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCGACGACCTCATCTCCA  AGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>FGFR3:BAIAP2L1  (3765 пар  оснований)  (SEQ ID NO:22)</p>	<p>&gt;ATGGGCGCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCA  TCGTGGCCGGCGCCTCCTCGGAGTCCCTGGGGACGGAGCAGCGCTGTTGGG  CGAGCGGCAGAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTT  CGGCAGCGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCGCCCGGGGGTGGTCCCA  TGGGGCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTCGGAGCGT  GTCCTGGTGGGGCCCGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACAGGAGCTC</p>

<p> <u>CGGGGCTACAGCTGCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCA</u>  <u>GTGTGGGGTGACAGACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGAC</u>  <u>GAGGCTGAGGACACAGGTGTGGACACAGGGCCCCCTTACTGGACACGGCCGA</u>  <u>GCGGATGGACAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCAACACCGTCCGCTTCC</u>  <u>GCTGCCAGCCGCTGGCAACCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGC</u>  <u>AGGGAGTTCGCGGGGAGCACCCGATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCA</u>  <u>GTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCT</u>  <u>GCCTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTG</u>  <u>CTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGGGGGCTGCCGGCAACCA</u>  <u>GACGGCGGTGCTGGGCAGCGACGTGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACG</u>  <u>CACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTG</u>  <u>GGCCCCGAGCGCACACCTACGTTACCGTGCTCAAGTCCTGGATCAGTGAGAG</u>  <u>TGTGGAGGCCGACGTGCGCCTCCGCTGGCCAATGTGTGGAGCGGGACGGGG</u>  <u>GCGAGTACCTCTGTCGAGCCACCAATTTATAGGCGTGGCCGAGAAGCCCTTT</u>  <u>TGGCTGAGCGTTCACGGCCCCGAGCAGCCGAGGAGGAGTGGTGGAGGCTGA</u>  <u>CGAGGCGGCGAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTGGCTTCTTCC</u>  <u>TGTTTCATCCTGGTGGTGGCGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCGCAGCCCCCC</u>  <u>AAGAAAGGCCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCGCTCAA</u>  <u>GCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACCGCTCCATGAGCTCCAACACACCACTGG</u>  <u>TGCGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCC</u>  <u>GAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGAC</u>  <u>CCTGGGCAAGCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGG</u>  <u>CCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAAG</u>  <u>ATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGGACCTGGTGTCTGAGAT</u>  <u>GGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAACATCATCAACCTGTGGGGC</u>  <u>CCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAGGTT</u>  <u>AACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGGCCCCCGGGCTGGACTACTCCTT</u>  <u>CGACACCTGCAAGCCGCCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTT</u>  <u>GTGCCTACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCAGAAAGTGCATC</u>  <u>CACAGGGACCTGGCTGCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAA</u>  <u>GATCGCAGACTTCGGGCTGGCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGA</u>  <u>AGACGACCAACGGCCGGCTGCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTTT</u>  <u>GACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGCTCTGGTCTTTGGGGTCTGCTCTG</u>  <u>GGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGC</u>  <u>TCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCAACTGCACA</u>  <u>CACGACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGGTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAG</u>  <u>GCCCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCGTGACGT</u>  <u>CCACCGACAATGTTATGGAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAAC</u>  <u>CTGGGGAAAAATTATGAGAAAGCTGTAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAAGC</u>  <u>CTACTACGATGGAGTGGCCAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGTCCCCCGTGT</u>  <u>CAACTGAAGTGGGACATGTCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTC</u>  <u>AACGAGAGTCTTATGAAAATTTAAAAAATTCACAAAGAGATTATCCATGA</u> </p>
--



	<p>GCTGGAGAAGAAGATAGAACTTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAA  GATACCAAACAGAACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCT  GAGTTGAAGAAGATCAGAAGGAAAAGCCAAAGGAAGCCGAAACGCACTCAATA  TGAACACAAAAGAAATTGAGTATGTGGAGACCGTTACTTCTCGTCAGAGTGAAA  TCCAGAAATTCATTGCAGATGGTTGCAAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAGAGG  CGCTTCTGCTTTCTGGTTGATAAGCACTGTGGCTTTGCAAACCACATACATTA  TTATCACTTACAGTCTGCAGAACTACTGAATTCCAAGCTGCCTCGGTGGCAGG  AGACCTGTGTTGATGCCATCAAAGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAA  GAAATAAAGACCCAGCCTCTACCCCGTGTCTGGAACCTCCTCAGGCTTCACC  CATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTTAGGAAAGATTACGACACCCCTTCTAAAT  GCTCACCAAAGATGCCCCCGCTCCTTCAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTG  ATCGATATGTTAATAACCCAGCCACGGCTGCCCGAATTCACAAAGGGTAAA  TAATTCACAGGTACTTCCGAAGATCCCAGTTTACAGCGATCAGTTTCGGTTG  CAACGGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAAGTGAAGACCATCTTCCGCAC  ACTGCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTGCACAGGGAGATGTCATCAC  GCTGCTCATCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCTATGGAGAACACGACGTGT  CCAAGGCGAGGGGTTGGTTCCCGTCTGTCGACGAAAGTTGCTGGAGAAAAT  GAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCAACACAGTGAGAAGCAT  CAGCACCGTGAACTTGTCTGAGAATAGCAGTGTGTGTCATCCCCCACCCGACT  ACTTGAATGCTTGTCCATGGGGGAGCTGCCGACAGGAGAGCAGATTCGGCC  AGGACGACATCCACCTTAAGGCCCGAGCTCAAGCCCGAGACCGCGGCTCC  TAACGATGCCAAGGGACTGCAAAGCCGCTTTTCTCAGCGGAGAAAACCCCT  TTGCCACTGTGAACTCCGCCGACTGTGACGAATGATCGCTCGGCACCCATC  ATTCGATGA</p>
<p>FGFR2: BICC1 (4989  пар оснований)  (SEQ ID NO: 23)</p>	<p>&gt;ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTTGCTCACCATGG  <u>CAACCTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTA</u>  <u>GAGCCAGAAGAGCCACCAACCAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGT</u>  <u>GGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCG</u>  <u>TGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTG</u>  <u>CTTATGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCT</u>  <u>CTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGG</u>  <u>TGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGT</u>  <u>GCGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGACACCATACTGGAC</u>  <u>CAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTG</u>  <u>TCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTG</u>  <u>AAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCAGGAGCATCGCATTTGGAGGCTACAAGGTACG</u>  <u>AAACCAGCACTGGAGCCTCATATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAA</u>  <u>ATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCAC</u>  <u>CTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGCC</u>  <u>GGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTT</u>  <u>ACAGTGATGCCAGCCACATCCAGTGGATCAAGCAGTGGAAAAGAACGGC</u>  <u>AGTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGGCCGCGG</u></p>

<p> <u>TGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTCGGAATGTAAC</u>  <u>TTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGTAATTCTATTGGGATATCC</u>  <u>TTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGAT</u>  <u>TACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGTCTTCT</u>  <u>TAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACC</u>  <u>AAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTAT</u>  <u>CCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAAC</u>  <u>CCAACACCCCGCTGGTGAAGATAACAACACGCCTCTCTCAACGGCAGACACC</u>  <u>CCCATGCTGGCAGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGCCAAAATGGGA</u>  <u>GTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTG</u>  <u>GGCAAGTGGTCATGGCGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAG</u>  <u>GCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCT</u>  <u>TTCTGATCTGGTGTGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGA</u>  <u>ATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATA</u>  <u>GTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAACTCCGAGCCCGGAGGCC</u>  <u>ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGA</u>  <u>CCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC</u>  <u>TTGGCTTCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTGGT</u>  <u>AACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCA</u>  <u>ACAATATAGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG</u>  <u>ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTATGATAGAGTATACTCATCAGAGTATGCTGTG</u>  <u>TCCTTCGGGGTGTAAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACC</u>  <u>CAGGGATTCCTGGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATG</u>  <u>GATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACGTACATGATGATGAGGGACTGTTG</u>  <u>GCATGCAGTCCCTCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGG</u>  <u>ATCGAATTCCTCACTCTCACAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAATACGCAG</u>  <u>ATTGCTTGGCCATCAAACTGAAGATCGGAGCCAAATCCAAGAAAGATCCCCA</u>  <u>TATTAAGGTTTCTGAAAAGAAAGAAGATGTTAAAGAAGCCAAGGAAATGATCA</u>  <u>TGTCTGTCTTAGACACAAAAAGCAATCGAGTCACACTGAAGATGGATGTTTCA</u>  <u>CATACAGAACATTCACATGTAATCGGCAAAGTGGCAACAATATTAATAAAGT</u>  <u>GATGGAAGAAACCGGATGCCATATCCACTTCCAGATTCCAACAGGAATAACC</u>  <u>AAGCAGAAAAAGCAACCAGGTATCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAA</u>  <u>TCTGCCGAGTTAGAATTCGGGAGCTGCTTCCFTTGGTGTGATGTTTGAGCT</u>  <u>ACCAATTGCTGGAATTCCTCAACCGGTTCTGATCCTAATCCCCCTCTATTC</u>  <u>AGCATATATCACAACGTACAATATTTCAATATCATTAAACAGCGTCCCAGA</u>  <u>ATGTATGGTGTACTGTATAGTACGAGGGTCTCAGAATAACACTAGTGCTGT</u>  <u>GAAGGAAGGAAGTCCATGCTGTGTAACATCTTGTGGGAGCTTAGCATCAG</u>  <u>CTATTCCTGTGAGCACAACTAGATATTCAGCTCAACATCATCTCTTTATG</u>  <u>ATGGGTCGAAATGGGAGCAACATCAAACATATCATGCAGAGAACAGGTGCTCA</u>  <u>GATCCACTTTCCTGATCCCAGTAATCCAAAAAGAAATCTACCGTCTACCTCC</u>  <u>AGGGCACCATGAGTCTGTCTGTCTGCAAGGCAATATCTCATGGGTTGTCTT</u>  <u>CCTCTGTGTTGATGTTTATGATGAAGGAAGAAATTGAAGTAGATCCCAATT</u> </p>
--

	<p>CATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGATGTCTTCATCAGTATTAACCAAAGC          CCAAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTGTGAAAAGTGTGAGCGAAATGCCTTA          AATATGTATGAAGCAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAAGCAGTGGGGTTAC          CATAGCAACCAGTCCATCCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTCCCA          GCCTGGATATCTTAGCTTCAGCAGGCCCTGGACTCACTGGACTAGGTCTTTTG          GGACCCACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACCTCACTCTGAA          TGCTCTTAATAGCTCAGTCAGTCCTTTGCAAAGTCCAAGTCTGGTACACCCA          GCCCCACATTATGGGCACCCCACTTGCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTT          TCTGTATAACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCCAAGCCACATTAECTAA          TATTTTGTGTCTGGAGTGCCACCTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTC          CTGGCTTACTCCTGTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAA          AAAATCTCTGCTGCTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATATAAAATATGG          TGCAATATCCACTTCATCACTTGGAGAAAAGTGTGAGTGCAAAATCACGGGG          ATCCGTCCATCCAGACAAGTGGGTCTGAGCAGACATCTCCCAAATCAAGCCCC          ACTGAAGGTTGTAATGATGCTTTTGTGAAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCTTC          CCATTCTGGGAATGCTGGTGAAGTGAACAGATGATGTGTCCCTCCAAGGTTT          CCTGTGCCAAAAGGCAGACAGTGGAACTATTGCAAGGCACGAAAAACTCACAC          TTACACAGCACTGACAGGTGCTCTCAGACCCTGAACTGAGTGCTACCGAAAG          CCCTTTGGCTGACAAGAAGGCTCCAGGGAGTGAGCGCGCTGCAGAGAGGGCAG          CAGCTGCCAGCAAACTCCGAAAGGGCCACCTTGCTCCACGGTCATCATAT          GTCAACATGCAGGCATTTGACTATGAACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAAGC          TATGTTAAGAACCAGTGGTGACGGAGGTGAGAACGCCCAAAATACCTGGA          GTGGCTGGGTTTTCTAAATCCATGCCAGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGA          AGGGCCAATCATGTGCTTATAAGCCACAATGACAACCACTTATGAGGGCTC          ATCCATGTCCCTTTCACGGTCCAACAGTCGTGAGCACTTGGGAGGTGGAAGCG          AATCTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATTGGACCTGGAAGTCATAGTGAA          TTTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAACAAAACAAATCAACGGAACA          CTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGAAGTGCATTTCTCGTGCAGGAAGCA          ATGGCTGTAACCTAAATAGCTCTTTCAAAGGTTCTGACCTCCCTGAGCTCTC          AGCAAACCTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAGCAACAAGAGATCGA          TCTTCAGACATTCCTCACTCTCACAGATCAGGATCTGAAGGAGCTGGGAATAA          CTACTTTGGTGCCAGGAGGAAAAATGCTGCTTGCATTTGAGAACTAAATAAA          AACCGAAGAAAGCTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTCTCGGAAGG          TGGAGCGAGTGGAAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCTAGTGTCA          GTGGCCGCTGGTAG</p>
<p>FGFR2:AFF3 (5109          пар оснований)          (SEQ ID NO:24)</p>	<p>&gt;ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTTGTCACCATGG  <u>CAACCTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTA</u>  <u>GAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAATACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGT</u>  <u>GGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCG</u>  <u>TGATCAGTTGGACTAAGGATGGGTGCACTTGGGGCCAACAATAGGACAGTG</u>  <u>CTTATGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCCTAGAGACTCCGGCCT</u>  <u>CTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGG</u></p>

TGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGT  
GCGGAAGATTTTGTCTAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGAC  
CAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTG  
TCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTG  
AAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACC  
AAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAA  
ATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCAC  
CTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGGACTGCC  
GGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTT  
ACAGTGATGCCAGCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGC  
AGTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGTTCTCAAGCCGCCGG  
TGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTGGAATGTAAC  
TTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGTAATTCTATTGGGATATCC  
TTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCCCTGGAAGAGAAAAGGAGAT  
TACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCT  
TAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACC  
AAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTAT  
CCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAAC  
CCAACACCCCGCTGGTGGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGGCAGACACC  
CCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGA  
GTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTG  
GGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAG  
GCGGTACCCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAGACCT  
TTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGA  
ATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGCCCTCTCTATGTCATA  
GTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC  
ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGA  
CCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC  
TTGGCTTCCCAAAAATGTATTTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAATGTTTGGT  
AACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCA  
ACAATATAGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG  
ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGTAGAGTATACACTCATCAGAGTATGCTCTG  
GTCTTCCGGGTGTTAATGTGGAGATCTTCACTTTAGGGGCTCGCCCTACC  
CAGGGATCCCCTGGAGGAACTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATG  
GATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACGTACATGATGATGAGGGACTGTTG  
GCATGCAGTGCCCTCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGG  
ATCGAATTCCTACTCTCACAAACCAATGAGGAGAGTAGATCTGGAAAACCAAC  
AGCTGTGTTGAAGAAAATAATCCGGGAGATGACCTGGCTTCCACCACTTCTGC  
TATTCAGCACCTGGCAAAGTGAACCAACCAATTTCCATTTCCAAAATAAGG  
ACTCTCAGCTTGTATCCTCTGGACACAATAATCCAAGAAAGGTGATGCAGAG  
CCAGAGAGTCCAGACAGTGGCACATCGAATACATCAATGCTGGAAGATGACCT  
TAAGCTAAGCAGTATGAAGAGGAGAATGAACAGCAGGCAGCTCAGAGAACGG

<p> CTCTCCGCGCTCTCTCTGACAGCGCCGTGGTCCAGCAGCCCACTGCAGAACC  TCGGTGCCCTTCCAGCAAGGGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCGGCAGCAGCAG  CTCTCCAGCGACTCAGAGAGCAGCTCCGGATCTGACTCGGAGACCCGAGAGCA  GCTCCAGCGAGAGTGAGGGCAGCAAGCCCCCACTTCTCCAGCCCCGAGGCT  GAACCGGCATCCTCTAACAAGTGGCAGCTGGATAAATGGCTAAACAAAGTTAA  TCCCCACAAGCTCCTATTCTGATCCAAAATGAAAGCCACGGGTCAGAGAGCA  ATCAGTACTACAACCCGGTGAAGAGGACGTCCAGGACTGTGGGAAAGTCCCC  GACGTTTGCCAGCCAGCCTGAGAGAGAAGGAGATCAAGAGCACTTGCAAGGA  GGAGCAAAGGCCAAGGACAGCCAACAAGGCCCTGGGAGTAAAGGCGTGAAGC  AGAAGTCCCCGCGCCGCGCCGTGGCCGTGGCGGTGAGCGCAGCCGCCCGCCA  CCCGCAGTGCCCTGTGCGCCCGCGGAGAACCGCCCGCCTGCCCGGAGGTC  CGCGGGCAAGAAGCCACCAGGCGCACCAGAGGACCTCAGCCGGGAGCGCG  CCAACTGCCACCGGCCGAGGAGCCCGCGGCCGCGGACGCGCTGGGACGAGC  GTGGTGGTCCCCCGGAGCCACAAAACCAGGCCCTGTGGCAACAACAGAGC  GAGCCACCGCAAGGAGCTGCGCTCCTCCGTGACCTGCGAGAAGCGCCGACGC  GGGGGCTAAGCAGGATCGTCCCAAATCCAAGGAGTTCATTGAGACAGAGTCG  TCATCTTCATCCTCCTCCTCGGACTCCGACCTGGAGTCCGAGCAGGAGGAGTA  CCCTCTGTCCAAAGCACAGACCCTGGCTGCCTCTGCCTCCTCCGGGAATGATC  AGAGGCTGAAGGAGCCGCTGCCAACGGGGGAGTGGTCCTAGGGCCCTGTGA  GGCTCCATCAACGCCAGGACCACAGTGACATCGCCAAGGAGCTGGAGGAGCA  GTTCTACACACTGGTCCCCTTTGGCCGGAACGAACCTCTCTCCCCTCTAAAGG  ACAGTGATGAGATCAGGTCTCTCTGGGTCAAATCGACCTGACCTCCTGTCC  AGGATCCCAGAACACTGCCCCAGGAGCCAGGGTATTGAGCGCCCTGCCAC  CAAGGACTCTGAGAGCGCACCGCCAGCCACACCTCGGACACACCTGCAGAAA  AGGCTTTGCCAAAATCCAAGAGGAAACGCAAGTGTGACAACGAAGCAGACTAC  AGGGAGATCAAGAAGTCCAGGGAGAGAAAGACAGCTCTTCAAGACTGGCCAC  CTCCACCAGTAATACTTTGTCTGCAAACCACTGCAACATGAACATCAACAGTG  TGGCAATACCAATAAAATAAAAATGAAAAATGCTTCGGTCGCCCATCTCACCC  CTCTCTGATGCATCTAAACACAAATACACCAGCGAGGACTTAACTTCTTCCAG  CCGACCTAATGGCAACAGTTTGTTTACTTCAGCCTCTTCCAGCAAAAAGCCTA  AGGCCGACAGCCAGCTGCAGCCTCACGGCGGAGACCTCACGAAAGCAGCTCAC  AACAACTCTGAAAACATTCCTCCTCCACAAGTCACGGCCGAGACGAAGCCGTG  GTCTCCAGGCTCCAACGGCCACAGGACTGCAAGAGGCAGAACTTGTCTTCG  ATGATATGCCTCGCAGTGCCGATTATTTTATGCAAGAAGCTAAACGAATGAAG  CATAAAGCAGATGCAATGGTGGAAAAGTTTGGAAAGGCTTTGAACTATGCTGA  AGCAGCATTGTCTTTATCGAGTGTGGAAATGCAATGGAACAAGGCCCATGG  AATCCAAATCTCCTTATACGATGTATTAGAAAACAGTAGAGCTCATCAGGTAT  GCTATGAGACTAAAAACCACTCAGGCCCAATGCCACACCAGAAGCAAAACA  ACTGGTGCATTATGTTACCGATGCCTGGCCCTCCTGTACTGGCGGATGTTTC  GACTCAAAGGGACCAGCTGTAAGTATTCAAAGCACTAATCGACTATTTTC  AAGAACTCATCTAAAGCCGCCCAAGCCCATCTCCGTGGGGGGCAGTGGAAA  GAGCACTGGAACCCATCCCCATGTCTCCCAACCCCTCTCCGCCAGCTCCG </p>
--

	<p>TGGGGTCTCAGGGCAGCCTCTCCAACGCCAGCGCCCTGTCCCGTCGACCATC  GTCAGCATCCCACAGCGCATCCACCAGATGGCGGCCAACCCAGTCAGCATCAC  CAACAGCATCCTGCACAGCTACGACTACTGGGAGATGGCCGACAACCTGGCCA  AGGAAAACCGAGAATTCTTCAACGACCTGGATCTGCTCATGGGGCCGGTCACC  CTGCACAGCAGCATGGAGCACCTGGTCCAGTACTCCCAACAGGGCCTGCACTG  GCTGCGGAACAGCGCCACCTGTCTATAG</p>
<p>FGFR2: CASP7 (3213  пар оснований)  (SEQ ID NO:25</p>	<p>&gt;ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGGTCACCATGG  CAACCTTGTCCTCGGCCCGGCCCTCCTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTA  GAGCCAGAAGAGCCACCAACCAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGT  GGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCG  TGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTG  CTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCT  CTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGG  TGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGT  GCGGAAGATTTTGTAGTGAGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGAC  CAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGTGTGCCTGCGGCCAACACTG  TCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTG  AAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACG  AAACCAGCCTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAA  ATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCAC  CTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACGGCCCATCCTCAAGCCGGACTGCC  GGCAAATGCCTCCACAGTGGTGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTT  ACAGTGATGCCAGCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGC  AGTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGGTTCTCAAGCCGCCGG  TGTAAACACCACGGACAAGAGATTGAGGTTCTCTATATTGGAATGTAACCT  TTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGTAATTCTATTGGGATATCC  TTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGAT  TACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGCTTCT  TAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACC  AAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTAT  CCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAAC  CCAACACCCCGCTGGTGGAGATAACAACACGCCTCTCTCAACGGCAGACACC  CCCATGCTGGCAGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGACCCAAAATGGGA  GTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTG  GGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAG  GCGGTACCCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAGACT  TTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGA  ATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCATA  GTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC  ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGA  CCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC  TTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTGGT</p>

	<p><u>AACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCA</u>  <u>ACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG</u>  <u>ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGTAGAGTATACACTCATCAGAGTATGTCTG</u>  <u>GTCTTCGGGGTGTAAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACC</u>  <u>CAGGGATTCCCCTGGAGGAACTTTTAAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATG</u>  <u>GATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTG</u>  <u>GCATGCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGG</u>  <u>ATCGAATTCTCACTCTCACACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATT</u>  <u>GAAGAGCAGGGGGTTGAGGATTCAGCAAATGAAGATTCAAGTGGATGCTAAGCC</u>  <u>AGACCGGTCTCGTTTGTACCGTCCCTCTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCA</u>  <u>CCATGCGATCCATCAAGACCACCCGGGACCGAGTCCCTACATATCAGTACAAC</u>  <u>ATGAATTTTAAAAAGCTGGGCAAATGCATCATAATAACAACAAGAACTTTGA</u>  <u>TAAAGTGACAGGTATGGGCGTTCGAAACGGAACAGACAAAGATGCCGAGGGCC</u>  <u>TCTTCAAGTGCTCCGAAGCCTGGGTTTGTACGTGATTGTCTATAATGACTGC</u>  <u>TCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTTAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATAC</u>  <u>AAATGCCGCTGCTTCGCCTGCATCCTCTTAAGCCATGGAGAAGAAAAATGTAA</u>  <u>TTTATGGGAAAGATGGTGTACACCAATAAAGGATTTGACAGCCCACTTTAGG</u>  <u>GGGGATAGATGCAAAACCTTTTAGAGAAACCAAACTCTTCTTCAATTCAGGC</u>  <u>TTGCCGAGGACCAGCTTGATGATGGCATCCAGGCCGACTCGGGGCCATCA</u>  <u>ATGACACAGATGCTAATCCTCGATACAAGATCCCAGTGGAAGCTGACTTCCTC</u>  <u>TTCCGCTATTCACGGTTCAGGCTATTACTCGTGGAGGAGCCAGGAAGAGG</u>  <u>CTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTCTGCTCCATCCTGGAGGAGCACGAAAAGACC</u>  <u>TGGAATCATGCAGATCCTCACCAGGTGAATGACAGAGTTGCCAGGCACCTT</u>  <u>GAGTCTCAGTCTGATGACCCACTTCCATGAGAAGAAGCAGATCCCCTGTGT</u>  <u>GGTCTCCATGCTCACCAGGAACTCTACTTCAGTCAATAG</u></p>
<p>FGFR2:CCDC6 (3423  пар оснований)  (SEQ ID NO:26)</p>	<p><u>&gt;ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGG</u>  <u>CAACCTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTA</u>  <u>GAGCCAGAAGAGCCACCAACCAATACCAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGT</u>  <u>GGCTGCGCCAGGGGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCG</u>  <u>TGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTG</u>  <u>CTTATGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCCTAGAGACTCCGGCCT</u>  <u>CTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGG</u>  <u>TGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGT</u>  <u>GCGGAAGATTTTGTCAAGTGAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGAC</u>  <u>CAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTG</u>  <u>TCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTG</u>  <u>AAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACG</u>  <u>AAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAA</u>  <u>ATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCAC</u>  <u>CTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCAGGCCATCCTCAAGCCGGACTGCC</u>  <u>GGCAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTT</u>  <u>ACAGTGATGCCAGCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGC</u></p>

<p> <u>AGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGTTCTCAAGGCCGCCGG</u>  <u>TGTTAACACCACGGACAAGAGATTGAGTTCTCTATATTCGGAATGTAACCTT</u>  <u>TTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGTAATTCTATTGGGATATCC</u>  <u>TTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGAT</u>  <u>TACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCT</u>  <u>TAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACC</u>  <u>AAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTAT</u>  <u>CCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAAC</u>  <u>CCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGCAGACACC</u>  <u>CCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGACCCAAAATGGGA</u>  <u>GTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGTTGCTTTG</u>  <u>GGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAG</u>  <u>GCGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAGCCT</u>  <u>TTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGA</u>  <u>ATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCCTCTCTATGTCATA</u>  <u>GTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC</u>  <u>ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGA</u>  <u>CCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC</u>  <u>TTGGCTTCCAAAATGTATTTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTGGT</u>  <u>AACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTGGACTCGCCAGAGATATCA</u>  <u>ACAATATAGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG</u>  <u>ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTATGCTCTG</u>  <u>GTCTTCGGGGTGTAAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACC</u>  <u>CAGGGATCCCGTGGAGGAACTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATG</u>  <u>GATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTG</u>  <u>GCATGCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGG</u>  <u>ATCGAATTTCACTCTCACAAACCAATGAGCAAGCCAGGGCTGAGCAGGAAGAA</u>  <u>GAATTCATTAGTAACACTTTATTCAGAAAATTCAGGCTTTGCAGAAGGAGAA</u>  <u>AGAAACCCTTGCTGTAATTTATGAGAAAGAAGAATAATCCTACTAATGAGC</u>  <u>TCTCCAGAAAATTGATGCAGTTGCAGCATGAGAAAAGCCGAAGTGAACAGCAT</u>  <u>CTTGAACAAGAGCAGGAATTTAGGTCAACAAACTGATGAAGAAAATTAATAA</u>  <u>ACTGGAGAATGACACCATTTCTAAGCAACTTACATTAGAACAGTTGAGACGGG</u>  <u>AGAAGATTGACCTTGAAAATACATTGGAACAAGAACAAGAAGCACTAGTTAAT</u>  <u>CGCCTCTGAAAAGGATGGATAAGCTTGAAGCTGAAAAGCGAATCCTGCAGGA</u>  <u>AAAATTAGACCAGCCGTCTCTGCTCCACCATCGCCTAGAGATATCCTCATGG</u>  <u>AGATTGATTCCTCAGAAAATATGATGCGTCACATCAGGTTTTTAAAGAATGAA</u>  <u>GTGGAACGGCTGAAGAAGCAACTGAGAGCTGCTCAGTTACAGCATTGAGAGAA</u>  <u>AATGGCACAGTATCTGGAGGAGGAACGTACATGAGAGAAGAGAAGCTTGGGC</u>  <u>TCCAGAGGAAGCTGCAGAGGGAGATGGAGAGAAGAGAAGCCCTCTGTCGACAG</u>  <u>CTCTCCGAGAGTGAAGTCCAGCTTAGAAATGGACGACGAAAGGTATTTAATGA</u>  <u>GATGTCTGCACAAGGATTAAGACCTCGCACTGTGTCCAGCCGATCCCTTACA</u>  <u>CACCTTCTCCGAGTTCAAGCAGGCCTATATCACCTGGTCTATCATATGCAAGT</u> </p>
---



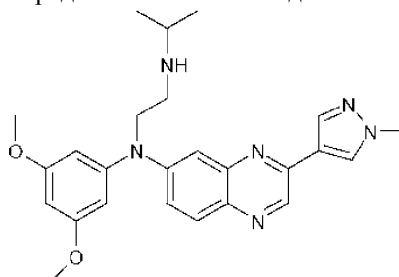
	<p>CACACGGTTGGTTTCACGCCACCAACTTCACTGACTAGAGCTGGAATGTCTTA  TTACAATTCCTCCGGGTCTTCCAGTGCAGCACATGGGAACATCCCATGGTATCA  CAAGGCCTTACCACGGAGAAGCAACAGTCTTGACAAATCAAACGGCCACG  CCGCCTCCATCTCCCAACACACAGACCCAGTCCAGCCACCTCCGCCTCCACC  TCCGCCACCCATGCAGCCCACGGTCCCCTCAGCAGCCACCTCGCAGCCTACTC  CTTCGCAACATTCGGCGCACCCCTCCTCCAGCCTTAA</p>
<p>FGFR2:OFD1 (5229  пар оснований)  (SEQ ID NO:27)</p>	<p>&gt;ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGTGGTCACCATGG  CAACCTTGTCCCTGGCCCGGCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTA  GAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAAATACCAAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGT  GGCTGCGCCAGGGAGTCGTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCG  TGATCAGTTGGACTAAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTG  CTTATTGGGGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCCTAGAGACTCCGGCCT  CTATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGG  TGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGT  GCGGAAGATTTTGTGAGTGAAGACAGTAAACAACAGAGAGCACCATACTGGAC  CAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTG  TCAAGTTTCGCTGCCAGCCGGGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTG  AAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACG  AAACCAGCACTGGAGCCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCCTCTGACAAGGGAA  ATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCAC  CTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCATCCTCCAAGCCGGACTGCC  GGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTT  ACAGTGTATGCCAGCCACATCCAGTGGATCAAGCACGTGGAAAAGAACGGC  AGTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACCTCAAGTTCTCAAGCCGCCGG  TGTTAACACCACGGACAAGAGATGAGGTTCTCTATATTCCGAATGTAACCT  TTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGTAATTCTATTGGGATATCC  TTTCACTCTGCATGGTTGACAGTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGAT  TACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCT  TAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACC  AAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAACGTAT  CCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCTCCATGAAC  CCAACACCCCGCTGGTGGAGATAACAACACGCCTCTCTCAACGGCAGACACC  CCCATGCTGGCAGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAAAATGGGA  GTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTG  GGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAG  GCGGTACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCT  TTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGA  ATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCCTCTCTATGTCATA  GTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC  ACCCGGGATGGAGTACTCTATGACATTAACCGTGTTCCTGAGGAGCAGATGA  CCTTCAAGGACTTGGTGTGATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTAC  TTGGCTTCCAAAAATGTATTTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTGGT</p>

<p> <u>AACAGAAAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCA</u>  <u>ACAATATAGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGG</u>  <u>ATGGCTCCAGAAGCCCTGTTTGTAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTG</u>  <u>GTCTTCGGGGTGTAAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACC</u>  <u>CAGGGATTCCCCTGGAGGAACTTTTAAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATG</u>  <u>GATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTG</u>  <u>GCATGCAGTGCCCTCCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGG</u>  <u>ATCGAATTCTCACTCTCACAAACCAATGAGACACAACCTCGAAACCAGCTAATT</u>  <u>CATGAGTTGATGCACCCTGTATTGAGTGGAGAAGTGCAGCCTCGGTCCATTTT</u>  <u>AGTAGAAGGGAGCTCCCTCTTAATAGGCGCCTCTAACTCTTTAGTGGCAGATC</u>  <u>ACTTACAAAGATGTGGCTATGAATATCACTTTCTGTTTTTTCCAGAAAGT</u>  <u>GGTTTGGCAAAAAGAAAGGTATTTACTATGCAGGATCTATTACAACCTCATTAA</u>  <u>AATCAACCCTACTTCCAGTCTCTACAAATCACTGGTTTCAGGATCTGATAAAG</u>  <u>AAAATCAAAAAGGTTTTCTTATGCATTTTTTAAAAGAATTGGCAGAATATCAT</u>  <u>CAAGCTAAAGAGAGTTGTAATATGGAAACTCAGACAAGTTCGACATTTAACAG</u>  <u>AGATTCTCTGGCTGAGAAGCTTCAGCTTATTGATGATCAGTTTGAGATGCTT</u>  <u>ACCCTCAGCGTATCAAGTTCGAATCTTTAGAAATAAAGCTAAATGAGTATAAG</u>  <u>AGAGAAATAGAAGGCAACTTCGGGCAGAAATGTGTCAAAAGTTGAAGTTTTT</u>  <u>TAAAGATACCGAGATAGCAAAAATTAATGGAAGCAAAAAAAGTATGAAA</u>  <u>AGGAGTTAACCATGTTCCAGAATGATTTTGAAAAGCTTGTCAAGCAAATCT</u>  <u>GAAGCTCTCGTTCTTCGGGAAAAGGTACCCTTGAAAGAATTCACAAGCACCA</u>  <u>AGAGATTGAAACAAAAGAAATTTATGCTCAAAGCACTTTTACTAAAAGATA</u>  <u>TGGATTTGCTAAGAGGAAGAGAAGCAGAGCTGAAGCAAAGAGTTGAAGCTTTT</u>  <u>GAATTGAACCAGAAGCTCCAGGAAGAAAAACATAAAAGCATAACTGAGGCACT</u>  <u>TAGGAGACAGGAGCAGAATATAAAGAGTTTTGAGGAGACCTATGACCGAAAGC</u>  <u>TCAAGAATGAACCTCTAAAGTATCAACTGAACTGAAGGATGACTACATCATT</u>  <u>AGAATAATCGACTGATTGAAGATGAAAGGAAGAATAAAGAAAAAGCTGTTCA</u>  <u>TTTGCAAGAGGAGCTCATAGCTATTAATTCAAAAAGGAGGAACTCAATCAAT</u>  <u>CTGTAAATCGTGTGAAAGAAGCTTGAAGCTTGAATTAGAGTCTGTCAAAGCCAG</u>  <u>TCTTTGGCAATAACAAAACAAAACCATATGCTGAATGAAAAGGTTAAAGAGAT</u>  <u>GAGTGATTATCTACTACTAAAAGAAGAGAACTGGAGCTTCTGGCACAAAATA</u>  <u>AATTACTTAAACAACAACCTGGAAGAGAGTAGAAATGAAAACCTGCGTCTCCTA</u>  <u>AACCGCCTAGCTCAGCCGGCTCCTGAACTTGCAGTCTTTCAGAAAGAACTACG</u>  <u>GAAAGCCGAAAAGGCTATAGTGGTTGAGCATGAGGAGTTCGAAAGCTGCAGGC</u>  <u>AAGCTCTGCACAAACAACCTGCAAGACGAAATGAGCATTCTGCACAGCTGAAG</u>  <u>GCCCAGATTCTAGGTTACAAAGCTTCTGTAAAGAGTTAACTACTCAGGTTGC</u>  <u>CGATTTAAAATTGCAACTGAAGCAAACCTCAGACAGCCCTAGAGAATGAAGTGT</u>  <u>ACTGCAATCCAAAGCAGTCTGTGATCGATCGTTCTGTCAATGGATTAATAAAT</u>  <u>GGCAATGTGGTGCCTTGCAATGGTGAAGTAAGTGGGGATTTCTTGAACAATCC</u>  <u>TTTTAAACAGGAAAACGTTCTAGCACGTATGGTGCATCAAGGATCACAAAT</u>  <u>ATCCAACCTGCATGGGTGGAGGGTAGTTCCCCTGATTCTGACCTTGAGTTTGTA</u>  <u>GCCAATACTAAGGCAAGGGTCAAAGAGCTTCAGCAAGAGGCCGAACGCTTGGA</u> </p>
---

AAAGGCTTTTCAGAAGTTACCATCGGAGAGTCATTAAAACTCTGCCAAAAGCC CACTAGCAGCAAAGAGCCCACCATCTCTGCACCTGCTGGAAGCCTTCAAAAAC ATTACTTCCAGTTCCTCCGGAAAGACATATTTTTGGAGAGGACAGAGTTGTCTC TGAGCAGCCTCAAGTGGGCACACTTGAAGAAAGGAATGACGTGCTGGAAGCAC TGACAGGCAGTGCAGCCTCGAGGCTCCGCGGGGCACTTCTCCAGACGCCCTC TCTTCCACACCCCTTCCAAAAGCAAAAAGAAGCCTCGAAAGTGAATGTATCT GGAAGGTCTGGGAGATCACACATTGCTTCCCCCAGTCCTTGTCTGACAGAA TGCCCTTACCATCACCCACTGAGTCTAGGCACAGCCTCTCCATCCCTCTGTCT TCCAGCCCTCCGGAGCAGAAAGTGGGTCTTTATCGAAGACAACAACTGAACTTCA AGACAAAAGTGAATTTTCAGATGTGGACAAGCTAGCTTTTAAGGATAATGAGG AGTTTGAATCATCTTTTGAATCTGCAGGGAACATGCCAAGGCAGTTGGAAATG GGCGGGCTTCTCTGCGGGGATATGTCTCATGTGGACGCTGCTGCAGCTGC TGTGCCCTCTCATATCAGCACCCCAAGTGTAGATCAGAAACAAATTGAAGAAC AAAAGGAAGAAGAAAAATACGGGAACAGCAAGTGAAGAACGAAGGCAGAGA GAAGAAAGAAGGCAGAGTAACCTACAAGAAGTTTGAAGAAGGGAACGAAGAGA ACTAGAAAAACTGTATCAGGAAAGGAGATGATTGAAGAATCACTGAAGATTA AAATAAAAAAGGAATTAGAAATGGAAAATGAATTAGAAATGAGTAATCAAGAA ATAAAGACAAATCTGCTCACAGTGAATCCTTTAGAGAAATACATGAAAAT CATCCAGCAGGAGCAAGACCAGGAGTCGGCAGATAAGAGCTCAAAAAGATGG TCCAAGAAGGCTCCCTAGTGGACACGCTGCAATCTAGTGACAAAAGTCGAAAGT TTAACAGGCTTTTCTCATGAAGAACTAGACGACTCTTGGTAA
--

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественной опухоли, содержащей один или несколько вариантов FGFR, содержащих слитый ген, мутацию FGFR или их сочетание, где слитый ген FGFR представляет собой FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-Интрон; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 или их сочетание; и где мутация FGFR представляет собой FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или их сочетание, у пациента, включающий: введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитор FGFR вводят, когда в биологическом образце от пациента присутствуют один или несколько вариантов FGFR, где один или более вариантов FGFR содержат слитый ген FGFR, мутацию FGFR или их сочетание, где слитый ген FGFR представляет собой FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1:FGFR3:TACC3-Интрон; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 или их сочетание, и где мутация FGFR представляет собой FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или их сочетание, и где ингибитор FGFR представляет собой соединение с формулой (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий оценку присутствия одного или нескольких вариантов FGFR в биологическом образце перед стадией введения.

3. Способ по п.1 или 2, дополнительно включающий оценку экспрессии PD-L1 в биологическом образце.

4. Способ по п.3, где биологический образец для одного или нескольких вариантов FGFR и экспрессии PD-L1 является одним и тем же биологическим образцом.

5. Способ по п.3, где биологический образец для одного или нескольких вариантов FGFR отличается от биологического образца для экспрессии PD-L1.

6. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, где биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли, или их любое сочетание.

7. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, где фармацевтически эффективное количество

антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и фармацевтически эффективное количество ингибитора FGFR вводят, если экспрессия PD-L1 в биологическом образце соответствует H-оценке приблизительно от 0 до приблизительно 99.

8. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, где злокачественная опухоль представляет собой рак легких, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак молочной железы, рак яичников, рак головы и шеи, рак пищевода, глиобластому или их любое сочетание.

9. Способ по п.8, где рак легких представляет собой немелкоклеточную аденокарциному легких (NSCLC), немелкоклеточную плоскоклеточную карциному легких, мелкоклеточный рак легких или их любое сочетание.

10. Способ по любому из вышеуказанных пунктов, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-1, антитело к PD-L1 или их сочетание.

11. Способ по п.10, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-1.

12. Способ по п.10, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-L1.

13. Способ лечения злокачественной опухоли, содержащей один или несколько вариантов FGFR, содержащих слитый ген, мутацию FGFR или их сочетание, где слитый ген FGFR представляет собой FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-Интрон; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 или их сочетание; и где мутация FGFR представляет собой FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или их сочетание, у пациента, включающий:

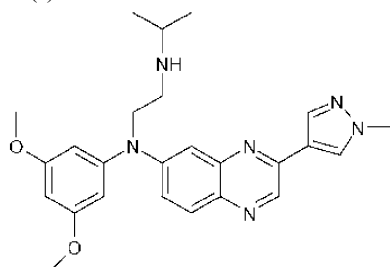
введение пациенту фармацевтически эффективного количества антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1;

контроль эффективности антитела; и

если антитело неэффективно,

оценка биологического образца от пациента на присутствие одного или нескольких вариантов FGFRs; и

введение пациенту фармацевтически эффективного количества ингибитора FGFR, если в образце присутствуют один или несколько вариантов FGFR, где один или более вариантов FGFR содержат слитый ген FGFR, мутацию FGFR или их сочетание, где слитый ген FGFR представляет собой FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1:FGFR3:TACC3-Интрон; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 или их сочетание, и где мутация FGFR представляет собой FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или их сочетание, и где ингибитор FGFR представляет собой соединение с формулой (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Способ по п.13, где стадия оценки дополнительно включает измерение уровня экспрессии PD-L1 в биологическом образце, и где вторая стадия введения включает введение ингибитора FGFR, если уровень экспрессии PD-L1 соответствует H-оценке приблизительно от 0 до приблизительно 99.

15. Способ по п.14, где биологический образец для одного или нескольких вариантов FGFR и экспрессии PD-L1 является одним и тем же биологическим образцом.

16. Способ по п.14, где биологический образец для одного или нескольких вариантов FGFR отличается от биологического образца для экспрессии PD-L1.

17. Способ по п.15 или 16, где биологический образец представляет собой кровь, лимфатическую жидкость, костный мозг, образец солидной опухоли, или их любое сочетание.

18. Способ по любому из пп.13-17, где злокачественная опухоль представляет собой рак легких, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак молочной железы, рак яичников, рак головы и шеи, рак пищевода, глиобластому, или их любое сочетание.

19. Способ по п.18, где рак легких представляет собой немелкоклеточную аденокарциному легких (NSCLC), немелкоклеточную плоскоклеточную карциному легких, мелкоклеточный рак легких, или их любое сочетание.

20. Способ по любому из пп.13-19, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-1, антитело к PD-L1, или их сочетание.

21. Способ по п.20, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-1.

22. Способ по п.20, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-L1.

23. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR2:BICC1.

24. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR2:CASP7.

25. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3:BAIAP2L1.

26. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3:TACC3V1.

27. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3:TACC3V3.

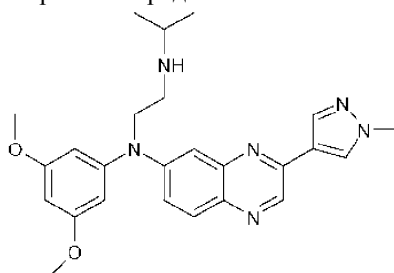
28. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 R248C.

29. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 S249C.

30. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 G370C.

31. Способ по любому из пп.1-22, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 Y373C.

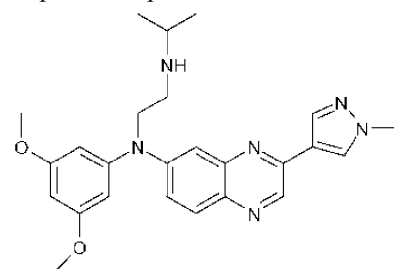
32. Применение комбинации антитела, блокирующего взаимодействие между PD-1 и PD-L1, и ингибитора FGFR для лечения злокачественной опухоли, содержащей один или несколько вариантов FGFR, содержащих слитый ген FGFR, мутацию FGFR или их сочетание, и где слитый ген FGFR представляет собой FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-Интрон; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 или их сочетание, и где мутация FGFR представляет собой FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или их сочетание, у пациента, где ингибитор FGFR представляет собой соединение с формулой (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Применение ингибитора FGFR в комбинации с антителом, блокирующим взаимодействие между PD-1 и PD-L1, для лечения злокачественной опухоли, содержащей один или несколько вариантов FGFR, содержащих слитый ген FGFR, мутацию FGFR или их сочетание, и где слитый ген FGFR представляет собой FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-Интрон; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3 или их сочетание, и где мутация FGFR представляет собой FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C или их сочетание, у пациента, где ингибитор FGFR представляет собой соединение с формулой (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Применения по п.32 или 33, где злокачественная опухоль представляет собой рак легких, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак молочной железы, рак яичников, рак головы и шеи, рак пищевода, глиобластома или их любое сочетание.

35. Применение по п.34, где рак легких представляет собой немелкоклеточную аденокарциному легких (NSCLC), немелкоклеточную плоскоклеточную карциному легких, мелкоклеточный рак легких или их любое сочетание.

36. Применение по любому из пп.32-35, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-1, антитело к PD-L1 или их сочетание.

37. Применение по п.36, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, пред-

ставляет собой антитело к PD-1.

38. Применение по п.36, где антитело, блокирующее взаимодействие между PD-1 и PD-L1, представляет собой антитело к PD-L1.

39. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR2:BICC1.

40. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR2:CASP7.

41. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3:BAIAP2L1.

42. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3:TACC3V1.

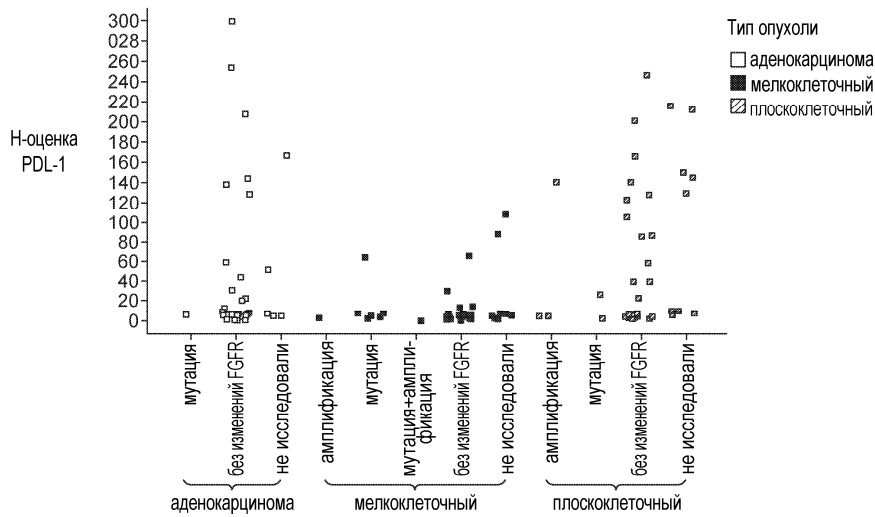
43. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3:TACC3V3.

44. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 R248C.

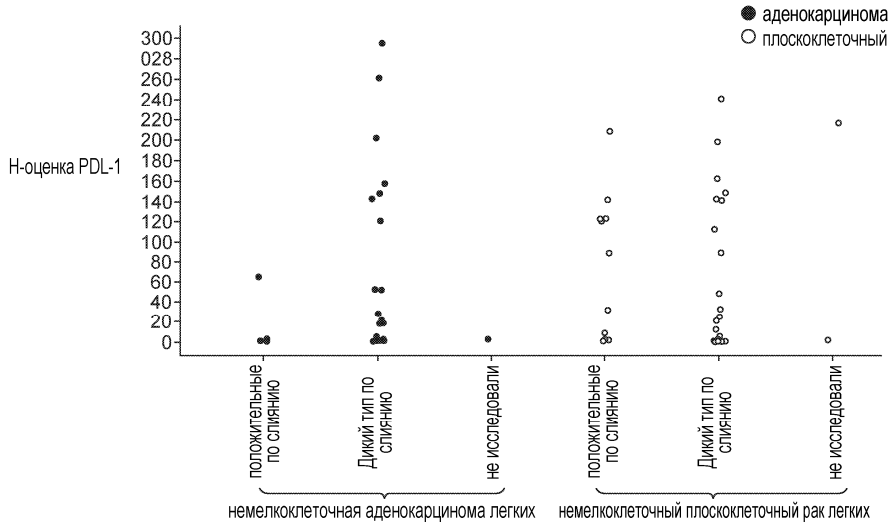
45. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 S249C.

46. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 G370C.

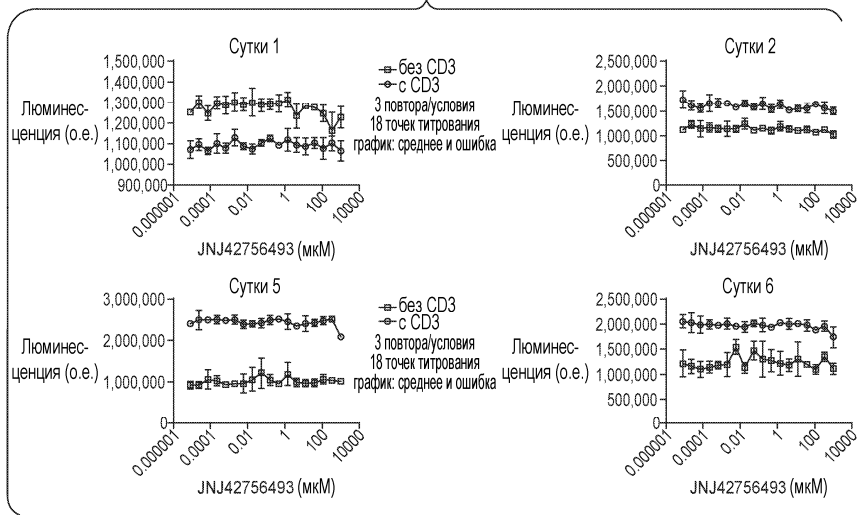
47. Применение по любому из пп.32-38, где один или несколько вариантов FGFR содержат FGFR3 Y373C.



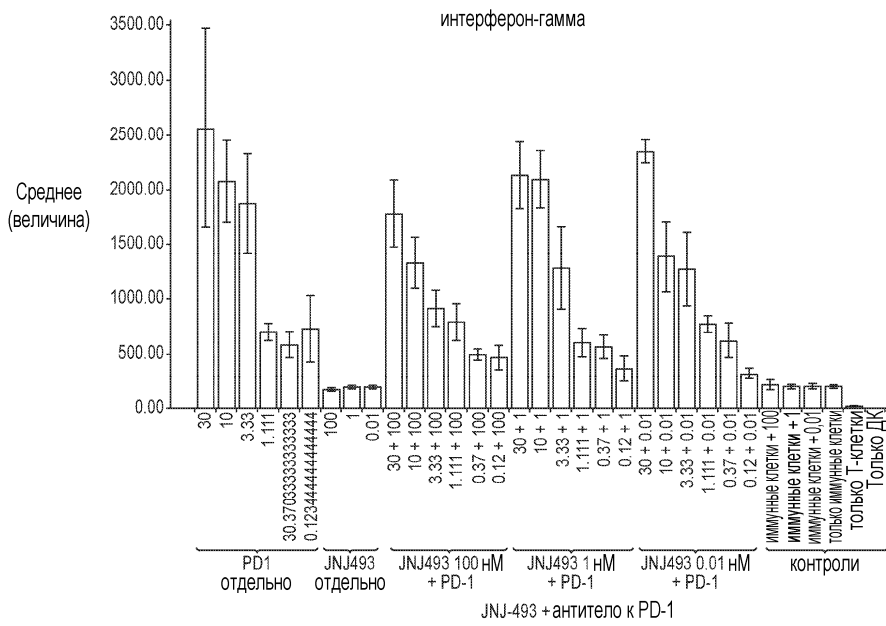
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

