



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월28일  
(11) 등록번호 10-2722130  
(24) 등록일자 2024년10월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
C12Q 1/68 (2018.01) G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 39/3955 (2013.01)  
A61K 31/498 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7031541
- (22) 출원일자(국제) 2016년04월01일  
심사청구일자 2021년04월01일
- (85) 번역문제출일자 2017년10월31일
- (65) 공개번호 10-2017-0132859
- (43) 공개일자 2017년12월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/025482
- (87) 국제공개번호 WO 2016/161239  
국제공개일자 2016년10월06일
- (30) 우선권주장  
62/142,569 2015년04월03일 미국(US)  
15/079,136 2016년03월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
EP01659175 A1\*  
US20130072457 A1\*  
Expert. Opin. Investig. Drugs. 23(3):  
305-315(2014.01.03. 공개)\*  
Cancer Discov. 3(6): 636-647(2013.06. 공개)\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
아스텍스 테라퓨틱스 리미티드  
영국, 캠브리지 씨비4 0큐에이, 밀턴 로드, 436  
캠브리지 싸이언스 파크
- (72) 발명자  
로렌지, 매튜 브이.  
미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨  
로드 1400  
플라테로, 수소 지저스  
미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨  
로드 1400  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 31 항

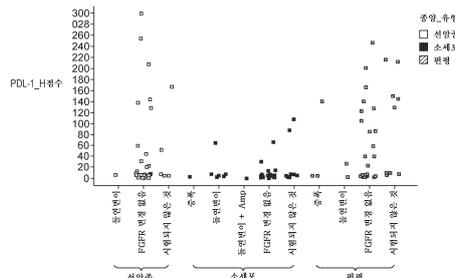
심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 FGFR/PD-1 조합 요법

(57) 요약

본원에서는 암 치료를 위한 조합 요법을 제공한다. 특히, 개시된 방법은, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 투여하는 것인, (뒷면에 계속)

대표도



환자에서의 암 치료에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

**C07K 16/2818** (2013.01)

**C12Q 1/6886** (2022.01)

**G01N 33/57492** (2013.01)

**A61K 2300/00** (2023.05)

**C12Q 2600/158** (2013.01)

**G01N 2333/70596** (2013.01)

**G01N 2800/52** (2021.08)

(72) 발명자

**베로나, 라루카**

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로  
드 1400

**카르케라, 자야프라카쉬**

미국 19477 펜실베이니아주 스프링 하우스 매킨 로  
드 1400

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

- (i) FGFR 억제제와의 공동 투여를 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체, 또는
- (ii) PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체와의 공동 투여를 위한 FGFR 억제제, 또는
- (iii) 상기 (i) 및 (ii) 둘 다

를 포함하는 제약 조성물이며,

환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 비소세포 폐암 또는 방광암을 치료하는 방법에 사용되며,

상기 방법에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 하나 이상의 FGFR 변이체가 존재하는 경우에 투여되고,

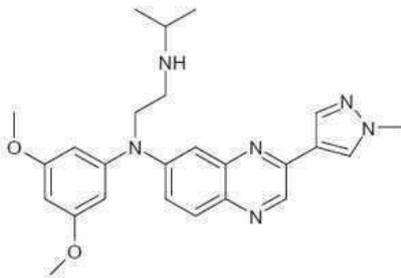
하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR 융합 유전자, FGFR 돌연변이, 또는 그의 조합을 포함하고,

FGFR 융합 유전자가 FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-인트론; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3; 또는 그의 조합이고, FGFR 돌연변이가 FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C, 또는 그의 조합이고,

FGFR 억제제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인

제약 조성물:

<화학식 I>



**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 방법이, 투여 단계 이전에 생물학적 샘플 중 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재를 평가하는 단계를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법이, 생물학적 샘플 중 PD-L1 발현을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체 및 PD-L1 발현에 대한 생물학적 샘플이 동일한 생물학적 샘플인 제약 조성물.

**청구항 5**

제3항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체에 대한 생물학적 샘플이 PD-L1 발현에 대한 생물학적 샘플과 상이한 것인 제약 조성물.

**청구항 6**

제1항 또는 제2항에 있어서, 생물학적 샘플이 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 그의 임의의 조합인 제약 조성물.

**청구항 7**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법에서, 투여 단계가 PD-L1 발현이 생물학적 샘플 중에서 낮은 경우에 수행되는 것인 제약 조성물.

**청구항 8**

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에서 방광암을 치료하는 방법에 사용되는 제약 조성물.

**청구항 9**

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에서 비소세포 폐암 (NSCLC) 선암종을 치료하는 방법에 사용되는 제약 조성물.

**청구항 10**

제1항 또는 제2항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 그의 조합인 제약 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 항-PD-1 항체인 제약 조성물.

**청구항 12**

제10항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 항-PD-L1 항체인 제약 조성물.

**청구항 13**

- (i) FGFR 억제제와의 공동 투여를 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체, 또는
- (ii) PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체와의 공동 투여를 위한 FGFR 억제제, 또는
- (iii) 상기 (i) 및 (ii) 둘 다

를 포함하는 제약 조성물이며,

환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여하는 단계,

항체의 효능을 모니터링하는 단계, 및

항체가 효능이 없는 경우에,

환자로부터의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가하고,

하나 이상의 FGFR 변이체가 상기 샘플 중에 존재하는 경우에 환자에게 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계

를 포함하는, 환자에서 비소세포 폐암 또는 방광암을 치료하는 방법에 사용되며,

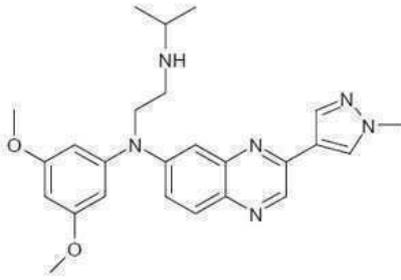
하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR 융합 유전자, FGFR 돌연변이, 또는 그의 조합을 포함하고,

FGFR 융합 유전자가 FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-인트론; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3; 또는 그의 조합이고, FGFR 돌연변이가 FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C, 또는 그의 조합이고,

FGFR 억제제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염인

제약 조성물:

<화학식 I>



**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 방법에서,  
평가 단계가 생물학적 샘플 중 PD-L1의 발현 수준을 측정하는 것을 추가로 포함하고,  
제2 투여 단계가 PD-L1의 발현 수준이 낮은 경우에 FGFR 억제제를 투여하는 것을 포함하는 것인  
제약 조성물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체 및 PD-L1 발현에 대한 생물학적 샘플이 동일한 생물학적 샘플인 제약 조성물.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체에 대한 생물학적 샘플이 PD-L1 발현에 대한 생물학적 샘플과 상이한 것인 제약 조성물.

**청구항 17**

제15항 또는 제16항에 있어서, 생물학적 샘플이 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 그의 임의의 조합인 제약 조성물.

**청구항 18**

제13항 또는 제14항에 있어서, 환자에서 방광암을 치료하는 방법에 사용되는 제약 조성물.

**청구항 19**

제13항 또는 제14항에 있어서, 환자에서 비소세포 폐암 (NSCLC) 선암종을 치료하는 방법에 사용되는 제약 조성물.

**청구항 20**

제13항 또는 제14항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 그의 조합인 제약 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 항-PD-1 항체인 제약 조성물.

**청구항 22**

제20항에 있어서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 항-PD-L1 항체인 제약 조성물.

**청구항 23**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR2:BICC1을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 24**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR2:CASP7을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 25**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR3:BAIAP2L1을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 26**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR3:TACC3V1을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 27**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR3:TACC3V3을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 28**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR3 R248C을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 29**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR3 S249C을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 30**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR3 G370C을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 31**

제1항, 제2항, 제13항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 FGFR 변이체가 FGFR3 Y373C을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2015년 4월 3일 출원된 미국 가출원 번호 62/142,569를 우선권 주장하고, 상기 가출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2016년 3월 22일 작성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 PRD3366USNP\_SL.txt 이고, 크기는 53,086 바이트이다.
- [0005] 기술분야
- [0006] 본원에서는 암 치료를 위한 조합 요법을 제공한다. 특히, 개시된 방법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서의 암 치료에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0007] 해당 암 유형을 위한 주요 치료적 옵션 (제1선 요법)에서 실패한 암 환자에 있어서, 특별한 유전적 이상이 확인되지 않고 특정 요법이 이용가능하지 않다면, 대개는 제2선 요법 및 그 다음의 차선 요법에 대하여 허용되는 표준 치료법이 존재하지 않는다. 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR)는 세포 생존, 증식, 이동 및 분화를 조절하는 데 관여하는 수용체 티로신 키나제 패밀리이다. FGFR 변형이 일부 암에서 관찰되었다. 현재까지는 FGFR이 변형된 환자에서 유효한 승인받은 요법이 존재하지 않는다.

**발명의 내용**

- [0008] 본원에서는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제를 포함하는 조합 요법을 사용하여 환자에서 암을 치료하는 방법을 개시한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 투여한다.
- [0009] 다른 실시양태에서, 환자에서 암을 치료하는 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여하는 단계; 항체의 효능을 모니터링하는 단계; 및 항체가 효능이 없는 경우에, 환자로부터의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가하고, 하나 이상의 FGFR 변이체가 샘플 중에 존재하는 경우에 환자에게 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0010] 또한, 본원에서는 암 치료를 위한, 특히 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 환자에서의 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제의 용도를 개시한다. 일부 실시양태에서, 의약은 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 함유하고, 여기서, 의약은 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 환자에서 사용된다.
- [0011] 본원에서는 또한 암 치료에 사용하기 위한, 특히 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 환자에서의 암 치료에 사용하기 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제의 조합도 개시한다. 일부 실시양태에서, 조합은 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에

존재하는 환자에서의 암 치료에 사용하기 위한, 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 암 치료를 위한 조합은 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여하는 단계; 항체의 효능을 모니터링하는 단계; 및 항체가 효능이 없는 경우에, 환자로부터의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가한 후, 이어서 하나 이상의 FGFR 변이체가 샘플 중에 존재하는 경우에 환자에게 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

[0012]

상기 요약 뿐만 아니라, 하기의 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 추가로 이해된다. 개시된 방법을 예시하기 위한 목적으로 본 방법의 예시적인 실시양태는 도면으로 제시되지만; 본 방법이 개시된 구체적인 실시양태로 제한되는 것은 아니다. 본 도면에서:

**도 1**은 조직학적 성질 및 FGFR 돌연변이체 및 증폭 상태에 의해 120개의 폐암 샘플 세트에서의 PD-L1 발현을 도시한 것이다. PD-L1 H-점수 (Y-축)를 NSCLC 선암종 (좌측), 소세포 폐암 (가운데), 및 NSCLC 편평 (우측)에 대하여 플롯팅하였다. 120개의 샘플 각각에 대한 FGFR 돌연변이 및/또는 증폭 상태 대 PD-L1 염색이 제시되어 있다. 돌연변이 - FGFR 돌연변이는 확인되었지만, 어떠한 증폭 또는 융합도 검출되지 않은 것; FGFR 변경 없음 - 어떠한 돌연변이, 증폭, 또는 융합도 검출되지 않은 것; 증폭 - FGFR 유전자 증폭은 확인되었지만, 어떠한 FGFR 돌연변이 또는 융합도 검출되지 않은 것; 돌연변이 + Amp - 샘플이 FGFR 돌연변이 및 유전자 증폭, 둘 다에 대하여 양성이었으나, 어떠한 융합도 검출되지 않은 것; 시험되지 않은 것 - PD-L1에 대하여 IHC는 수행하였지만, 샘플을 파운데이션 메디슨 패널을 이용하여 시험하지 않은 것.

**도 2**는 조직학적 NSCLC 성질에 의한 FGFR 융합 상태에 의해 80개의 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 샘플 세트에서의 PD-L1 발현을 도시한 것이다. PD-L1 H-점수 (Y-축)를 NSCLC 선암종 (좌측), 및 NSCLC 편평 (우측)에 대하여 플롯팅하였다. 80개의 샘플 각각에 대한 FGFR 융합 상태 대 PD-L1 염색이 제시되어 있다. 융합 양성 - FGFR 융합이 검출된 것; 융합 야생형 - 어떠한 FGFR 융합도 검출되지 않은 것; 시험되지 않은 것 - 시험하기에는 샘플이 불충분하거나, 또는 품질 관리 (QC)에서 실패한 것.

**도 3**은 JNJ42756493이 면역 세포 생존능에 미치는 효과를 도시한 것이다. 항-CD3 항체로 자극시키지 않은 또는 자극시킨 정상 기증자의 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)를 JNJ42756493의 농도를 증가시키면서 (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, 및 1,000 nM) 그를 사용하여 처리하였다. 플레이팅 후 1, 2, 5 및 6일째, 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) (프로메가(Promega))에 의해 세포 생존능을 사정하였다.

**도 4**는 혼합 림프구 반응 (MLR) 검정법에서 JNJ42756493이 항-PD-1 항체에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$  수준에 미치는 효과를 도시한 것이다. CD4<sup>+</sup> T 및 동종 이계 수지상 세포의 배양물을 항-PD-1 항체 (좌측에서부터 우측으로의 농도 - 30, 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12 nM)로 처리하였다. 100, 1, 또는 0.01 nM (좌측에서부터 우측으로의 농도)의 JNJ42756493을 단독으로, 항-PD-1 항체와 함께 (30, 10, 3.33, 1.11, 0.37, 또는 0.12 nM의 항-PD-1 항체와 함께 100, 1, 또는 0.01 nM의 JNJ42756493) 또는 이소타입 대조군 (IC)의 존재하에서 첨가하였다. 처리 후 5일째에 메조 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery: MSD)에 의해 상청액 중의 IFN- $\gamma$  수준을 측정하였다.

**도 5**는 거대세포바이러스 항원 검정법 (CMV) 검정법에서 JNJ42756493이 항-PD-1 항체에 의해 유도되는 IFN- $\gamma$  수준에 미치는 효과를 도시한 것이다. 말초 혈액 단핵구 세포 (PMBC)를 CMV 항원으로 자극시키고, 명시된 바와 같은 항-PD-1 항체 (좌측에서부터 우측으로의 농도 - 30, 10, 3.33, 1.11, 0.37, 0.12 nM)로 처리하였다. 100, 1, 또는 0.01 nM (좌측에서부터 우측으로의 농도)의 JNJ42756493을 단독으로, 항-PD-1 항체와 함께 (30, 10, 3.33, 1.11, 0.37, 또는 0.12 nM의 항-PD-1 항체와 함께 100, 1, 또는 0.01 nM의 JNJ42756493) 또는 이소타입 대조군 (IC)의 존재하에서 첨가하였다. 처리 후 6일째에 MSD에 의해 상청액 중의 IFN- $\gamma$  수준을 측정하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0013]

개시된 방법은 본 개시내용의 일부를 형성하는 첨부된 도면과 관련하여 취해지는 하기의 상세한 설명을 참조로 하여 더욱 쉽게 이해될 수 있다. 개시된 방법은 본원에 기술되고/거나, 제시된 구체적인 방법으로 제한되는 것이 아니며, 본원에 사용된 용어는 단지 예로서 특정 실시양태를 기술하고자 하는 것이며, 청구되는 방법을 제한

하는 것으로 의도되지 않음을 이해하여야 한다.

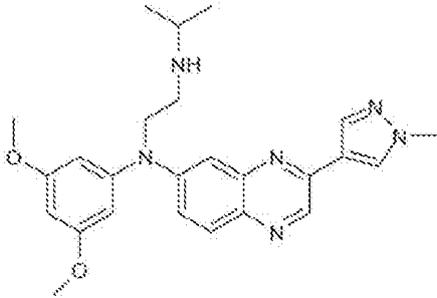
- [0014] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 가능한 작용 기전 또는 모드 또는 개선 이유에 관한 임의의 기술 내용은 단지 예시적인 것을 의미하며, 개시된 방법은 상기 제안된 작용 기전 또는 모드 또는 개선 이유의 정확성 또는 부정확성에 의해 제한되지 않아야 한다.
- [0015] 특정 수치에 관하여 언급하는 것은 문맥상 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 적어도 상기 특정 값을 포함한다. 값이 범위로 표시된 경우, 또 다른 실시양태는 한 특정 값에서부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 추가로, 값이 범위로 언급된 것은 상기 범위 내의 각각의 모든 값을 포함한다. 모든 범위는 전체를 포함하며, 조합가능하다.
- [0016] 값이 "약"이라는 선행사의 사용에 의해 근사치로 표시된 경우, 특정 값은 또 다른 실시양태를 형성한다는 것을 이해할 것이다.
- [0017] 수치 범위, 컷오프, 또는 특정 값에 관하여 사용될 때 "약"이라는 용어는 언급된 값이 열거된 값으로부터 최대 10%만큼 달라질 수 있다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 따라서, "약"이라는 용어는 언급된 값으로부터의  $\pm 10\%$  이하의 변동,  $\pm 5\%$  이하의 변동,  $\pm 1\%$  이하의 변동,  $\pm 0.5\%$  이하의 변동, 또는  $\pm 0.1\%$  이하의 변동을 포괄하기 위해 사용된다.
- [0018] 본원에서 명료함을 위해 별개의 실시양태의 문맥에서 기술된 개시된 방법의 특정 특징은 또한 단일 실시양태에서 조합되어 제공될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 반대로, 간결함을 위해 단일 실시양태의 문맥에서 기술된 개시된 방법의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0019] 본원에 사용된 단수 형태는 복수 형태의 것도 포함한다.
- [0020] 본 개시내용 전역에 걸쳐 하기 약어가 사용된다: FFPE (포르말린-고정된, 파라핀-포매된); NSCLC (비소세포 폐암종); SCLC (소세포 폐암); FGFR (섬유모세포 성장 인자 수용체); PD-1 (프로그램화된 세포 사멸 1); PD-L1 (프로그램화된 사멸-리간드 1); FGFR3:TACC3 (FGFR3 및 형질전환 산성 코일드 코일 함유 단백질 3을 코딩하는 유전자들 사이의 융합); FGFR3:BAIAP2L1 (FGFR3 및 뇌 특이적 혈관신생 억제제 1-관련 단백질 2-유사 단백질 1을 코딩하는 유전자들 사이의 융합); FGFR2:AFF3 (FGFR2 및 AF4/FMR2 패밀리, 구성원 3을 코딩하는 유전자들 사이의 융합); FGFR2:BICC1 (FGFR2 및 비카우달(bicaudal) C 호몰로그 1을 코딩하는 유전자들 사이의 융합); FGFR2:CASP7 (FGFR2 및 카스파제 7을 코딩하는 유전자들 사이의 융합); FGFR2:CCDC6 (FGFR2 및 코일드 코일 도메인 함유 6을 코딩하는 유전자들 사이의 융합); FGFR2:OFD1 (FGFR2 및 입-얼굴-손가락-증후군 1을 코딩하는 유전자들 사이의 융합).
- [0021] "항체"라는 용어는 (a) 모든 면역글로불린 이소타입 (IgG, IgA, IgE, IgM, IgD, 및 IgY), 부류 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2), 하위부류, 및 각 이소타입의 각종 단량체 및 중합체 형태를 비롯한, 면역글로불린 폴리펩티드, 즉, 특정 항원 (예컨대, PD-1 또는 PD-L1)에 특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 면역글로불린 패밀리의 폴리펩티드, 및 (b) 항원 (예컨대, PD-1 또는 PD-L1)에 면역특이적으로 결합하는 상기 면역글로불린 폴리펩티드의 보존적으로 치환된 변이체를 지칭한다. 항체는 일반적으로 예를 들어, 문헌 [Harlow & Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988)]에 기술되어 있다. 달리 문맥으로부터 자명해지지 않는 한, 항체에 관한 언급은 하기에서 더욱 상세하게 기술되는 항체 유도체를 또한 포함한다.
- [0022] "항체 단편"은 전장의 항체의 일부분, 일반적으로 그의 항원 결합 영역 또는 가변 영역, 예컨대, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 항체의 단백질 분해 소화 및 숙주 세포에서의 재조합 생산을 비롯한 다양한 기술이 항체 단편 제조를 위해 개발되었지만; 그러나, 항체 단편 제조를 위한 다른 기술도 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 일부 실시양태에서, 최상의 항체 단편은 단일쇄 Fv 단편 (scFv)이다. "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인을 포함하며, 여기서, 상기 도메인은 단일 폴리펩티드쇄에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인 사이에, scFv가 항원 결합을 위해 바람직한 구조를 형성할 수 있게 하는 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv 및 다른 항체 단편의 리뷰를 위해, 문헌 [James D. Marks, Antibody Engineering, Chapter 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.)]를 참조한다.
- [0023] "항체 유도체"란, 이중성 분자의 공유 부착에 의해, 예컨대, 이중성 폴리펩티드 (예컨대, 세포독소) 또는 치료제 (예컨대, 화학요법제)의 부착에 의해, 또는 보통은 항체와는 관련이 없는 글리코실화, 테글리코실화, 아세틸

화 또는 인산화 등에 의해 변형된, 상기 정의된 바와 같은 항체를 의미한다.

- [0024] "모노클로날 항체"라는 용어는 임의의 친핵 또는 원핵 세포 클론을 비롯한, 단일 세포 클론, 또는 과지 클론으로부터 유래된 항체를 지칭하며, 그의 제조 방법을 지칭하는 것은 아니다. 따라서, "모노클로날 항체"라는 용어는 하이브리도마 기술을 통해 제조된 항체로 제한되지 않는다.
- [0025] "생물학적 샘플"이란, 암성 세포가 수득될 수 있고, 단백질 발현이 평가될 수 있고/거나, RNA가 단리될 수 있는 환자로부터의 임의의 샘플을 지칭한다. 적합한 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 객담, 고형 종양 샘플, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 포르말린-고정된 파라핀-포매된 조직 (FFPET)일 수 있다.
- [0026] 본원에 사용된 "~가(들이) 상호작용을 차단한다"는 것은 PD-L1의 PD-1에의 결합을 억제시키거나 또는 감소시킴으로써 PD-1을 통한 신호전달/작용을 폐기하거나 또는 감소시킬 수 있는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체의 능력을 지칭한다.
- [0027] 본원에 사용된 "FGFR 변이체"란, FGFR 융합 유전자, FGFR 돌연변이, FGFR 증폭, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는, 야생형 FGFR 유전자의 변형을 지칭한다. "변이체" 및 "변경"이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. "FGFR 융합" 또는 "FGFR 융합 유전자"란, 두 유전자 사이의 전좌에 의해 생성된, FGFR (예컨대, FGRF2 또는 FGFR3)의 일부분 및 본원에 개시된 융합 파트너 중 하나를 코딩하는 유전자를 지칭한다.
- [0028] 본원에 사용된 "환자"란, 임의의 동물, 특히, 포유동물을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 방법은 비록 가장 바람직한 것은 인간이지만, 인간 및 비인간 동물에도 적용가능하다. "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0029] "제약상 유효량"이란, 환자를 치료하는, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체의 양 및 FGFR 억제제의 양을 지칭한다.
- [0030] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 무기산 및 유기산, 예컨대, 염산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 포함한다. 제약상 허용되는 염의 예는 문헌 [Berge, et al. (1977) "Pharmaceutical Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19]에 논의되어 있다.
- [0031] 본원에 사용된 "치료하는"이라는 용어 및 유사 용어는 암 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는 것, 암 증상 및/또는 상기 증상의 근본적인 원인을 제거하는 것, 암 증상 및/또는 그의 근본적인 원인의 빈도 또는 가능성을 감소시키는 것, 및 암에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 유발된 손상을 개선시키거나, 또는 교정하는 것을 지칭한다.
- [0032] 본원에서는 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 투여하는 것인, 환자에서 암을 치료하는 방법을 개시한다.
- [0033] PD-1은 CD4+ 및 CD8+ T 세포, B 세포, 및 골수양 세포의 표면 상에서 발현되는 세포 표면 수용체이다. PD-1의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2는 면역 세포 상에서 발현되고; 추가로, PD-L1은 또한 암 세포 상에서도 발현된다. PD-1은 그의 리간드와 연관되면, T 세포 증식, 시토카인 생산 및 이펙터 기능을 감소시킴으로써 면역 반응을 하향조절한다. PD-1에 대한 항체 (항-PD-1 항체) 및/또는 PD-1의 리간드에 대한 항체 (예를 들어, 항-PD-L1 항체)는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단함으로써 면역 반응의 하향조절을 억제시킬 수 있다. 개시된 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의 항-PD-1 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의 항-PD-L1 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0034] 예시적인 항-PD-1 항체는 옵디보(OPDIVO)<sup>®</sup> (니볼루맵) (브리스톨-마이어드 스쿼프(Bristol-Myers Squibb)) 및 키트루다(KEYTRUDA)<sup>®</sup> (펩블리주맵) (머크(Merck))를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 항-PD-L1 항체는 MPDL3208A (로슈(Roche)) 및 MEDI4736 (아스트라제네카(AstraZeneca))을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0035] 예시적인 FGFR 억제제는 (본원에 참조로 포함된) 미국 공개 번호 2013/0072457 A1에 기술되어 있고, N-(3,5-디

메톡시페닐)-N'-(1-메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴녹살린-6-일]에탄-1,2-디아민 (본원에서 "JNJ-42756493"으로 지칭됨)을 포함하며, 그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물을 포함한다 (적합한 R 기는 또한 미국 공개 번호 2013/0072457 A1에 개시되어 있다). 또한, 일부 실시양태에서, FGFR 억제제는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다:

[0036] <화학식 I>



[0037]

[0038] 일부 측면에서, 제약상 허용되는 염은 HCl 염이다.

[0039] PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 단일 치료제로서 투여될 수 있거나, 또는 개별 작용제로서 공동 투여될 수 있다. 개별 작용제로서 투여될 때, 항체 및 FGFR 억제제는 동시에 또는 임의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 동시에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 예를 들어, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 먼저 투여된 후, 이어서 FGFR 억제제가 투여될 수 있다. 다른 측면에서, FGFR 억제제가 먼저 투여된 후, 이어서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 투여될 수 있다. 순차적으로 투여될 때, 항체 및 FGFR 억제제는 서로 수초, 수분, 수시간, 수일, 또는 수주 이내에 투여될 수 있다.

[0040] PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제의 제약상 유효량은 암의 병기 및 중증도 뿐만 아니라, 환자의 건강과 관련된 다른 인자를 포함하나 이에 제한되지 않는 여러 인자에 의존하게 될 것이다. 통상의 기술자는 제약상 유효량을 결정하는 방법을 알 것이다.

[0041] 개시된 방법은 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 환자에서 암을 치료하는 데 적합하다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 돌연변이일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 FGFR 변이체의 조합이 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 돌연변이일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 돌연변이 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 추가의 다른 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자, 돌연변이, 및 증폭일 수 있다.

[0042] 예시적인 FGFR 융합 유전자는 하기 표 1에 제공되어 있고, 이는 FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3: TACC3-인트론; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3; 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. FGFR 융합 유전자의 서열은 하기 표 7에 개시되어 있다.

[0043] <표 1>

[0044] 예시적인 FGFR 융합 유전자

융합 유전자	FGFR 엑손	파트너 엑손
<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 인트론	18	4
FGFR3:TACC3 v1	18	11
FCFR3:TACC3 v3	18	10

[0045]

[0046] FGFR 돌연변이는 FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)을 포함한다. "FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성" (SNP)이란, 개체 간에 단일 뉴클레오티드 차이가 나는 FGFR2 또는 FGFR3 유전자를 지칭한다. 특히, FGFR 단일 뉴클레오티드 다형성" (SNP)이란, 개체 간에 단일 뉴클레오티드 차이가 나는 FGFR3 유전자를 지칭한다. 환자로부터의 생물학적 샘플 중 하기 FGFR SNP 중 하나 이상의 것의 존재 여부는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 또는 미국 가특허 출원 번호 62/056,159, 미국 특허 공개 번호 US2016-0090633, 및 WO 2016/048833에 개시된 방법에 의해 측정될 수 있다: FGFR3 R248C, FGFR3 S249C, FGFR3 G370C, FGFR3 Y373C, 또는 그의 임의의 조합. FGFR SNP의 서열은 하기 표 2에서 제공된다.

[0047] <표 2>

FGFR3 돌연변이체	서열
FGFR3 R248C	TCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGGAGAAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACG TACACGCTGGACGTGCTGGAG(T)GCTCCCCGCACCGGCCATCCTGCAGGCGGGGCTGCC GGCCAACAGACGCGGTGCTGGGAGCGAGTCCACTGCAAGGTGTACAGTG ACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAGCAGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGC CCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTCA (SEQ ID NO:1)
FGFR3 S249C	GACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGGGAGAAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCAGACGTAC ACGCTGGACGTGCTGGGTGAGGGCCCTGGGGCGGCGGGGGTGGGGCGGCAGTGGC GGTGGTGGTGGGGAGGGGGTGGCCCTGAGCGTCATCTGCCCCACAGAGCGCT(G)CC CGCACCGGCCATCCTGCAGGGCGGGCTCCGGCCAACAGACGCGGTGCTGGGCAGC GAGTGGAGTTCCTGCAAGGTGTACAGTACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCAAG CACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTACCGTGCTC AAGGTGGGCCACCGTGTGCACGT (SEQ ID NO:2)
FGFR3 G370C	GCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGG AGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCG(T)GCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGTACGG GGTGGGCTTCTTCTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCCGAGC CCCCCAAGAAAGGCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCG (SEQ ID NO:3)
FGFR3 Y373C*	CTAGAGTTCTCTCCTTGCACAACGTACCTTTGAGGACGCCGGGAGTACACCTGCCTGG CGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGA GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGT(G)TGAGGCATCCTCAGTACGGG GTGGGCTTCTTCTTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCTGCCGAGCC CCCCAAGAAAGGCTGGGCTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGC (SEQ ID NO:4)

[0048]

[0049] 서열은 FGFR3의 뉴클레오티드 920-1510에 상응한다 (진뱅크 ID 번호 NM\_000142.4).

[0050] 굵은 밑줄체로 표시된 뉴클레오티드는 SNP를 나타낸다.

[0051] \*은 종종 문헌상에서 Y375C로 잘못 언급될 수 있다.

[0052] 본 방법은 투여 단계 이전에 생물학적 샘플 중 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가하는 단계를 추가 로 포함할 수 있다. 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 생물학적 샘플을 평가하는 데 적합한 방법은 본 원 다른 곳에 개시되어 있다.

[0053] 개시된 방법은 암에서의 PD-L1 발현에 의존할 수 있거나, 또는 암에서의 PD-L1 발현과 상관없이 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을

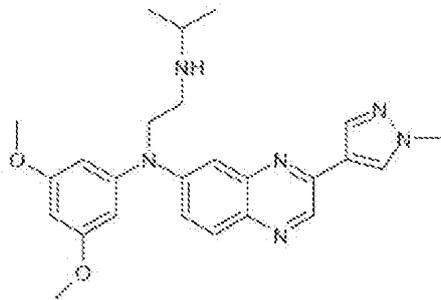
차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하고, 환자로부터의 생물학적 샘플에서의 PD-L1 발현이 지정된 수준이거나 또는 지정된 범위 내에 있는 경우에 투여한다. 일부 측면에서, 예를 들어, 생물학적 샘플 중 PD-L1 발현이 높은 경우에 본 방법이 수행될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 PD-L1 발현이 높고 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 투여한다. 대안적으로, 생물학적 샘플 중 PD-L1 발현이 낮은 경우에 본 방법이 수행될 수 있다. 따라서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 PD-L1 발현이 낮고 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 투여한다. PD-L1 발현이 중간 정도인 경우에 본 방법이 수행될 수 있다. 따라서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 PD-L1 발현이 중간 정도이고 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 투여한다. 본원 다른 곳에서도 논의된 바와 같이, PD-L1 발현 수준은 수치 H-점수에 기초할 수 있거나 (낮은 것은 H-점수가 약 0 내지 약 99인 것을 포함하고; 중간 정도인 것은 H-점수가 약 100 내지 약 199인 것을 포함하고; 높은 것은 H-점수가 약 200 내지 약 300인 것을 포함한다), 참조 값과의 비교에 기초할 수 있다.

- [0054] 다른 실시양태에서, 본 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 PD-L1 발현과 상관없이 수행될 수 있고, PD-L1 발현을 고려하지 않으면서, 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 기초할 수 있다.
- [0055] 본 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 PD-L1 발현을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. PD-L1 발현을 평가하는 예시적인 방법은 본원 다른 곳에도 개시되어 있다. PD-L1 발현은 투여 단계 이전, 그 동안, 또는 그 이후에 평가될 수 있다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 본 방법은 투여 단계 이전에 환자로부터의 생물학적 샘플 중 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재 및 PD-L1 발현을 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0057] PD-L1 발현을 평가하는 데, 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재를 평가하는 데, 또는 PD-L1 발현 및 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재, 둘 다를 평가하는 데 적합한 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0058] 개시된 방법은 폐암, 방광암, 위암, 유방암, 난소암, 두경부암, 식도암, 교모세포종, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는, 다양한 암 유형을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 폐암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 폐암은 비소세포 폐암 (NSCLC) 선암종, NSCLC 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 따라서, 일부 측면에서, 본 방법은 NSCLC 선암종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 다른 측면에서, 본 방법은 NSCLC 편평 세포 암종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가의 다른 측면에서, 본 방법은 소세포 폐암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 방광암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 위암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 유방암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 난소암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 두경부암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 식도암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 교모세포종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 상기 암들의 임의의 조합을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0059] 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여하는 단계; 항체의 효능을 모니터링하는 단계; 및 항체가 효능이 없는 경우에, 환자로부터의 생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가하고, 하나 이상의 FGFR 변이체가 샘플 중에 존재하는 경우에 환자에게 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법을 또한 개시한다.
- [0060] 항체의 효능은 예를 들어, 암 진행에 대해 환자의 증상을 평가함으로써, 암 증상의 중증도를 평가함으로써, 암 증상의 빈도를 평가함으로써, 종양 크기를 측정함으로써, 또는 그의 임의의 조합에 의해 모니터링할 수 있다. 제한하고자 하지 않으면서, 암의 진행 또는 암의 진행을 감소시키지 못함, 암 증상의 중증도 증가 또는 암 증상의 중증도 변함없음, 암 증상의 빈도 증가 또는 암 증상의 빈도 변함없음, 종양 크기 증가 또는 종양 크기 변함없음, 또는 그의 임의의 조합이 항체가 효능이 없음을 나타내는 징후일 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의 항-PD-1 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의 항-PD-L1 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 제약상 유효량의 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예시적인 항-PD-1 항체는 옵디보® (니볼루맵) (브리스톨-마이어스 스킵) 및 키트루다® (켄브롤리주맵) (머크)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 항-PD-L1 항체는 MPDL3208A (로슈) 및 MEDI4736 (아스트라제네카)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0062] 예시적인 FGFR 억제제는 N-(3,5-디메톡시페닐)-N'-(1-메틸에틸)-N-[3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)퀴놀살린-6-일]에탄-1,2-디아민 (본원에서 "JNJ-42756493"으로 지칭됨)을 포함하며, 그의 임의의 호변이성질체 또는 입체화학적 이성질체 형태, 그의 N-옥시드, 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물을 비롯한, 상기 개시된 것을 포함한다 (적합한 R 기는 또한 미국 공개 번호 2013/0072457 A1에 개시되어 있다). 일부 실시양태에서, FGFR 억제제는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염일 수 있다:

[0063] <화학식 I>



[0064] 일부 측면에서, 제약상 허용되는 염은 HCl 염이다.

[0065] 항체 및 FGFR 억제제의 제약상 유효량은 암의 병기 및 중증도 뿐만 아니라, 환자의 건강과 관련된 다른 인자를 포함하나 이에 제한되지 않는 여러 인자에 의존하게 될 것이다. 통상의 기술자는 제약상 유효량을 결정하는 방법을 알 것이다.

[0066] 개시된 방법은 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 경우에 환자에서 암을 치료하는 데 적합하다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 돌연변이일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 FGFR 변이체의 조합이 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 돌연변이일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 일부 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 돌연변이 및 하나 이상의 FGFR 증폭일 수 있다. 추가의 다른 실시양태에서, FGFR 변이체는 하나 이상의 FGFR 융합 유전자, 돌연변이, 및 증폭일 수 있다. 예시적인 FGFR 융합 유전자는 표 1에 제공되어 있고, 이는 FGFR2:AFF3; FGFR2:BICC1; FGFR2:CASP7; FGFR2:CCDC6; FGFR2:OFD1; FGFR3:BAIAP2L1; FGFR3:TACC3-인트론; FGFR3:TACC3V1; FGFR3:TACC3V3; 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0067] 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 생물학적 샘플을 평가하는 데 적합한 방법은 본원 다른 곳에 개시되어 있다.

[0068] 개시된 방법은 생물학적 샘플 중에서의 PD-L1 발현에 의존할 수 있거나, 또는 암에서의 PD-L1 발현과 상관없이 수행될 수 있다. 일부 측면에서, 예를 들어, 항체가 효능이 없는 경우에, 본 방법은 생물학적 샘플 중 PD-L1의 발현 수준을 측정하는 단계, 및 PD-L1 발현이 지정된 수준이거나 또는 지정된 범위 내에 있는 경우에 환자에게 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. PD-L1 발현을 평가하는 방법은 본원 다른 곳에 개시되어 있다. 생물학적 샘플 중 PD-1 발현이 낮은 경우에 본 방법이 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어, 평가 단계는 생물학적 샘플 중 PD-L1의 발현 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 제2 투여 단계는 PD-L1의 발현 수준이 낮은 경우에 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 환자에서 암을 치료하는 방법은 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여하는 단계; 항체의 효능을 모니터링하는 단계; 및 항체가 효능이 없는 경우에, 환자로부터의

생물학적 샘플을 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가하고, 생물학적 샘플 중 PD-L1의 발현 수준을 측정하는 단계, 및 하나 이상의 FGFR 변이체가 샘플 중에 존재하는 경우에 및 샘플 중 PD-L1의 발현 수준이 낮은 경우에 환자에게 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

- [0070] 생물학적 샘플 중 PD-1 발현이 중간 정도인 경우에 본 방법이 수행될 수 있다. 따라서, 평가 단계는 생물학적 샘플 중 PD-L1의 발현 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 제2 투여 단계는 PD-L1의 발현 수준이 중간 정도인 경우에 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 생물학적 샘플 중 PD-1 발현이 높은 경우에 본 방법이 수행될 수 있다. 예를 들어, 평가 단계는 생물학적 샘플 중 PD-L1의 발현 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함할 수 있고, 제2 투여 단계는 PD-L1의 발현 수준이 높은 경우에 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0071] 본원 다른 곳에서도 논의된 바와 같이, PD-L1 발현 수준은 수치 H-점수에 기초할 수 있거나 (낮은 것은 H-점수가 약 0 내지 약 99인 것을 포함하고; 중간 정도인 것은 H-점수가 약 100 내지 약 199인 것을 포함하고; 높은 것은 H-점수가 약 200 내지 약 300인 것을 포함한다), 참조 값과의 비교에 기초할 수 있다.
- [0072] 다른 실시양태에서, 본 방법은 암에서의 PD-L1 발현과 상관없이 수행될 수 있고, PD-L1 발현을 고려하지 않으면서, 생물학적 샘플 중의 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 기초할 수 있다.
- [0073] 적합한 생물학적 샘플은 혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0074] 개시된 방법은 폐암, 방광암, 위암, 유방암, 난소암, 두경부암, 식도암, 교모세포종, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는, 다양한 암 유형을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 폐암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 폐암은 비소세포 폐암 (NSCLC) 선암종, NSCLC 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 따라서, 일부 측면에서, 본 방법은 NSCLC 선암종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 다른 측면에서, 본 방법은 NSCLC 편평 세포 암종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가의 다른 측면에서, 본 방법은 소세포 폐암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 방광암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 위암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 유방암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 난소암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 두경부암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 식도암을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 교모세포종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 상기 암들의 임의의 조합을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0075] 또한, 본원에서는 암 치료를 위한, 특히 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 환자에서의 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제의 용도를 개시한다. 암 치료 방법 항에 기술된 각각의 상기 실시양태들이 암 치료를 위한, 특히 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 환자에서의 암 치료를 위한 의약의 제조를 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제의 용도에서 사용될 수 있다.
- [0076] 본원에서는 또한 암 치료에 사용하기 위한, 특히 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 환자에서의 암 치료에 사용하기 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제의 조합도 개시한다. 암 치료 방법 항에 기술된 각각의 상기 실시양태들이 암 치료에 사용하기 위한, 특히 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하는 환자에서의 암 치료에 사용하기 위한 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제의 조합과 함께 사용될 수 있다.
- [0077] *하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대한 샘플 평가*
- [0078] 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 생물학적 샘플을 평가하는 하기 방법은 상기 개시된 치료 방법 중 임의의 것에도 동일하게 적용된다.
- [0079] 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 생물학적 샘플을 평가하는 데 적합한 방법은 본원 방법 섹션 및 미국 가특허 출원 번호 62/056,159, 미국 특허 공개 번호 US2016-0090633, 및 WO 2016/048833 (상기 문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다)에 기술되어 있다. 예를 들어, 및 제한하고자 하지 않으면서, 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 생물학적 샘플을 평가하는 단계는 하기 단계: 생물학적 샘플로부터 RNA를 단리시키는 단계; RNA로부터 cDNA를 합성하는 단계; 및 (미리 증폭된 또는 미리 증폭되지 않은) cDNA를 증폭시키는 단계의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 생물학적 샘플을 평가하는 단계는 하나 이상의 FGFR 변이체에 결합하여 그를 증폭시키는 한 쌍의 프라이머를 이용하여 환자로부터

터의 cDNA를 증폭시키는 단계; 및 하나 이상의 FGFR 변이체가 샘플 중에 존재하는지 여부를 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, cDNA는 미리 증폭된 것일 수 있다. 일부 측면에서, 평가 단계는 샘플로부터 RNA를 단리시키는 단계, 단리된 RNA로부터 cDNA를 합성하는 단계, 및 cDNA를 미리 증폭시키는 단계를 포함할 수 있다.

- [0080] 증폭 단계를 수행하는 데 적합한 프라이머 쌍은 하기 예시되는 바와 같은, 미국 가특허 출원 번호 62/056,159, 미국 특허 공개 번호 US2016-0090633, 및 WO 2016/048833에 개시된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다:
- [0081] FGFR3TACC3 V1 정방향: GACCTGGACCGTGTCTTACC (서열식별번호(SEQ ID NO): 1)
- [0082] 역방향: CTTCCCAGTTCCAGGTTCTT (서열식별번호: 2)
- [0083] FGFR3TACC3 V3 정방향: AGGACCTGGACCGTGTCTT (서열식별번호: 3)
- [0084] 역방향: TATAGGTCCGGTGGACAGG (서열식별번호: 4)
- [0085] FGFR3TACC3 인트론 정방향: GGCCATCCTGCCCC (서열식별번호: 5)
- [0086] 역방향: GAGCAGTCCAGGTCAGCCAG (서열식별번호: 6)
- [0087] FGFR3BAIAP2L1 정방향: CTGGACCGTGTCTTACCGT (서열식별번호: 7)
- [0088] 역방향: GCAGCCAGGATTGAACTGT (서열식별번호: 8)
- [0089] FGFR2BICC1 정방향: TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (서열식별번호: 9)
- [0090] 역방향: GCCAAGCAATCTGCGTATTTG (서열식별번호: 10)
- [0091] FGFR2AFF3 정방향: TGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCT (서열식별번호: 11)
- [0092] 역방향: TCTCCGGATTATTTCTCAACA (서열식별번호: 12)
- [0093] FGFR2CASP7 정방향: GCTCTTCAATACAGCCCTGATCA (서열식별번호: 13)
- [0094] 역방향: ACTTGGATCGAATTCTCACTCTCA (서열식별번호: 14)
- [0095] FGFR2CCDC6 정방향: TGGATCGAATTCTCACTCTCACA (서열식별번호: 15)
- [0096] 역방향: GCAAAGCCTGAATTTCTTGAATAA (서열식별번호: 16)
- [0097] FGFR2OFD1 정방향: AGGGTGCATCAACTCATGAATTAG (서열식별번호: 17)
- [0098] 역방향: ACTTGGATCGAATTCTCACTCTCA (서열식별번호: 18).
- [0099] 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재는 진단시, 종양 절제 이후, 제1선 요법 이후, 임상 치료 동안, 또는 그의 임의의 조합을 비롯한, 임의의 적합한 시점에 평가될 수 있다.
- [0100] *암에서의 PD-L1 발현 평가*
- [0101] 생물학적 샘플 중에서의 PD-L1 발현을 평가하는 하기 방법은 상기 개시된 치료 방법 중 임의의 것에도 동일하게 적용된다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 개시된 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 PD-L1 발현에 의존할 수 있다. 따라서, 환자에게 제약상 유효량의, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 제약상 유효량의 FGFR 억제제를 투여하는 것은 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 PD-L1 발현 및 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 기초할 수 있다. 본 방법은 환자로부터의 생물학적 샘플 중의 PD-L1 발현을 평가하는 단계를 포함할 수 있다. 평가되는 PD-L1 발현의 유래 기점이 되는 생물학적 샘플은 평가되는 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재의 유래 기점이 되는 생물학적 샘플과 동일한 것일 수 있거나, 또는 평가되는 PD-L1 발현의 유래 기점이 되는 생물학적 샘플은 평가되는 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재의 유래 기점이 되는 생물학적 샘플과 상이한 것일 수 있다. "동일한 생물학적 샘플"이란, 평가되는 PD-L1 발현 및 FGFR 변이체 둘 다의 유래 기점이 되는 것이 단일 샘플임을 지칭한다. "상이한 생물학적 샘플"은 상이한 시점에 채취된 동일한 샘플 공급원 (혈액, 림프액, 골수, 고형 종양 샘플 등) 또는 상이한 샘플 공급원을 포함한다. 예를 들어, 혈액 샘플을 환자로부터 수득하고, PD-L1 발현에 대해 또는 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가할 수 있고, 후속 시점에 또 다른 혈액 샘플을 환자로부터 수득하고, 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재 또는 PD-L1 발현에 대하여 평가할 수 있다. 반대로, 혈액 샘플

을 환자로부터 수득하고, PD-L1 발현 및/또는 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재에 대하여 평가할 수 있고, 고형 종양 샘플을 환자로부터 수득하고, 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재 및/또는 PD-L1 발현에 대하여 평가할 수 있다.

[0103] 일부 실시양태에서, PD-L1 발현 수준을 (본원 방법 섹션에 기술된 바와 같은) 수치 H-점수로 변환시킬 수 있다. PD-L1 발현 수준을 H-점수가 약 0 내지 약 99인 것을 포함하는 낮은 PD-L1 발현; H-점수가 약 100 내지 약 199인 것을 포함하는 중간 정도의 PD-L1 발현; 또는 H-점수가 약 200 내지 약 300인 것을 포함하는 높은 PD-L1 발현인 수치 H-점수로 변환시킬 수 있다. 환자를 치료하는 것은 상기 H-점수에 기초할 수 있다. 예를 들어, 치료 방법이 H-점수가 낮은 환자에 대해 수행된다면, 상기 환자는 H-점수가 약 0 내지 약 99인 것에 상응하는 PD-L1 발현을 보일 것이다. 치료 방법이 H-점수가 중간 정도인 환자에 대해 수행된다면, 상기 환자는 H-점수가 약 100 내지 약 199인 것에 상응하는 PD-L1 발현을 보일 것이다. 치료 방법이 H-점수가 높은 환자에 대해 수행된다면, 상기 환자는 H-점수가 약 200 내지 약 300인 것에 상응하는 PD-L1 발현을 보일 것이다.

[0104] 다른 실시양태에서, PD-L1 발현 수준을 참조 PD-L1 발현 수준과 비교할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 참조 PD-L1 발현 수준은 미리 측정된 것일 수 있다. 예를 들어, 참조 데이터 세트는 낮은, 중간 정도, 및 높은 참조 PD-L1 발현 수준을 갖는 비관련 환자로부터의 샘플을 이용하여 확립될 수 있다. 상기 데이터 세트는 그에 의해 상대적인 PD-L1 발현 수준이 환자들 간에 비교되고/거나, H-점수 방법을 사용하여 정량화되는 것인 표준을 나타낼 수 있다. 일부 실시양태에서, 참조 PD-L1 발현 수준은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여받은 환자 집단을 위약을 투여받은 환자 집단과 비교함으로써 측정될 수 있다. 각 집단 중의 각 환자에 대한 PD-L1 발현 수준은 본원에 기술된 방법에 따라 측정될 수 있다. 환자 집단에 대한 임상 결과 (예컨대, 무진행 생존 또는 전체 생존)를 모니터링할 수 있다. 이어서, 환자 집단에 대한 임상 결과를 PD-L1 발현 수준 대비로 비교할 수 있다. 참조 PD-L1 발현 수준은, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 투여받은 환자 집단이 위약을 투여받은 환자 집단과 비교하였을 때, 적어도 하나의 임상 결과가 통계학상 유의적으로 개선되었음을 입증하는 수준을 초과하는 PD-L1 발현 수준에 상응하는 것일 수 있다. 참조 PD-L1 발현 수준 미만인 환자 PD-L1 발현 수준, 특히, 환자 샘플 중 하나 이상의 FGFR 변이체의 존재와 조합되었을 때의 환자 PD-L1 발현 수준은 환자가 FGFR 억제제와 조합된 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 이용하는 치료로부터 이익을 얻게 될 것이라는 것을 나타내는 것일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 방법은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제를 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체 및 FGFR 억제제는 하나 이상의 FGFR 변이체가 환자로부터의 생물학적 샘플 중에 존재하고 생물학적 샘플 중의 PD-L1 발현이 참조 PD-L1 발현 수준 미만인 경우에 투여하고, 여기서 참조 PD-L1 발현 수준은 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 단독으로 사용하는 치료가 유효할 가능성이 있는 수준을 초과하는 PD-L1 발현 수준에 상응하는 것이다.

[0105] PD-L1 발현을 측정하는 방법으로는 면역조직화학법 (IHC), 웨스턴 블롯팅, 현미경 검사법, 면역침전법, BCA 검정법, 분광광도법, 또는 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. PD-L1 발현을 평가하는 예시적인 방법은 본원 방법 섹션에 기술되어 있다.

[0106] PD-L1 발현은 진단시, 종양 절제 이후, 제1선 요법 이후, 임상 치료 동안, 또는 그의 임의의 조합을 비롯한, 임의의 적합한 시점에 평가될 수 있다.

[0107] 하기 실시예는 본원에 개시된 실시양태 중 일부를 추가로 기술하기 위해 제공된다. 본 실시예는 개시된 실시예를 제한하는 것이 아니라, 예시하기 위한 것으로 의도된다.

[0108] 실시예

[0109] 방법

[0110] PD-L1 면역조직화학법

[0111] CRO (퀄테크(QualTek: 미국 펜실베이니아주 뉴타운))에서 PD-L1 면역조직화학법 (IHC)을 수행하였다. 샘플을 CD274 PD-L1 (RUO) 검정법을 이용하여 염색하였다. CD274 PD-L1 (RUO) 검정법으로 염색된 슬라이드를 퀄테크 임상 연구소(QualTek Clinical Laboratories) (CAP/CLIA 설비)의 병원장인, 위원회 승인을 받은 임상 병리의에 의해 무작위 순서로 및/또는 맹검 양식으로 조사하였다. 전체 조직 절편을 CD274 PD-L1에 대하여 평가하였다. 오직 생존가능한 조직만을 평가하였고; 조직 중 괴사 영역 또는 명백하게 충분히 고정되지 않은 조직 영역은 평가하지 않았다.

[0112] 종양 H-점수를 4점 반정량적 척도의 (0: 세포막 염색이 없거나, 음성이거나, 또는 비특이적인 경우; 1+: 세포막

염색 강도가 낮거나, 또는 약한 경우; 2+: 세포막 염색 강도가 보통이거나 또는 중간 정도인 경우; 및 3+: 세포막 염색 강도가 높거나, 또는 강력한 경우) CD274 PD-L1 막 반응성 강도로부터, 및 각각의 개별 강도 값에 대한 CD274 PD-L1 양성 종양 세포 비율 추정치 (0 - 100%)로부터 산출하였다.

[0113] 표준 H-점수 - 종양 H-점수 최소값 0 및 종양 H-점수 최대값 300에 의해 종양 CD274 PD-L1 막 반응성을 포착하였고: 종양 H-점수 = ([1+인 양성 세포 %]\*1) + ([2+인 양성 세포 %]\*2) + ([3+인 양성 세포 %]\*3)이었다.

[0114] 차세대 서열분석 (NGS)

[0115] 파운데이션원(FOUNDATIONONE) 패널 (<http://www.foundationmedicine.com>)을 사용하여 파운데이션 메디슨 (FOUNDATION MEDICINE: 미국 매사추세츠주 케임브리지)에 의해 FGFR 돌연변이 및 유전자 증폭에 대한 NGS를 수행하였다.

[0116] FGFR 융합

[0117] 안센 온콜로지 트랜스레이셔널 리서치(Janssen Oncology Translational Research)에 의해 개발된 전매 qRT-PCR 검정법을 사용하여 미국 가출원 번호: 62/056,159, 미국 특허 공개 번호 US2016-0090633, 및 WO 2016/048833에 기술된 바와 같이, FGFR 융합을 측정하였다.

[0118] 결과

[0119] FGFR 융합 및 돌연변이가 있는 종양에서의 PD-L1 발현

[0120] FGFR 변형과 PD-L1 발현의 중복을 측정하기 위해, 인간 종양 조직 샘플 상에서 PD-L1에 대한 면역조직화학법 (IHC)을 수행한 후, 이어서, FGFR 변형에 대하여 사정하였다. 차세대 서열분석 (파운데이션 메디슨 패널, FM I)을 사용하여 FGFR 증폭 및 돌연변이를 확인하였다. 안센에 의해 개발된 qRT-PCR 검정법을 사용하여 FGFR 융합에 대해 스크리닝하였다.

[0121] FGFR 돌연변이 및 증폭과 PD-L1의 상관관계

[0122] 하기 폐 종양 조직 구조: 비소세포 폐 암종 (NSCLC) 선암종; NSCLC 편평 세포 암종; 및 소세포 폐암 (SCLC) 각각 40개씩으로 구성된 120개의 상업적으로 공급받은 폐 FFPE 종양 조직 세트에서 PD-L1 발현을 먼저 사정하였다. 파운데이션 메디슨 패널을 사용하여 FGFR 돌연변이 및 유전자 증폭을 검출하였다. 각 종양 유형에 대하여 PD-L1 염색 대 FGFR 상태를 플롯팅하였다 (도 1). FGFR 돌연변이 또는 증폭이 없는 경우 PD-L1 발현은 대개 종양으로 그대로 보존되어 나타났다. FGFR 돌연변이를 보인 9개의 샘플 중 7개의 샘플 (78%)에서는 어떠한 PD-L1 염색도 관찰되지 않았다. 9개의 샘플 중 2개는 각각 H-점수 20 및 70으로 매우 낮은 PD-L1 염색을 보였다. FGFR 유전자 증폭을 보인 4개의 샘플 중 1개의 샘플은 중간 정도 내지 높은 PD-L1 염색 (H-점수 = 140)을 보였으며, 3개는 거의 어떠한 염색도 보이지 않았다 (H-점수 = 4, n =1). FGFR 돌연변이 및 FGFR 유전자 증폭, 둘 다를 보유하는 한 종양 샘플에서는 어떠한 염색도 관찰되지 않았다. 24개의 종양 샘플에 대해서는 FGFR 돌연변이 및 증폭 상태가 알려지지 않았고, 그 중 9개는 55 내지 220 범위의 H-점수로 PD-L1 염색을 나타내었다.

[0123] 방광 및 NSCLC에서의 FGFR 융합 및 PD-L1 발현

[0124] 이어서, 120개의 폐 FFPE 종양 조직 세트를 (미국 가출원 번호 62/056,159, 미국 특허 공개 번호, US2016-0090633, 및 WO 2016/048833에 기술된 바와 같이) 안센에 의해 개발된 qRT-PCR 검정법을 사용하여 FGFR 융합에 대해 스크리닝하여 9개의 융합을 검출하였다 (표 1). NSCLC 종양 샘플 (n=80)에 대한 FGFR 융합 상태에 의한 PD-L1 발현 결과는 도 2에 제시되어 있다. NSCLC 선암종 샘플 중 23% (7/31), 및 NSCLC 편평 세포 암종 종양 샘플 중 52% (13/25)가 FGFR 융합에 대하여 양성이었다. 융합 양성 선암종 샘플 모두 각각 6/7 (86%) 또는 1/7 (14%)로 PD-L1 발현을 보이지 않거나, 또는 낮은 PD-L1 발현을 보였다 (표 3). 융합-음성 선암종 샘플은 발현을 보이지 않는 것 (12/31, 39%)에서부터, 낮은 PD-L1 (12/31, 39%), 중간 정도의 PD-L1 (4/31, 13%), 높은 PD-L1 (3/31, 10%)까지 다양한 PD-L1을 보였다 (표 3). 융합 양성 편평 세포 암종 샘플 PD-L1 H-점수는 비발현, 낮은, 중간 정도, 또는 높은 발현 카테고리에 걸쳐 (각각 4/31, 31%) 동등하게 분포하였다 (표 4). 융합 음성 편평 세포 암종 또한 비발현 (6/25, 24%)에서부터, 낮은 (11/25, 44%), 중간 정도 (5/25, 20%), 및 높은 발현 (3/25, 12%)까지 다양한 H-점수를 보였다 (표 4).

[0125] <표 3>

[0126] NSCLC 선암종 - FGFR 융합 상태에 의한 PD-L1 H-점수

NSCLC 선암종	H-점수 범위					
	0	1-25	26-50	51-99	100-199	200-300
카테고리:	비발현	낮음			중간 정도	높음
융합 양성	6 (86%)	--	--	1 (14%)	--	--
융합 음성	12 (39%)	9 (29%)	2 (6%)	1 (3%)	4 (13%)	3 (10%)

[0127]

[0128] <표 4>

[0129] NSCLC 편평 세포 암종 - FGFR 융합 상태에 의한 PD-L1 H-점수

NSCLC 편평	H-점수 범위					
	0	1-25	26-50	51-99	100-199	200-300
카테고리:	비발현	낮음			중간 정도	높음
융합 양성	4 (31%)	2 (15%)	1 (8%)	1 (8%)	4 (31%)	1 (8%)
융합 음성	6 (24%)	8 (32%)	2 (8%)	1 (4%)	5 (20%)	3 (12%)

[0130]

[0131] 45개의 상업적으로 공급받은 방광 종양을 파운데이션 메디슨 패널 (FMI)에 의해 돌연변이에 대해 서열분석하고, PD-L1 발현에 대해 염색하고, 안센 qRT-PCR 검정법을 사용하여 FGFR 유전자 융합에 대하여 스크리닝하였다. 45 개의 샘플 중 42개 (93%)가 FGFR 융합에 대하여 양성이었다. 5개의 샘플 (11%)은 FGFR 돌연변이 (FGFR3-R248C 또는 FGFR3-S249C)에 대하여 양성이었고, 이들은 모두 FGFR 융합에 대해서도 또한 양성이었다. FGFR 변경과 함께 샘플에 대한 PD-L1 염색 H-점수가 하기 5에 요약되어 있고, 표 6에 열거되어 있다. FGFR 융합 양성 샘플의 경우, 22/37 (59%)이 PD-L1 염색에 대하여 음성이었다. 10개의 FGFR 융합 양성 샘플 (27%)은 낮은 수준의 PD-L1을 발현하였고, 5개의 샘플 (14%)은 높은 PD-L1 발현을 보였다. 동일한 종양 샘플 (n=5)에서 FGFR 돌연변이 및 FGFR 융합 둘 다를 보인 샘플 모두 PD-L1 염색에 대하여 음성이었다. 전반적으로, FGFR 변경을 보인 방광 샘플 중 64% (27/42)에서는 PD-L1 염색을 보이지 않았으며, 상기 샘플 세트에서 거의 모든 종양이 FGFR 융합에 대하여 양성이었다는 것에 주목한다.

[0132] FGFR 돌연변이 및 PD-L1 발현 데이터는 FGFR 융합을 보인 7개의 상업적으로 공급받은 전이성 NSCLC 샘플 (안센)에 대하여 이용가능하였다. 샘플 중 4/7 (57%)에서는 어떠한 PD-L1 염색도 관찰되지 않았다. 2개의 샘플은 H-점수 4 및 15로 매우 낮은 PD-L1 염색을 보였다. 한 샘플은 H-점수 160으로 중간 정도의 PD-L1을 보였다. 흥미롭게도, 중간 정도의 PD-L1 염색을 보인 FGFR 융합 양성 샘플은, 티로신 키나제 억제제에 대한 내성을 부여 하는 잠재성을 가진 FGFR 게이트키퍼 잔기 돌연변이인 FGFR4 V550I 돌연변이를 보유하고 있다.

[0133] 전반적으로, 상기 데이터는 FGFR 변경을 보유하는 상업적으로 이용가능한 종양 샘플 대다수가 PD-L1을 거의 발현하지 않거나, 또는 그를 발현하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0134] <표 5>

[0135] FGFR 융합 양성 방광 샘플에서의 PD-L1 염색

n=42	H-점수 범위					
	0	1-25	26-50	51-99	100-199	200-300
카테고리:	비발현	낮음			중간 정도	높음
융합 양성	22	8	--	2	--	5
융합 + 음성	5	--	--	--	--	--
카테고리별 발현을 보이는 전체 FGFR+ 샘플 비율(%)	64%	19%	0%	5%	0%	12%

[0136]

[0137] <표 6>

[0138] 시판용 방광 및 NSCLC 종양 샘플에서의 PD-L1 발현, FGFR 융합 및 돌연변이 상태

안센 샘플 ID	종양 유형	FGFR 융합 유전자(들)	FGFR 돌연변이	H-점수 (0-300)
2329	방광	없음	없음	300
2425	방광	FGFR3:BAIA / FGFR2:CASP7 / FGFR2:OFD1	없음	300
F26993.C3a	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF/ FGFR2:CASP7/FGFR2:CCDC6	없음	300
F5244.E22b	방광	FGFR2:CASP7	없음	300
F28052.E14a	방광	FGFR2:BICC1 / FGFR2:AFF3 / FGFR2:CCDC6	없음	280
F27999.D25	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:CCDC6	없음	250
F7799.H25b	방광	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CASP7/ FGFR2:OFD	없음	70
F28057.D1a	방광	FGFR3:BAIA	없음	60
F15377.A2	방광	FGFR2:AFF3	없음	21
F28137.G3b	방광	FGFR3:TACC3v3/FGFR2:AFF3	없음	20
F7538.A1b	방광	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:BICC1/ FGFR:AFF3/FGFR2:CASP7	없음	20
F26375.A2	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF/ FGFR2:CASP7	없음	18
F7830.G3ba	방광	FGFR2:CASP7	없음	10
F7860.B2b	방광	FGFR2:AFF3FGFR2:CASP7	없음	10

[0139]

F27338.C4a	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:CASP7	없음	6
F5242.G10ba	방광	FGFR2:CASP7	없음	3
2319	방광	FGFR2:CASP7	없음	0
2321	방광	없음	없음	0
2346	방광	FGFR3:BAIA / FGFR2:CASP7 / FGFR2:OFD1	없음	0
2347	방광	FGFR3: BAIAP2L1 / FGFR2:CCDC6	FGFR3-S249C	0
2362	방광	FGFR3:TACC3v1/FGFR3:TACC3 v3/FGFR3:BAIA/FGFR2:BICC1/FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7/FGFR2:CCDC6	FGFR3-S249C	0
2376	방광	FGFR3:TACC3,v1 / FGFR2: BICC1 / FGFR2:CASP7	없음	0
2381	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7	FGFR3-R248C FGFR3-S249C	0
2430	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:CASP7	없음	0
2434	방광	FGFR3:BAIA	없음	0
2458	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7	FGFR3-R248C	0
2455	방광	없음	없음	0
2473	방광	FGFR2:AFF3 / FGFR2:OFD1	없음	0
2480	방광	FGFR2:OFD1	없음	0
2518	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF3 /FGFR2:CASP7/FGFR2:OFD1	없음	0
2533	방광	FGFR2:OFD1	없음	0
2541	방광	FGFR2:CASP7 / FGFR2:OFD1	없음	0
2561	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:BICC1 / FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7	없음	0
2563	방광	FGFR2:OFD1	없음	0
4916	방광	FGFR2:OFD1	없음	0
F27064.CFS	방광	FGFR3:BAIA/FGFR2:AFF/FGFR2:CASP7	없음	0
F28132.Ba	방광	FGFR3:TACC3v1/FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:BICC1/FGFR2:CCDC6	없음	0
F7269.C2	방광	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CASP7	없음	0
F7271.AFSb	방광	FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7	없음	0
F7467.D1bb	방광	FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7/FGFR2:CCDC6	없음	0
F7484.BFSc	방광	FGFR2:AFF3	없음	0
F7502.D1b	방광	FGFR2:AFF3/FGFR2:CASP7	FGFR3-S249C	0
F7789.DFSb	방광	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CASP7	FGFR2-M537I	0
F7876.D1bb	방광	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:OFD1	없음	0
I-7290.E13a	방광	FGFR2:CASP7	없음	0
CNT06GK	NSCLC	FGFR3:TACC3 인트론	FGFR4-V550I	160

[0140]

CNT0RHX	NSCLC	FGFR3:BAIAP2L	없음	15
CNT0RFD	NSCLC	FGFR2:BICC1	없음	4
CNT06FI	NSCLC	FGFR2:AFF3	없음	0
CNT06FJ	NSCLC	FGFR2:CCDC6	없음	0
CNT06G5	NSCLC	FGFR3:TACC3v1/FGFR3:TACC3 인트론/FGFR2:AFF3	없음	0
CNT0RFX	NSCLC	FGFR3:BAIAP2L/FGFR2:CASP7	없음	0

[0141]

[0142]

FGFR 시험관내 실험

[0143]

시험관내에서 JNJ427564493이 면역 세포 생존능에 미치는 효과를 측정하기 위해, JNJ42756493의 농도를 증가시키면서 그의 존재하에서 정상 기증자로부터의 말초 혈액 단핵구 세포 (PBMC)를 항-CD3 항체로 자극하여 T 세포를 활성화시켰다. JNJ42756493이 활성화되지 않은 면역 집단에도 영향을 주었는지 여부를 측정하기 위해 자극시키지 않은 PBMC 또한 포함시켰다. 6일 동안에 걸쳐 4개의 상이한 시점에 세포 생존능을 사정하였다. 도 3에는 처리 후 1, 2, 5 및 6일째에 JNJ42756493의 농도를 증가시키면서 그의 존재하에서의 (최대 1 μM) 세포 생존

능 척도로서의 발광 신호가 제시되어 있다. 자극받은 군 및 자극을 받지 않은 군 둘 다의 경우, 시험된 모든 시점에서 세포 생존능은 화합물 농도 증가에 따라 일정하게 유지되었다. 본 데이터는 JNJ42756493 첨가가 면역 세포 생존능을 손상시키지 않는다는 것을 제안한다.

[0144] 이어서, 2개의 시험관내 기능 검정법: 혼합 림프구 반응 (MLR); 및 거대세포바이러스 항원 검정법 (CMV)에서 JNJ42756493을 시험하여 항-PD-1 항체의 활성화에 미치는 영향에 대하여 분석하였다. MLR 검정법을 위해, CD4<sup>+</sup> T 세포를 동종 이계 수지상 세포로 자극하여 T 세포 활성화 및 IFN- $\gamma$  분비를 유도하였다. 본 검정법에서, 항-PD-1 항체는 용량에 의존하는 방식으로 IFN- $\gamma$  수준을 증가시켰다 (도 4, PD-1 단독). T 세포 및 DC를 0.01, 1 또는 100 nM의 JNJ42756493으로 처리하였을 때, IFN- $\gamma$  수준은 비처리된 샘플에서 관찰된 것과 유사하였고 (도 4, JNJ-493 단독 대 대조군), 이는 FGFR 억제가 T 세포 활성화에 영향을 주지 않는다는 것을 제안한다. 추가로, 항-PD-1 항체와 JNJ42756493의 조합이 항-PD-1 단독 처리시에 관찰된 것과 유사한 IFN- $\gamma$  분비를 일으켰다 (도 4, PD-1 단독 대비 JNJ-493+ 항-PD-1). 본 결과는 MLR 검정법에서 JNJ42756493이 항-PD-1 항체의 기능성 활성을 손상시키지 않는다는 것을 제안한다.

[0145] CMV 검정법에서, CMV 반응성 기증자로부터의 PBMC를 CMV 항원을 첨가하여 자극시켰다. CMV 반응성 T 세포는 활성화되고, 확장되고, 염증유발성 시토카인, 예컨대, IFN- $\gamma$ 를 분비한다. 항-PD-1 항체 존재하에서, CMV 자극시, 유의적으로 더 높은 수준의 IFN- $\gamma$ 가 분비되었다 (도 5, PD-1 단독). 그에 반해, JNJ42756493 단독인 것은 시토카인 수준에 어떠한 영향도 주지 않았다 (도 5, JNJ-493 단독). 유사하게, 항-PD-1 항체와 JNJ42756493의 조합은 항-PD-1 단독인 경우에 관찰된 것과 유사하게 IFN- $\gamma$ 를 증가시켰다 (도 5, PD-1 단독 대비 JNJ42756493 + 항-PD-1). 본 데이터는 CMV 검정법에서 JNJ42756493이 항-PD-1 항체의 활성화에 어떠한 영향도 미치지 않는다는 것을 보여주는 것이다.

[0146] 통상의 기술자는 바람직한 실시양태에 대하여 다수의 변형 및 수정이 이루어질 수 있고, 그러한 변형 및 수정은 본 발명의 정신으로부터 벗어남 없이 진행될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러므로, 첨부된 특허청구범위는 상기의 모든 등가물 및 변형을 본 발명의 참된 정신 및 범주 내에 포함되는 것으로서 포괄한다는 것으로 의도된다.

[0147] 본 명세서에서 인용되거나, 또는 기술된 각 특허, 특허 출원, 및 공개문헌의 개시내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0148] **FGFR 융합 유전자의 뉴클레오티드 서열**

[0149] FGFR 융합 cDNA에 대한 뉴클레오티드 서열은 표 7에서 제공한다. 밑줄 표시된 서열은 FGFR3 또는 FGFR2에 상응하고, 검은색으로 표시된 서열은 융합 파트너를 나타내고, 이탤릭체로 표시된 서열은 FGFR3 유전자의 인트론 서열을 나타낸다.

[0150] <표 7>

<p>FGFR3.TACC3 v1 (2850개의 염기쌍) (서열식별번호: 19)</p>	<p>&gt;ATGGGCGCCCCGCGCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC GGCGCTCCTCGGAGTCTTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGTTGGGGCAGCGGCA GAAATCCCGGGCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCGCCCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCACTG TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTCGGAGCGGTGCTCCGGTGGGGC CCCAGCGGTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCT GCCGCGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAG CTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCA ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGGCGGGCAGC ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTTCATGGA GCGTGGTGGCCCTCGGACCGCGGCAACTACACCTGCGTCTGAGGAGAACAAAGTTT GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCGCACCCGGC CCATCCTGCAGGCGGGCTGCCGGCCAAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGCAG TGGAGTTCCTCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCAACATCCAGTGGCTCA AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCCGACGGCACACCTACGTTA CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT CTTTGACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGAGTACACCTGCCCTGGCGGGCA ATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTGCCAGCCGAGGA GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGTA CGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCTGGTGGTGGCGGGCTGTGACGCTCTGCCGC CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCTGGGCTCCCCCACCGTGCACAAGATCTCC GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACCGCTCCATGAGCTCCAA CACACCACTGGTGGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGC CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTCTCGGGCC CGGCTGACCCCTGGGCAAGCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTTCAT GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCAAGCCGTGCACCGTAGCC GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCT GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACAAAAACATCATCAACCTGCTG GGCGCTGCACGACGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGGCCCCGGGCTGGACTACTCCT TGCACACCTGCAAGCCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTG TGCTTACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCTCCAGAAAGTGCATCCAC AGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATC GCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG ACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCCTTGTGTGACCGA GTCTACACTACACAGAGTGACGTCTGGTCCCTTTGGGGTCCGTCTGGGAGATCT TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCT GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCAACTGCACACACGACCTGTA CATGATCATGCCGGGAGTGTGGCATGCCGCGCCCTCCAGAGGGCCACCTTCAAG CAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCCTGACGTCCACCGACGTAAG GCGACACAGGAGGAGAACCGGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGG GAAGAACCTGGAACGGGGAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGTGTACCA GGCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGAAATCCAGAA AGTCTAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTC</p>
---	---

[0151]

	<p>CTTCTCCGACCTCTTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGGTAC CGCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATC ACCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCT GCAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCACGCGGAAG CGTTGGCCCTCCAGGCCAGCCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCGCTGG AGAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGC GACGACCTCATCTCAAGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>FGFR3:TACC3 v3 (2955개의 염기쌍) (서열식별번호: 20)</p>	<p>&gt;ATGGGCGCCCCGCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTTGGCCATCGTGGCC GGCGCTCCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCTGGGGCGAGCGGCA GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCGGGGTGGTCCCATGGGGCCACTG TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGGCCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC CCCAGCGGCTGCAGTGTGTAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCTACAGT CCCCGAGCGGGCTCACGACGCGCTACTGTGCCACTTCACTGTGCGGGTGCACAG ACGCTCCATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAG CTGTGGCGTGGCGGGCCACACCCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGCA ACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGCGCAGC ACCGCATTTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCTGGTTCATGAAA GCGTGGTGGCTCGGACCGCGGCAACTACACTGCGTCTGGAGAACAAGTTT GCAGACTCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGTGGAGCGTCCCGCACCGGC CCATCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGTGGGCAGCGACG TGGAGTTCCTACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCGGGACGGCACACCCCTACGTTA CCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACGACAAGGAGCTAGAGGTTCTCT CCTTGACAACGTCACCTTTGAGGACGCCGGGGAGTACACTGCGCTGGCGGGCA ATTCTATTGGGTTTTCTCATCACTCTGCGTGGCTGGTGGTGTCTGCCAGCCGAGGA GGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCGGCACTCCTCAGCTA CGGGGTGGGCTTCTTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGC CTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCTGGGGTCCCCACCGTGCACAAGATCTCCC GCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCTGGAGTCCAACCGCTCCATGAGCTCCAA CACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCACGCTGGC CAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCC CGGTGACCCCTGGGCAAGCCCCCTGGGGAGGGCTGTCTCGGCCAGGTGGTTCATG GCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCC GTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCTGGTGTCT GAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACAAAAACATCATCAACCTGCTG GGCGCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGCGGCCAAG GGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGCGGCCCCCGGGCTGGACTACTCT TCGACACCTGCAAGCCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCTG TGCCTACCAGGTGGCCCGGGCATGGAGTACTTGGCTCCAGAAAGTGCATCCAC AGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTCTGGTACCGAGGACAACGTGATGAAGATC GCAGACTTCGGCTGGCCCGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGAAGACG ACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCTGAGGCCTTGTTTGAACGA GTCTACACTCACAGAGTGACGTCTGGTCTTTGGGGTCTGTCTGGGAGATCT TCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGCATCCCTGTGGAGGAGCTCTCAAGCT GCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTA CATGATCATGGGGAGTGTGGCATGCCCGCCCTCCAGAGGCCACCTTCAAG CAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCCTGACGTCCACCGACGTGCCAG GCCACCCCCAGGTGTTCCCGCGCCTGGGGGCCACCCCTGTCCACCGACCTAT AGTGGACCTGTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGGCGAC ACAGGAGGAGAACCGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGGAAGA ACCTGGAACCTGGGGAAGATCATGGACAGGTTCGAAGAGGTTGTACCAGGCCA TGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCAAAGCTGAAATCCAGAAAGTTC TAAAAGAAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAAGTCTTCT CCGACCTCTCAAGCGTTTTGAGAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACCGCA AGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCACCC AGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTGCAG CTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCACGGCGGAAGCGTTG</p>

[0152]



	<p>CGCAGGAGGTGGAGGAGGACGACGGTATGAGCGGAGCAGGAGAGGACCCCCC          ATGCCAGCTTCTCGGGGCTTACCACCTCGACTGGGACAAAATGGATGACCCAA          ACTTCATCCCCTCGGAGGTGACACCAAGTCTGGTTGCAAGTGGCCAGCCCC          AGAAAGCCCTGAGACCAGGCTGGGCCAGCCAGCGCTGAACAGTTGCATGCTGG          GCCTGCCACGGAGGAGCCAGGTCCTGTCTGAGCCAGCAGCTGCATTACGCCTCA          GCGGAGGACACGCCCTGTGGTGCAGTTGGCAGCCGAGACCCCAACAGCAGAGAGC          AAGGAGAGAGCCTTGAACCTGCCAGCACCTCGCTTCCACAAGCTGTCCAGGC          AGTGAGCCAGTGCCACCCATCAGCAGGGGCAGCCTGCCTTGGAGCTGAAAGAG          GAGAGCTTCAGAGACCCCGTGAAGTCTAGGCACGGGCAGGAGGTGGATTAC          CTGGAGCAGTTTGAACCTCTCGTTTAAGGAGTCGGCCTTGAAGGAAGCAGTCT          TATACCTCAAGTTCGACCCCTCTGAGGGACAGTCTGGTAGACCAGTGCCTGT          GGCCACCAGACAGCAGCATGCACGGTGCAATGAGACTCCCTCAGGACGCTCC          GCGGGAAGCCAAGCTTGTGGAGTTCGATTTCTTGGGAGCACTGGACATTCTGTG          CCAGGCCACCCCCAGGTGTCCCGCCTGGGGGCCACCCCTGTCCACCGGAC          CTATAGTGGACCTGCTCCAGTACAGCCAGAAGGACCTGGATGCAGTGGTAAAGG          CGACACAGGAGGAGAACCAGGAGCTGAGGAGCAGGTGTGAGGAGCTCCACGGG          AAGAACCTGGAAGTGGGGAAGATCATGGACAGGTTGAAGAGGTTGTGTACAG          GCCATGGAGGAAGTTCAGAAGCAGAAGGAACCTTCCAAAGCTGAAATCCAGAAA          GTTCTAAAAGAAAAGACCAACTTACCACAGATCTGAACTCCATGGAGAAGTCC          TTCTCCGACCTTCAAGCGTTTTGAGAAAACAGAAAGAGGTGATCGAGGGCTACC          GCAAGAACGAAGAGTCACTGAAGAAGTGCCTGGAGGATTACCTGGCAAGGATCA          CCCAGGAGGGCCAGAGGTACCAAGCCCTGAAGGCCACGCGGAGGAGAAGCTG          CAGCTGGCAAACGAGGAGATCGCCAGGTCCGGAGCAAGGCCACGGCGGAAGC          GTTGGCCCTCAGGCCAGCTGAGGAAGGAGCAGATGCGCATCCAGTCCGCTGGA          GAAGACAGTGGAGCAGAAGACTAAAGAGAACGAGGAGCTGACCAGGATCTGCG          ACGACCTCATCTCCAAGATGGAGAAGATCTGA</p>
<p>FGFR3:BAIAP2L1          (3765개의 염기쌍)          (서열식별번호: 22)</p>	<p>&gt;ATGGGGCCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC          GGCGCTTCTCGGAGTCTTGGGGACGGAGCAGCGCTCGTGGGGCGAGCGGCA          GAAGTCCCGGGCCAGAGCCCGCCAGCAGGAGCAGTTGGTCTTCGGCAGCGGG          GATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCGCCCGGGGGTGTCCCATGGGGCCCACTG          TCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTGGTGCCTCGGAGCGTGTCTGGTGGGGC          CCCAGCGGCTGCAGGTGCTGAATGCCTCCACGAGGACTCCGGGGCCACAGCT          GCCGGCAGCGGCTCACGCAGCGCTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAG          ACGCTCCATCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA          GGTGTGGACACAGGGGCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGACAAGAAG          CTGCTGGCCGTGCGGGCCCAACACCGTCCGCTTCCGCTGCCAGCCGCTGGGA          ACCCACTCCCTCCATCTCTGGTGAAGAACGGCAGGGAGTTCGCGGGCGAGC          ACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGCATCAGCAGTGGAGCCTGGTCAATGAAA          CGTGGTGGCTCGGACCGCGCAACTACACTGCGTCTGGGAGACAAGTTTG          GCAGCATCCGGCAGACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCGCCACCGGC          CCATCTGCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG          TGGAGTCCACTGCAAGGTGTACAGTACGCACAGCCCCACATCCAGTGGCTCA          AGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGCACACCCTACGTTA          CCGTGCTCAAGTCCCTGGATCAGTGAAGTGTGGAGGGCCGACGTGCCCTCCGCT          GGCCAATGTGTGCGAGCGGGACGGGGCGAGTACCTCTGTGAGCCACCAATTT          CATAGGCGTGGCCGAGAAGGCCCTTTTGGCTGAGCGTTACGGGGCCCCGAGCAGC          CGAGGAGGAGCTGGTGGAGGCTGACGAGCCGGGAGTGTGTATGCAAGGCATCCT          CAGCTACGGGGTGGGCTTCTTCTGTTCATCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTC          TGCCGCTGCGCAGCCCCCAAGAAAGGCTTGGGCTCCCCACCTGCAACAAG          ATCTCCGCTTCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCGTCCATGA          GCTCCAACACACCACTGGTGCATCGCAAGGCTGTCTCAGGGGAGGGCCCCA          CGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGCCGACCCCAATGGGAGCTGTC          TCGGGCCCGGCTGACCTGGGCAAGCCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGT          GGTCATGGCGGAGGCCATCGGCATTGACAAGGACCGGGCCGCAAGCCTGTAC          CGTAGCCGTGAAGATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCCGACCT          GGTGTCTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAACACAAAAACATCATCAA          CCTGCTGGGGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCTGTACGTGCTGGTGGAGTACGC          GGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGGGCCCCCCGGGCTGGA          CTACTCTTCGACACCTGCAAGCCCGCCGAGGAGCAGCTCACCTTCAAGGACCTG</p>

[0154]

	<p>GTGTCCTGTGCCTACCAGTGGCCCGGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGT  GCATCCACAGGGACCTGGCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCCGAGGACAAACGTGA  TGAAGATCGCAGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACA  AGAAGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCCCTGAGGCTTGT  TTGACCCGAGTCTACACTACCAGAGTGCAGCTCTGGTCTTTGGGGTCTGCTCTG  GGAGATCTTACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGCATCCCTGTGGAGGAGCTC  TTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCATGGACAAGCCGCGCAACTGCACACAC  GACCTGTACATGATCATGCGGGAGTGTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGGCC  ACCTTCAAGCAGCTGGTGGAGGACCTGGACCGTGTCTTACCCTGACGTCCACCC  ACAATGTTATGGAAACAGTTCAATCCTGGGCTGCGAAATTTAATAAACCTGGGGA  AAAATTATGAGAAAGCTGTAAACGCTATGATCCTGGCAGGAAAAGCCTACTACG  ATGGAGTGGCCAAAGATCGGTGAGATTGCCACTGGGTCCCCCGTGTCAACTGAACT  GGGACATGTCTCATAGAGATTTCAAGTACCCACAAGAACTCAACGAGAGTCT  TGATGAAAATTTTAAAAAATTCACAAAAGAGATTATCCATGAGCTGGAGAAGAA  GATAGAACCTGACGTGAAATATATGAACGCAACTCTAAAAAGATACCAACAGA  ACACAAGAATAAATTAGAGTCTTTGGAGAAATCCCAAGCTGAGTTGAAGAAGAT  CAGAAGGAAAAGCCAAAGGAAGCCGAAACGCACTCAATATGAACACAAAGAAA  TTGAGTATGTGGAGACCGTACTTCTCGTCAGAGTGAAATCCAGAAATTCATTGC  AGATGGTTGCAAAAGAGGCTCTGCTTGAAGAGAAAGAGGGCGTCTTCTGCTTTCTGGTT  GATAAGCACTGTGGCTTTGCAAAACACATACATTATTACTTACAGTCTGCAG  AACTACTGAAATTCAGCTGCCTCGGTGGCAGGAGACCTGTGTGATGCCATCAA  AGTGCCAGAGAAAATCATGAATATGATCGAAGAAATAAAGACCCAGCCTCTAC  CCCCGTGTCTGGAACTCCTCAGGCTTACCCATGATCGAGAGAAGCAATGTGGTT  AGGAAAGATTACGACACCCCTTCTAAATGCTCACCAAAAGATGCCCCCGCTCCTT  CAGGCAGAGCATATACCAGTCCCTTGTATCGATATGTTTAAATAACCCAGCCACGGC  TGCCCCGAATTCACAAAAGGGTAAATAATTCACAGGTAAGTCTCCGAAGATCCCAGT  TTACAGCGATCAGTTTCGGTTC AACGGGACTGAACATGATGAAGAAGCAGAAA  GTGAAGACCATCTTCCCGCACACTGCGGGCTCCAACAAGACCTTACTCAGCTTTG  CACAGGGAGATGTCATCACGCTGCTCATCCCCGAGGAGAAGGATGGCTGGCTCT  ATGGAGAACACGACGTGTCC AAGGCGAGGGGTGGTTCCCGTCTGCTACACGA  AGTTGCTGGAAGAAAATGAGACAGAAGCAGTGACCGTGCCACGCCAAGCCCCA  CACCAGTGAGAAGCATCAGCACCGTGAAC TTGCTGAGAATAGCAGTGTGTTGTCAT  CCCCCACCCGACTACTTGGAAATGCTTGTCCATGGGGGCAGCTGCCGACAGGAG  AGCAGATTCCGGCCAGGACGACATCCACCTTTAAGGCCCCAGCGTCCAAGCCCCGA  GACCGGGCTCTAACGATGCCAACGGGACTGCAAAGCCGCCTTTTCTCAGCGG  AGAAAACCCCTTTGCCACTGTGAAACTCCGCCCGACTGTGACGAATGATCGCTCG  GCACCCATCATTCGATGA</p>
<p>FGFR2:BICCI  (4989개의 염기쌍)  (서열식별번호: 23)</p>	<p>&gt;ATGGTCACTGGGGTCTGTTTCATCTGCCTGGTCTGGTCAACATGGCAACCTTGT  CCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAAGTTTGTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA  GCCACCAACCAATAACAAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCCCGAGG  GGAGTCTGCTAGAGGTGCGCTGCTTGTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT  AAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGC TTATTGGGGAGTAC  TTGCAGATAAAGGGGCCACGCTTAGAGACTCCCGGCTCTATGCTTGTACTGCCA  GTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAI  CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGGCGGAAGATTTTGTGAGTGA  GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA  AGCGGCTCCATGCTGTGCTGCCGCCAACACTGTCAAGTTTTCGCTGCCAGCCGG  GGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAAGCA  GGAGCATCGCATTTGGAGGTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCCTCATTAT  GGAAAGTGTGGTCCCATCTGCAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGA  ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCCTCAC  CGGCCCATCTCCAAGCCGACTGCCGGCAATGCCTCCACAGTGGTTCGGAGGA  GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGTGCCCAGCCACATCCAGTGA  TCAAGCAGTGGAAAAGAAGCGGCACTAAATACGGGCCGACGGGCTGCCCTACC  TCAAGGTTCTCAAGGCCCGCCGGTGTAAACACCACGGACAAAAGAGATTGAGGTTT  TCTATATTCCGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG  TAATTCTATTGGGATATCCTTTCACCTGTCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG  GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTACT  GCATAGGGGCTTCTTAAATCGCCTGTATGGTGGTAAACAGTCACTCTGTGCCAAT</p>

[0155]

<p>GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT  GACCAAACGTATCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC  TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTTCAACGG  CAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA  AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTT  GCTTTGGGCAAGTGGTTCATGGCGAAGCAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCA  AGGAGGCGGTACCCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAGATGATGCCACAGAGAAAG  ACCTTCTGTATCTGGTGTCCAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACA  AGAATATCATAAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTTATGTCA  AGTTGAGTATGCCCTCAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC  ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGATGACC  TTCAGGACTTGGTGTCAATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG  CTTCCAAAAAATGATTTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAAACGA  AAACAATGTGATGAAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT  AGACTATFACAAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC  AGAAGCCCTGTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTATGCTGGTCTTTCGGG  GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG  TGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA  ACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTC  CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTC  ACAACCAATGAGATCATGGAGGAAACAATACGCAGATTGCTTGGCCATCAAAA  CTGAAGATCGGAGCCAAAATCCAAGAAAGATCCCCATATTAAGGTTTCTGGAAG  AAAGAAGATGTTAAAGAAAGCAAGGAAATGATCATGTCTGTCTTAGACACAAAA  ATCGGCAAAAGGTGGCAACAATATPAAAAAAGTGTGGAAGAAACCGGATGCCAT  ATCCACTTCCAGATTCCAACAGGAATAACCAAGCAGAAAAAGCAACCAGGTA  TCTATAGCGGGACAACCAGCAGGAGTAGAATCTGCCCCAGTTAGAATTCGGGAG  CTGCTTCTTTGGTGTGATGTTTGGAGTACC AATTGCTGGAATCTTCAACCGGT  TCCTGATCCTAATTCCTCTATTCAGCATATATCACAACGTACAATATTTTCAG  TATCATTTAAACAGCGTCCCGAATGATGGTGTACTGTATAGTACGAGGGTCT  TCAGATAACACTAGTGTGTGAAGGAAGGAACTGCCATGTCTGTAGAACATCTT  GCTGGGAGCTTAGCATCAGCTATTCCTGTGAGCACACAACCTAGATATPFCAGCT  AACATCATCTCTTATGATGGGTGCAAAATGGGAGCAACATCAACATATCATGCA  GAGAACAGGTGCTCAGATCCACTTTCCTGATCCCAGTAAATCCACAAAAGAAATCT  ACCGTCTACCTCCAGGCAACCTTGAGTCTGTCTGTCTTGAAGGCAATATCTCA  TGGGTTGTCTTCTCTTGTGTTGATGTTTGAATATGAAGGAAGAAATGAAAGTGA  TCCACAATTCATTGCGCAGTTGATGGAACAGCTTGTCTTCAATCAGTATTTAAA  CCAAAGCCAAAACAGCCAAGCAAGTCTGTGATTTGTGAAAAGTGTGAGCGAAAT  GCCTTAAATATGATGAAGCAAGGAAATGTCTCCTCGGACTTGAAGCAGTGGG  GTTACCATAGCAACCAGTCCATCCCCAGCATCCTGCCCTGCCGGCCTGGCATGTC  CCAGCC TGGATATCTTAGCTTCAGCAGGCC TGGACTCACTGGACTAGGTCTTTT  GGGACCCACCACCTTATCTCTGAACACTTCAACAACCCCAAACTCACTCTTGAAT  GCTCTTAAATAGCTCAGTCACTCCTTTGCAAAGTCCAAGTTCTGGTACACCCAGCC  CCACATTATGGGCACCCCACTTGTCTAATACTTCAAGTGCCACAGGTTTTTCTGCT  ATACCACACCTTATGATTCCATCTACTGCCAAGCCACATTAACATAATTTTGT  GTCTGGAGTGCCCACTATGGGCACACAGCTCCATCTCCCCCTCTGGCTTGAAT  CCTGTTGATGTCCATATCAACAGTATGCAGACCGAAGGCAAAAAAATCTCTGCT  CTTTAAATGGACATGCACAGTCTCCAGATAAAAATATGGTGCAATATCCACTTC  ATCACTTGGAGAAAAAGTGTGAGTGCATAATACGGGGATCCGTCCATCCAGAC  AAGTGGGTCTGAGCAGACATCTCCAAATCAAGCCCCACTGAAGGTTGTAATGA  TGCTTTTGTGAAAGTAGGCATGCCTCGAAGTCTTCCATTCTGGGAATGCTGGT  GACTTGAACAGATGATGTGTCCTCCAAGGTTTCTGTGCCAAAAGGCAGACA  GTGGAATATTGCAAGGCACGAAAACTCACACTTACACAGCACTGACAGGTTG  CTCTCAGACCCTGAACTGAGTGTACCGAAAAGCCCTTTGGCTGACAAGAAGGCTC  CAGGGAGTGAGCGCTGCAGAGAGGGCAGCAGCTGCCAGCAAACTCCGAA  AGGGCCACCTTGTCCACGGTCAATCATATGTCAACATGCAGGCATTTGACTATG  AACAGAAGAAGCTATTAGCCACCAAGCTATGTTAAAGAAACCAGTGGTGACGG  AGGTCAGAACGCCCAACAATACCTGGAGTGGCCTGGGTTTTTCTAAAATCCATGCC  AGCTGAAACTATCAAGGAGTTGAGAAGGGCAATCATGTGTCTATAAGCCAC</p>
--

[0156]

	<p>AATGACAACCCTTATGAGGGCTCATCCATGTCCCTTTCACGGTCCAACAGTCGT  GAGCACTTGGGAGGTGGAAGCGAATCTGATAACTGGAGAGACCGAAATGGAATT  GGACCTGGAAGTCATAGTGAATTTGCAGCTTCTATTGGCAGCCCTAAGCGTAAAC  AAAACAAATCAACGGAACTATCTCAGCAGTAGCAATTACATGGACTGCATTT  CCTCGCTGACAGGAAGCAATGGCTGTAACCTAAATAGCTCTTTCAAAGGTTTGA  CCTCCCTGAGCTCTTTCAGCAAACCTGGGCCTGGGCAAATACACAGATGTTTTCCAG  CAACAAGAGATCGATCTTCAGACATTCCCTCCTCCTCAGATCAGGATCTGAAGG  AGCTGGGAATAACTACTTTTGGTGCCAGGAGGAAAATGCTGCTTGCATTTTACA  ACTAAATAAAAACCGAAGAAAGCTTTTGAATCGCCAAATGCACGCACCTCTTC  CTGGAAGGTGGAGCGAGTGAAGGCTACCCCGTCAGTATCACTCAGACATTGCT  AGTGTCAAGTGGCCGCTGGTAG</p>
<p>FGFR2:AFF3  (5109개의 염기쌍)  (서열식별번호: 24)</p>	<p>&gt;ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCTGGTCAACATGGCAACCTTGT  CCTGGCCCGCCCTCCTCAGTTTGTAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA  GCCACCAACCAAAATACCAAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGG  GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT  AAGGATGGGGTGCCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGTATTGGGGAGTAC  TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA  GTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT  CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGCAGGAAGATTTTGTCAAGTGA  GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCACTACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA  AGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGG  GGGGAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAACCGGAAGGAGTTTAAGCA  GGAGCATCGCATGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT  GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTGTGTAGTGGAGAATGA  ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC  CGCCCATCTCCAAGCCGGACTGCGCCGCAATGCCTCCACAGTGGTCCGGAGA  GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGTGCCCAGCCCCACATCCAGTGA  TCAAGCACGTGGAAAAGAAGCGCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACC  TCAAGGTTCTCAAGGCCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAGAGATTGAGGTTT  TCTATATTCGGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACCTGCTTGGCGGG  TAATTCTATTGGGATATCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG  GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTACT  GCATAGGGGTCTTCTTAAATCGCCTGTATGGTGGTAAACAGTCACTCTGTGCCGAAT  GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT  GACCAAAAGTATCCCCTGCGGAGACAGGTAAAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCC  TCCATGAACCTCAACACCCCGCTGGTGAAGGATAACAACACGCCCTCTCTCAACGG  CAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA  AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTT  GCTTTGGGCAAGTGGTCAATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAAGACAAGCCCA  AGGAGGCGGTACCCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAAGATGATGCCACAGAGAAAAG  ACCTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAAACACA  AGAATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCAT  AGTTGAGTATGCCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC  ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGATGACC  TTCAAGGACTTGGTGTCAATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG  CTTCCCAAAAATGATTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAATGTTTGGTAAACAGA  AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT  AGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC  AGAAGCCCTGTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGTCTGGTCTTCCGGG  GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG  TGGAGGAACCTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA  ACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTC  CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCCTACTCTC</p>

[0157]

ACAACCAATGAGGAGAGTAGATCTGGAGAAACCAACAGCTGTGTTGAAGAAATA  
 ATCCGGGAGATGACCTGGCTTCCACCACCTTCTGCTATTCAAGCACCTGGCAAAG  
 TGGAAACCAACCAAAATTTCCATTTCCAAATAAGGACTCTCAGCTTGTATCCTCTGG  
 ACACAATAATCCAAAGAAAGGTGATGCAGAGCCAGAGAGTCCAGACAGTGGCA  
 CATCGAATACATCAATGCTGGAAGATGACCTTAAGCTAAGCAGTGATGAAGAGG  
 AGAATGAACAGCAGGCAGCTCAGAGAACGGCTCTCCGCGCTCTCTCTGACAGCG  
 CCGTGGTCCAGCAGCCCAACTGCAGAACCTCGGTGCCTTCCAGCAAGGGCAGCA  
 GCAGCAGCAGCAGCAGCGGCAGCAGCAGCTCCTCCAGCGACTCAGAGAGCAGCT  
 CCGGATCTGACTCGGAGACCGAGAGCAGCTCCAGCGAGAGTGAGGGCAGCAAGC  
 CCCCCACTTCTCCAGCCCCGAGGCTGAACCGGCATCCTCTAACAAGTGGCAGCT  
 GGATAAATGGCTAAACAAAGTTAATCCCCACAAGCCTCCTATTCTGATCCAAAAT  
 GAAAGCCACGGGTACAGAGAGCAATCAGTACTACAACCCGGTGAAGAGGGACGTC  
 CAGGACTGTGGGAAAGTCCCCGACGTTTGGCAGCCAGCCTGAGAGAGAAAGGAG  
 ATCAAGAGCACTTGC AAGGAGGAGCAAGGCAAGGCAAGGCAAGCAACAAAGGCC  
 TGGGAGTAAAGGGGTGAAGCAGAAGTCCCCGCCCGCGCCGTGGCCGTGGCGGT  
 GAGCGCAGCCGCCCGCCACCCGACGTGCCCTGTGCGCCCGCGGAGAACGCGCC  
 CCGCCTGCCCGGAGGTCCGCGGCAAGAAGCCCACCAGGGCCACCGAGAGGAC  
 CTCAGCCGGGACGGCGCAACTGCCACCGGCCGAGGAGCCCGCGGCCGCGGA  
 CCGCTGGGGACGAGCGTGGTGGTCCCCCGGAGCCACCAAAACAGGCCCTG  
 TGGCAACAACAGAGCGAGCCACCGCAAGGAGCTGCGCTCCTCCGTGACCTGCGA  
 GAAGCGCCGACGCGGGGCTAAGCAGGATCGTCCCCAAATCCAAGGAGTTCA  
 TGAGACAGAGTCGTCATCTTCATCCTCCTCCTCGGACTCCGACCTGGAGTCCGAG  
 CAGGAGGAGTACCCTCTGTCCAAAGCACAGACCGTGGCTGCCTCTGCCTCCTCCG  
 GGAATGATCAGAGGCTGAAGGAGGCCGCTGCCAACGGGGCAGTGGTCTTAGGG  
 CCCTGTAGGCTCCATCAACGCCAGGACCAACAGTGACATCGCCAAGGAGCTGG  
 AGGAGCAGTTCTACACACTGGTCCCCCTTTGGCCGGAACGAACCTTCTCTCCCCTCT  
 AAAGGACAGTGATGAGATCAGGTCTCTCTGGGTCAAATCGACCTGACCTCCTG  
 TCCAGGATCCCAGAACACCTGCCCCAGGAGCCAGGGTATTGAGCGCCCTGCC  
 ACCAAGGACTCTGAGAGCGCACCCGCCAGCCACACCTCGGACACACCTGCAGAA  
 AAGGCTTTGCCAAAATCCAAGAGGAAACGCAAGTGTGACAACGAAGACGACTAC  
 AGGGAGATCAAGAAGTCCCAGGGAGAGAAAGACAGCTCTCAAGACTGGCCACC  
 TCCACCAGTAATACTTTGTCTGCAAAACACTGCAACATGAACATCAACAGTGTGG  
 CAATACCAATAAAATAAAAAATGAAAAATGCTTCGGTCCGCCATCTCACCCCTCTC  
 TGATGCATCTAAACACAAATACACCAGCGAGGACTTAACCTTCTTCCAGCCGACCT  
 AATGGCAACAGTTTGTTTACTTCAGCCTCTTCCAGCAAAAAGCCTAAGGCCGACA  
 GCCAGCTGCAGCCTCACGGCGGAGACCTCACGAAAGCAGCTACAACAATTCTG  
 AAAACATTCCCCTCCACAAGTCACGGCCGACAGCAAGCCGTGGTCTCCAGGCT  
 CCAACGGCCACAGGACTGCAAGAGGCAGAAACTTGTCTTCGATGATATGCCTC  
 GCAGTGCCGATTATTTATGCAAGAAGCTAAACGAATGAAGCATAAAGCAGATG  
 CAATGGTGGAAAAGTTTGGAAAGGCTTTGAACTATGCTGAAGCAGCATTGTCTGTT  
 TATCGAGTGTGAAAATGCAATGGAACAAGGCCCATGGAATCCAAATCCTTTAT  
 ACGATGTATTAGAAAACAGTAGAGCTCATCAGGTATGCTATGAGACTAAAAACC  
 CACTCAGGCCCAATGCCACACCAGAAGACAAACAACCTGGTGCATTATGTTAC  
 CGATGCCTGGCCCTCTGTACTGGCGGATGTTTCGACTCAAAAAGGGACCACGCTG  
 TAAAGTATTCAAAAGCACTAATCGACTATTTCAAGAACTCATCTAAAGCCGCCCA  
 AGCCCATCTCCGTGGGGGGCCAGTGGAAAGAGCACTGGAACCCCATCCCCAT  
 GTCTCCCAACCCCTCTCCCGCAGCTCCGTGGGGTCTCAGGGCAGCCTCTCCAAC  
 GCCAGCGCCCTGTCCCCGTCGACCATCGTCAGCATCCACAGCGCATCCACCAGA  
 TGGCGGCCAACACGTACGATCACCAACAGCATCCTGCACAGCTACGACTACT  
 GGGAGATGGCCGACAACCTGGCC AAGGAAAACCGAGAATCTTCAACGACCTGG  
 ATCTGCTCATGGGGCCGGTACCCTGCACAGCAGCATGGAGCACCTGGTCCAGTA

[0158]

<p>FGFR2: CASP7 (3213개의 염기쌍) (서열식별번호: 25)</p>	<p>CTCCCAACAGGGCCTGCACTGGCTGCGGAACAGCGCCACCTGTCATAG &gt;ATGGTCACTGGGGTTCGTTTCATCTGCCTGGTTCGTTGTCACCATGGCAACCTTGT CCCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAAGA GCCACCAACCAAAATACCAAAATCTCTCAACCAGAAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGG GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCTGTTGAAAGATGCCGCGGTGATCAGTTGGACT AAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGTCTATTGGGGAGTAC TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA GTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGGCGGAAGATTTTGTCAAGTGA GAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA AGCGGCTCCATGCTGTGCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGG GGGAAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCA GGAGCATCGCATGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAGCCTCATTAT GGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATATACCTGTGTAGTGGAGAATGA ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC CGGCCCATCTCCAAGCCGGACTGCGCGCAAAATGCCTCCACAGTGGTGGAGGA GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGTGCCCAGCCACATCCAGTGGGA TCAAGCAGTGGAAAAGAAGCGGAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACC TCAAGGTTCTCAAGGCCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAGAGATTGAGGTTT TCTATATTCGGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG TAATTCATTTGGGATATCTTTCACTCTGCAATGGTTGACAGTTCTGCCAGCGCCTG GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCACTCTGTGCCGAAT GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT GACCAAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTTGGCTGAGTCCAGTCC TCCATGAACCTCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCTCTCTTCAACGG CAGACACCCCATGCTGGCAGGGTCTCCGAGTATGAATCTCCAGAGGACCCAA AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGCACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTT GCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAAGACAAGCCCA AGGAGGGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAGATGATGCCACAGAGAAAAG ACCTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAAACACA AGAATATCATAAAATCTTCTTGGAGCCTGCAACAGGATGGGCTCTCTATGTACAT AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCAGGCCCGGAGGCC ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGATGACC TTCAAGGACTTGGTGTCAATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG CTTCCCAAAAATGTATTCAATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAATGTTTGGTAACAGA AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT AGACTATTACAAAAAGACCACCAATGGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC AGAAGCCCTGTTTGTATAGAGTATACACTCATCAGAGTGTGTCTGGTCTTCCGG GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG TGGAGGAACCTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA ACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTC CAAGACCAATGAGATGGCAGATGATCAGGGCTGTATTGAAGAGCAGGGGGTTGAG GATTCAGCAAAATGAAGATTCAGTGGATGCTAAGCCAGACCGGTCTCTGTTGTAC CGTCCCTTTCAGTAAGAAGAAGAAAAATGTCACCATGCGATCCATCAAGACCA CCCGGACCGAGTGCCATACATCAGTACAACATGAATTTGAAAAGCTGGGCA AATGCATCATAATAACAACAAGAACTTTGATAAAAGTGACAGGATGGGCGTTC GAAACGGAACAGACAAGATGCCGAGGCGCTCTTCAAGTGTCTCCGAAGCCTGG GTTTTGACGTGATTGTCTATAATGACTGCTCTTGTGCCAAGATGCAAGATCTGCTT AAAAAAGCTTCTGAAGAGGACCATACAAATGCCGCTGCTTCGCCTGCATCCTCT TAAGCCATGGAGAAGAAAATGTAATTTATGGGAAAGATGGTGTACACCAATAA AGGATTTGACAGCCACTTTAGGGGGGATAGATGCAAAACCTTTTAGAGAAAC CCAAACTCTTCTTCAATTCAGGCTTGGCGAGGACCGAGCTTGATGATGGCATCCA GGCGACTCGGGGCCCATCAATGACACAGATGCTAATCCTCGATAC AAGATCCC AGTGAAGCTGACTTCTCTTTCGCTATTCCACGGTTCAGGCTATTAATCTGTTG AGGAGCCAGGAAGAGGCTCCTGGTTTGTGCAAGCCCTGCTCCATCCTGGAGG AGCACGGAAGAACCTGGAATCATGCAGATCCTACCAGGGTGAATGACAGAG TTGCCAGGCACTTGAGTCTCAGTCTGATGACCCACACTTCCATGAGAAGAAGCA</p>
---	--

[0159]

<p>FGFR2:CCDC6 (3423개의 염기쌍) (서열식별번호: 26)</p>	<p>GATCCCTGTGTGGTCTCCATGCTCACCAAGGAACTCTACTTCAGTCAATAG                  &gt;ATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCTGGTCGGTACCATGGCAACCTTGT                  CCTGGCCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGA                  GCCACCAACCAAAATACCAAAATCTCTCAACCAGAAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGG                  GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT                  AAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGTATTGGGGAGTAC                  TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA                  GTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT                  CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTGGCGGAAGATTTTGTCAAGTGA                  GAAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA                  AGCGGCTCCATGCTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGG                  GGGGAACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCA                  GGAGCTATGCAATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCAGTGGAGCCTCATTAT                  GGAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATFATACCTGTGTAGTGGAGAATGA                  ATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC                  CGGCCCATCTCCAAGCCGGACTGCGGGCAAAATGCCTCCACAGTGGTGGGAGGA                  GACGTAGAGATTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCACATCCAGTGA                  TCAAGCAGTGGAAAAGAAGCCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACC                  TC AAGGTTCTCAAGGCCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAGAGATTGAGGTTT                  TCTATATTCGGAATGTAACCTTTTGGAGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG                  TAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGACAGTTCTGCCAGCCCTG                  GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT                  GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCACTCTGTGCCGAAT                  GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT                  GACCAAAAGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTTCGGCTGAGTCCAGCTC                  TCCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGGAGATAACAACACGCTCTCTTCAACGG                  CAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCAGAGGACCCAA                  AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTT                  GCTTTGGGCAAGTGGTCTGCGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAAGACAAGCCCA                  AGGAGGCGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAAG                  ACCTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAAACACA                  AGAATATCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCTCTCTATGTCTAT                  AGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC                  ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGATGACC                  TTCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCAATGGAGTACTTGG                  CTTCCTCAAAAATGTATTTCATCGAGATTAGCAGCCAGAAAATGTTTGGTAAACAG                  AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT                  AGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC                  AGAAGCCCTGTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGTGTCTGGTCTTCCGG                  GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG                  TGGAGGAACCTTTTAAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA                  ACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGCCTTC                  CCAGAGCCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCCTACTCTC                  ACAACCAATGAGCAAGCCAGGGCTGAGCAGGAAGAAGAATTCATTAGTAACACT                  TTATTCAAGAAAATTCAGGCTTTGCAGAAAGGAGAAAGAAACCTTGTGTAAATT                  ATGAGAAAAGAAGAAGAAATTCCTACTAATGAGCTCTCCAGAAAATGATGCAGT                  TGCAGCATGAGAAAAGCCGAACCTAGAACAGCATCTFGAACAAGAGCAGGAATTC                  AGGTCAACAAACTGATGAAGAAAATTAATAAACTGGAGAATGACACCATTCTTA                  AGCAACTTACATTGAAACAGTTGAGACGGGAGAAAGATTGACCTTGAAAATACAT                  TGGAAACAAGAACAAGAAGCACTAGTTAATCGCCTCTGGAAAAGGATGGATAAGC                  TTGAAGCTGAAAAGCGAATCCTGCAGGAAAATTAGACCAGCCCGTCTCTGCTC                  CACCATCGCCTAGAGATATCTCCATGGAGATTGATTCTCCAGAAAATATGATGCG                  TCACATCAGGTTTTTAAAGAATGAAGTGAACGGCTGAAGAAGCAACTGAGAGC                  TGCTCAGTTACAGCATTACAGAAAAATGGCACAGTATCTGGAGGAGGAACGTCA                  CATGAGAGAAGAGAAGTGTAGGCTCCAGAGGAAGCTGCAGAGGGAGATGGAGA                  GAAGAGAAGCCCTCTGTGACAGCTCTCCGAGAGTGTGAGTCCAGCTTAGAAATGG                  ACGACGAAAAGGTATTTAATGAGATGTCTGCACAAGGATTAAGACCTCGCACTGT                  GTCCAGCCCGATCCCTTACACACCTTCTCCGAGTTCAGCAGGCCTATATCACCT                  GGTCTATCATATGCAAGTACACGGTTGGTTTACGCCCAACCTTCACTGACTA</p>
--	--

[0160]

	<p>GAGCTGGAATGTCTTATTACAATTCCCCGGGTCTTCACGTGCAGCACATGGGAAC                  ATCCCATGGTATACAAGGCCTTACCACGGAGAAGCAACAGTCCTGACAAATT                  CAAACGGCCCACGCCCTCCATCTCCCAACACACAGACCCAGTCCAGCCACCT                  CCGCCTCCACCTCCGCCACCCATGCAAGCCACGGTCCCTCAGCAGCCACCTCGC                  AGCTACTCCTTCGCAACATTCCGGCGCACCCCTCCTCCCAGCCTAA</p>
<p>FGFR2:OFD1                  (5229개의 염기쌍)                  (서열식별번호: 27)</p>	<p>&gt;ATGGTTCAGCTGGGGTCTTTCATCTGCCTGGTCTGGTCAACCATGGCAACCTTGT                  CCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAGTTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAAG                  GCCACCAACCAAAATACCAAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGG                  GGAGTCGCTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT                  AAGGATGGGGTGCACCTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGTATTGGGGAGTAC                  TTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCTATGCTTGTACTGCCA                  GTAGGACTGTAGACAGTGAACCTTGGTACTTCATGGTGAATGTCACAGATGCCAT                  CTCATCCGGAGATGATGAGGATGACACCGATGGTCCGGAAGATTTTGTCACTGA                  GAAACAGTAACAACAAGAGAGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAA                  AGCGGCTCCATGCTGTGCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCAGCCGG                  GGGAAACCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAGCA                  GGAGTCGCATTTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGACTGGAGCCTCATTAT                  GGAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATFATACCTGTGTAGTGGAGAATGA                  ATACGGGTCCATCAATCACAGTACCACCTGGATGTTGTGGAGCGATCGCCTCAC                  CGGCCCATCCTCAAGCCGGACTGCCGGCAAAATGCCCTCCACAGTGGTCCGAGGA                  GACGTAGAGTTTGTCTGCAAGGTTTACAGTGATGCCAGCCACATCCAGTGGGA                  TCAAGCACGTGGAAGAAAGCGGCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACC                  TCAAGGTTCTCAAGGCCCGCGGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAGGTTTC                  TCTATATTCGGAATGTAACCTTTGAGGACGCTGGGGAATATACGTGCTTGGCGGG                  TAATTCTATTGGGATATCCTTTCACCTGCGATGGTTGACAGTTCGCCAGCGCTG                  GAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCAGACTACCTGGAGATAGCCATTTACT                  GCATAGGGGTCTTCTTAATCGCCTGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAAT                  GAAGAACACGACCAAGAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCT                  GACCAAAACGTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCCGGCTGAGTCCAGCTCC                  TCCATGAACCCAACACCCGCTGGTGGAGGATAACAACACGCCTCTCTCAACGG                  CAGACACCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTTCCAGAGGACCCAA                  AATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGGCAAGCCCTGGGAGAAGGTT                  GCTTTGGGCAAGTGGTCAAGGCGGAAGCAGTGGGAATTGACAAAAGACAAGCCCA                  AGGAGGCGGTCACCGTGGCCGTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAG                  ACCTTTCTGATCTGGTGTGAGAGATGGAGATGATGAAAGATGATTGGGAAACACA                  AGAATATCATAAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCCTCTCTATGTCAT                  AGTTGAGTATGCCTCTAAAAGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCCGGAGGCC                  ACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTCTCTGAGGAGCAGATGACC                  TTCAAGGACTTGGTGTATGCACCTACCAGCTGGCCAGAGGCATGGAGTACTTGG                  CTTCACAAAATGTATTTCATCGAGATTTAGCAGCCAGAAAATGTTTTGGTAAACAGA                  AAACAATGTGATGAAAATAGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATAT                  AGACTATTACAAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCC                  AGAAGCCCTGTTTGTAGAGTATACACTCATCAGAGTGTGCTGGTCTTCGGG                  GTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCAGGGATTCCCG                  TGGAGGAACTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAGAATGGATAAGCCAGCCA                  ACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGAGGGACTGTTGGCATGCAGTGGCCCTC                  CCAGAGACCAACGTTCAAGCAGTTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTTCACTCTC                  ACAACCAATGAGACACAACCTCGAAACCAGCTAATTCATGAGTTGATGCACCT                  GTATTGAGTGGAGAAGTGCAGCCTCGGTCCATTTAGTAGAAGGGAGCTCCCTCT                  TAATAGGCGCCTCTAACTCTTTAGTGGCAGATCACTTACAAAAGATGTGGCTATGA                  ATATTCATTTCTGTTTTCTTCCAGAAAAGTGGTTTGGCAAAAAGAAAAGGATTTA                  CTATGCAGGATCTATTACAACCTATTAATAATCAACCTACTTCCAGTCTCTACAA                  ATCACTGGTTTCAGGATCTGATAAAGAAAATCAAAAAGGTTTTCTTATGCATTTT                  TTAAGAAGATTGGCAGAATATCATCAAGCTAAAAGAGAGTTGTAATATGGAACT                  CAGACAAGTTCGACATTTAACAGAGATTCTCTGGCTGAGAAGCTTCAGCTTATTG                  ATGATCAGTTTGCAGATGCTTACCCTCAGCGTATCAAGTTCGAATCTTLAGAAAT                  AAAAGCTAAATGAGTATAAGAGAGAAATAGAAGAGCAACTTCGGGCAGAAATGT                  GTCAAAAGTTGAAGTTTTTAAAGATAACCGAGATAGCAAAAATTAATGGAAG                  CAAAAAAAAGTATGAAAAGGAGTTAACCATGTTCCAGAATGATTTGAAAAAG</p>

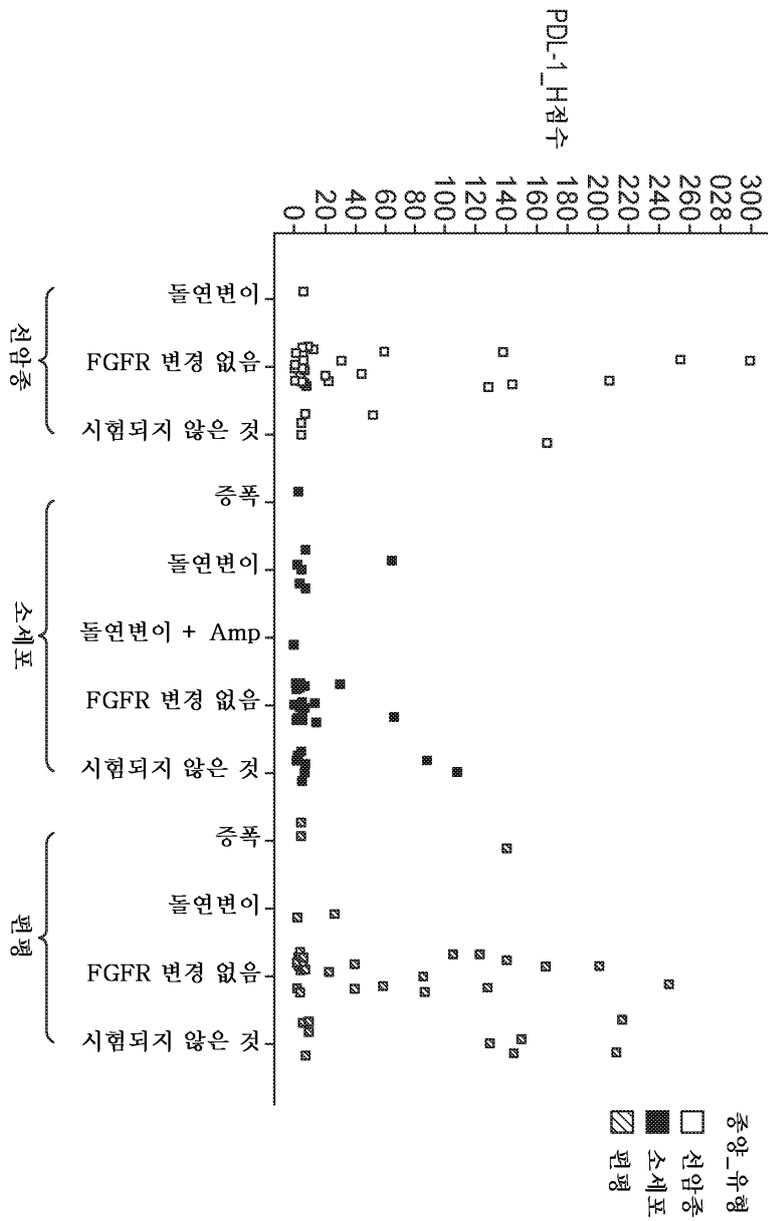
[0161]

	CTTGTCAAGCAAAATCTGAAGCTCTCGTTCTTCGGGAAAAGAGTACCCTTGAAAG AATTCACAAGCACCAAGAGATTGAAACAAAAGAAATTTATGCTCAAAGGCAACT TTTACTAAAAGATATGGATTTGCTAAGAGGAAGAGAAGCAGAGCTGAAGCAAAG AGTTGAAAGCTTTTGAATTGAACAGAAAGCTCCAGGAAGAAAAACATAAAAGCAT AACTGAGGCCTTAGGAGACAGGAGCAGAATATAAAGAGTTTTGAGGAGACCTA TGACCGAAAAGCTCAAGAATGAACCTCTAAAAGTATCAACTTGAAGTGAAGGATGA CTACATCATTAGAACTAATCGACTGATTGAAGATGAAAGGAAGAATAAAGAAAA AGCTGTTCAITTTGCAAGAGGAGCTCATAGCTATTAATTCAAAAAAGGAGGAACT CAATAATCTGTAAATCGTGTGAAAGAAGCTTGAGCTTGAATFAGAGCTGTCAAA GCCCAGTCTTTGGCAATAACAAAACAAAACCATATGCTGAATGAAAAGGTTAAA GAGATGAGTGATTATCACTACTAAAAGAAGAGAAAAGTGGAGCTTCTGGCACAA AATAAATFACCTTAAACAACAAGTGAAGAGAGTAGAAAAGTGAACCTGCGTCTC CTAACCCGCTAGCTCAGCCGGCTCCTGAACTTGCAGTCTTTCAGAAAAGAACTAC GGAAAGCCGAAAAGGCTATAGTGGTTGAGCATGAGGAGTTCGAAAGCTGCAGGC AAGCTCTGCACAAACAACTGCAAGACGAAATTGAGCATTCTGCACAGCTGAAGG CCCAGATTCTAGGTTACAAAGCTTCTGTAAAGAGTTTAACTACTCAGGTTGCCGA TTTAAAATGCAACTGAAGCAAACTCAGACAGCCCTAGAGAATGAAGTGTACTG CAATCCAAAGCAGTCTGTGATCGATCGTTCTGTCAATGGATTAATAAATGGCAAT GTGGTGCCTTGCAATGGTGAGATAAGTGGGGATTCTTGAACAATCCTTTTAAAC AGGAAAACGTTCTAGCACGTATGGTTGCATCAAGGATCACAATTATCCAATGC ATGGGTGGAGGGTAGTTCCCTGATTCTGACCTTGAGTTGTAGCCAATACTAAG GCAAGGGTCAAAGAGCTTCAGCAAGAGGCCGAACGCTTGGAAAAGGCTTTCAGA AGTTACCATCGGAGAGTCATTA AAAAAGCTCTGCCAAAAGCCACTAGCAGCAAAG AGCCCACCATCTCTGCACCTTGTGGAAGCCTTCAAAAACATTACTCCAGTTCCC CGGAAAGACATATTTTGGAGAGGACAGAGTTGTCTCTGAGCAGCCTCAAGTGG GCACACTTGAAGAAAAGGAATGACGCTCTGGAAGCACTGACAGGCAGTGCAGCCT CGAGGCTCCGCGGGGGCACTTCTCCAGACGCCTCTCTTCCACACCCCTTCCAAA AGCAAAAAGAAAGCCTCGAAAAGTGAAATGTATCTGGAAGGTCTGGGCAGATACA CATTGCTTCCCCAGTCTTGTCTGACAGAATGCCCTACCATCACCCTAGTGT CTAGGCACAGCCTCTCCATCCCTCTGTCTCCAGCCTCCGGAGCAGAAAAGTGGG TCTTTATCGAAGACAACTGAACCTCAAGACAAAAGTGAATTTTCAGATGTGGAC AAGCTAGCTTTTAAAGGATAATGAGGAGTTTGAATCATCTTTTGAATCTGCAGGGA ACATGCCAAGGCAGTTGGAATGGGCGGGCTTTCTCTGCGGGGATATGTCTCA TGTGGACGCTGCTGCAGCTGCTGTGCCCTCTCATATCAGCACCCAAAGTGTAGAT CAGAAAACAATTGAAGAACAAGGAAGAAGAAAAATACGGGAACAGCAAGT GAAAGAACGAAGGCAGAGAGAAGAAAAGGCAAGTAACTACAAGAAGTTT TAGAAAGGGAACGAAGAGAACTAGAAAAACTGTATCAGGAAAGGAAGATGATT GAAGAATCACTGAAGATTAATAAAAAAGGAATTAGAAAATGGAAAATGAATT AGAAAATGAGTAATCAAGAAATAAAAGACAAATCTGCTCACAGTGAATAATCCTTT AGAGAAATACATGAAAATCATCCAGCAGGAGCAAGACCAGGAGTCCGGCAGATA AGAGCTCAAAAAGATGGTCCAAGAAGGCTCCCTAGTGGACACGCTGCAATCTA GTGCAAAAGTCGAAAGTTTAAAGGCTTTTCTCATGAAGAACTAGACGACTCTTG GTAA
--	--

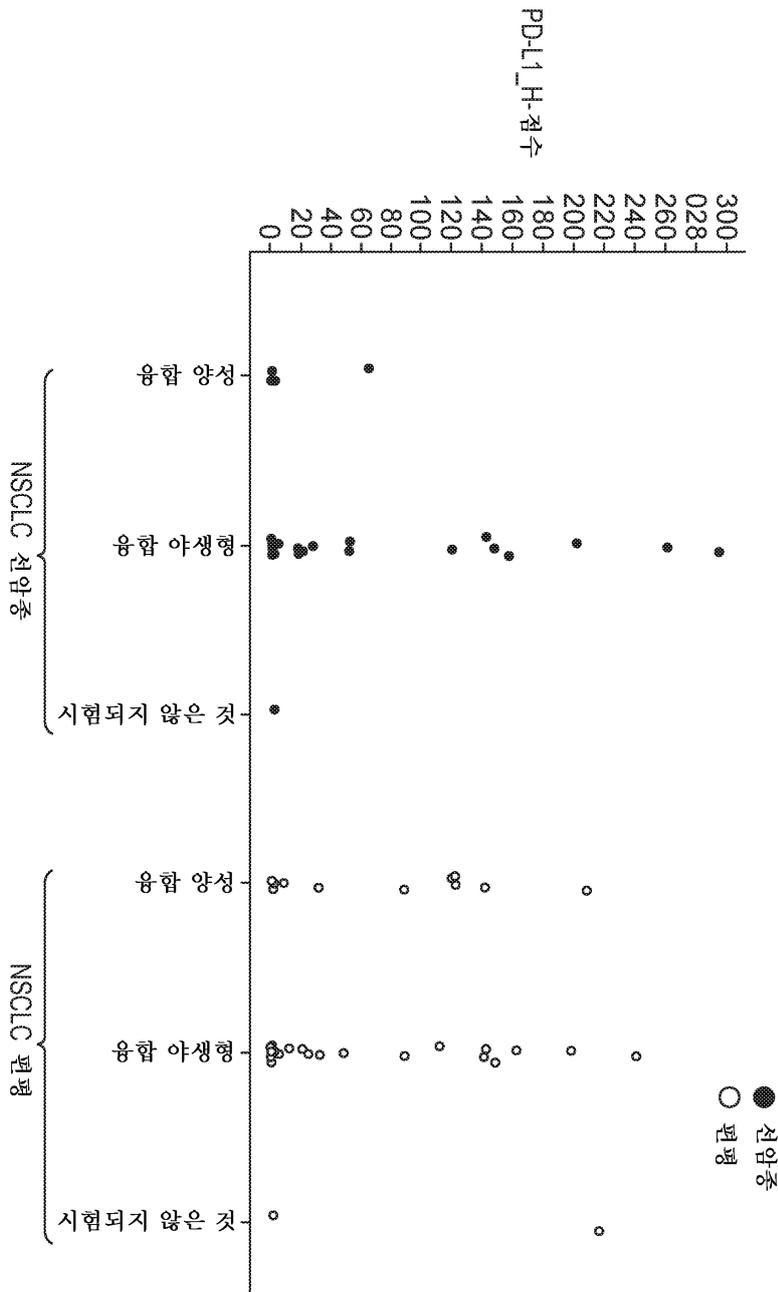
[0162]

도면

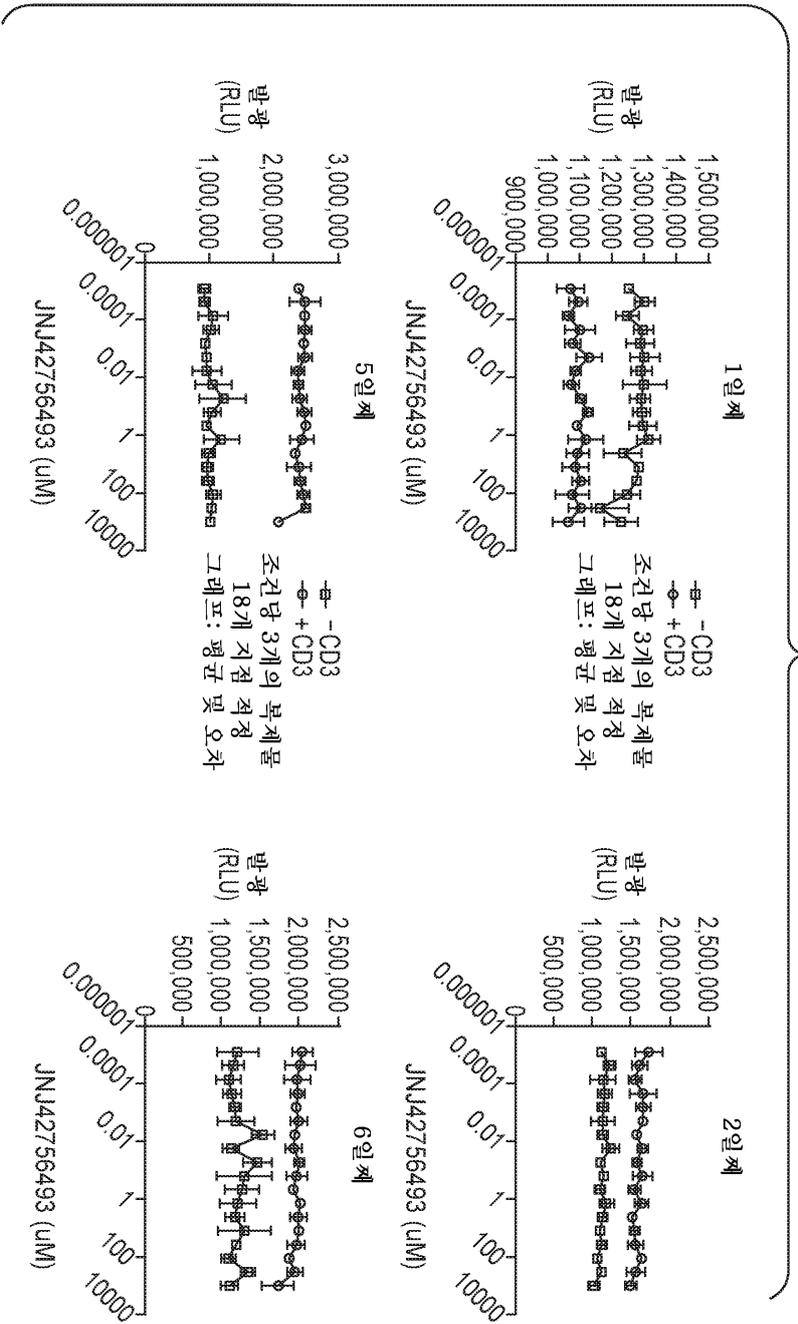
도면1



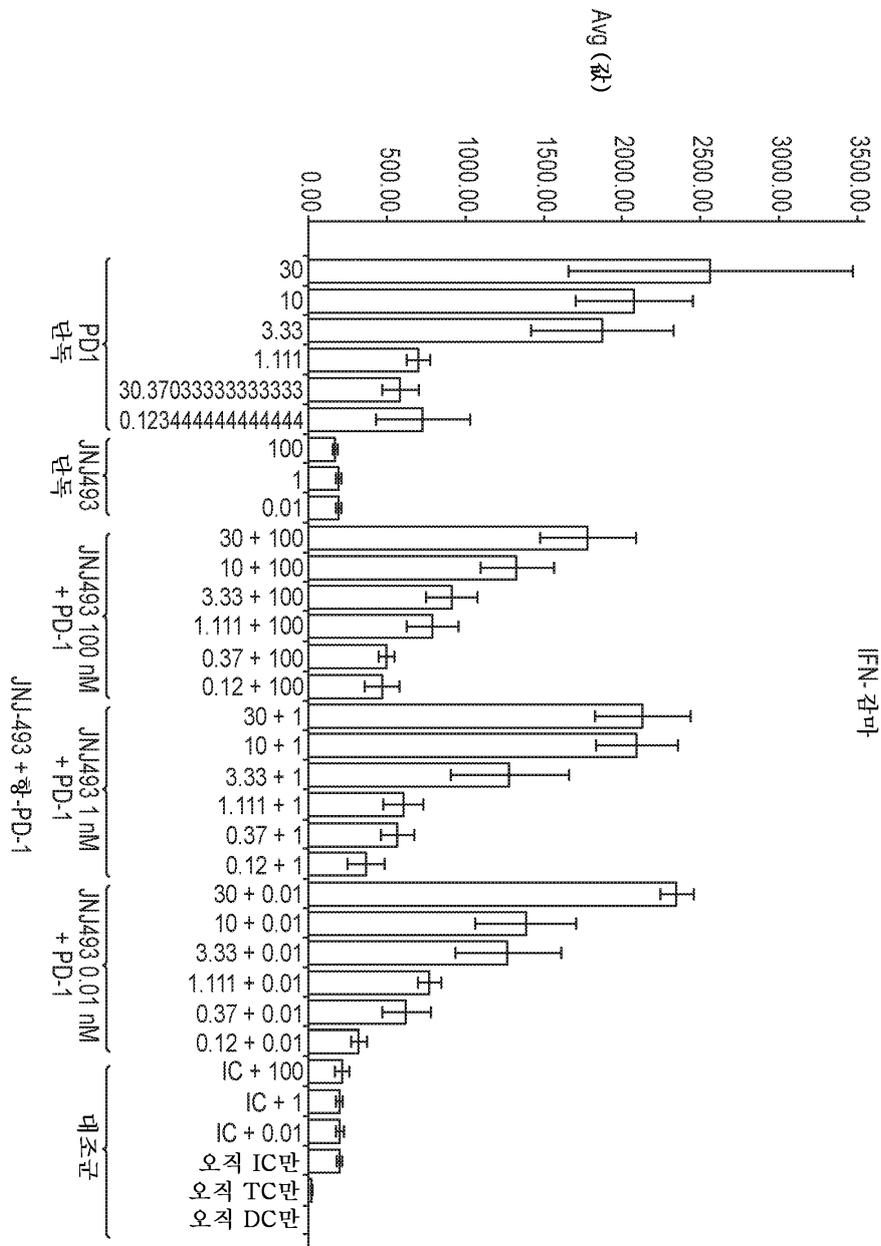
도면2



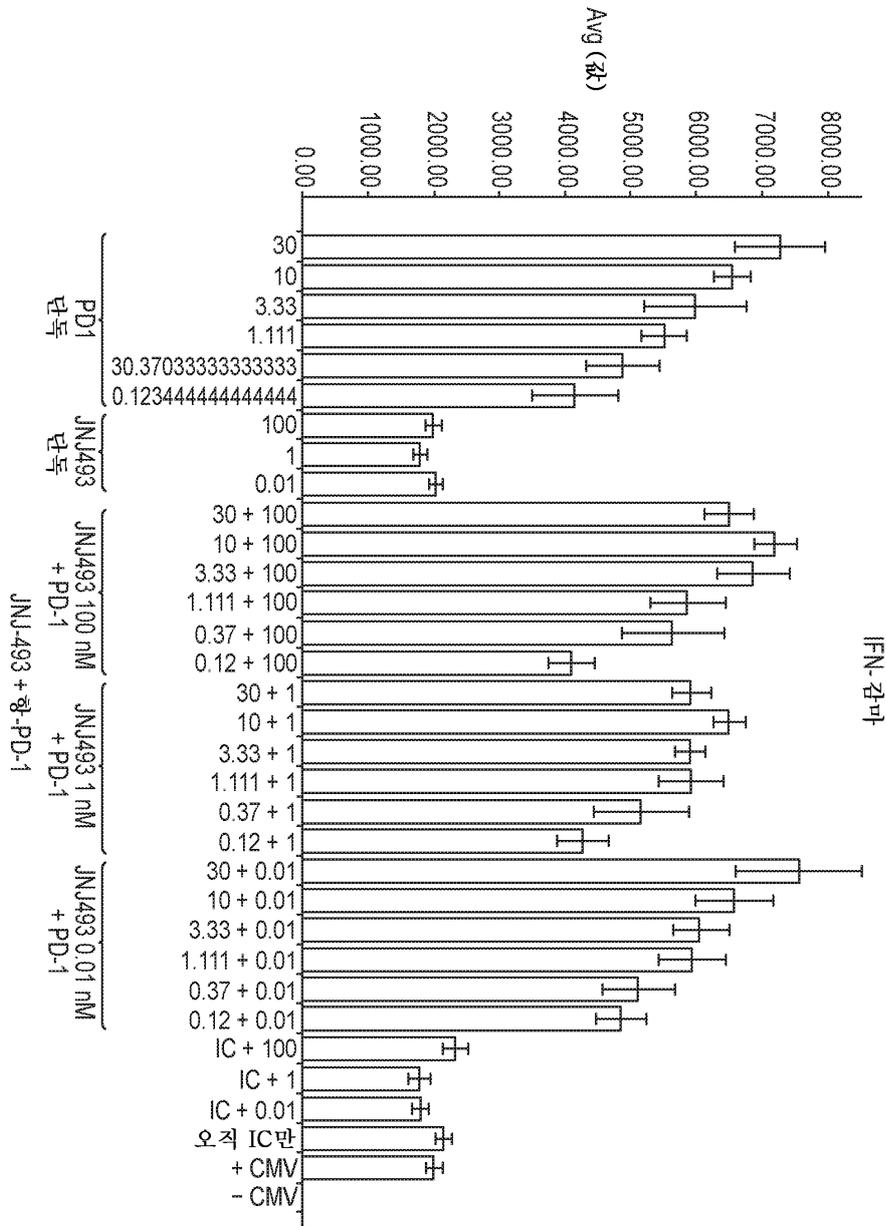
도면3



도면4



도면5



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> KARKERA, JAYAPRAKASH

PLATERO, SUSO JESUS

VERONA, RALUCA

LORENZI, MATTHEW V.

<120> FGFR/PD-1 COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF CANCER

<130> PRD3366USNP

<140><141><150> 62/142,569

<151> 2015-04-03  
 <160> 27  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     primer  
 <400> 1  
 gacctggacc gtgtccttac c 21

<210> 2  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     primer  
 <400> 2  
 cttccccagt tccaggttct t 21

<210> 3  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     primer  
 <400> 3  
 aggacctgga ccgtgtcctt 20

<210> 4  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223>  
 > Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     primer

<400> 4  
tataaggtccg gtggacaggg 20  
<210> 5  
<211> 15  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer  
<400> 5  
ggccatcctg ccccc 15  
<210> 6  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer  
<400>  
> 6  
gagcagtcca ggtcagccag 20  
<210> 7  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer  
<400> 7  
ctggaccgtg tccttacgt 20  
<210> 8  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer  
<400> 8

gcagcccagg attgaactgt	20
<210> 9	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 9	
tgatcgaat ttcactctc aca	23
<210> 10	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 10	
gccaagcaat ctgcgtatTT g	21
<210> 11	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 11	
tgtagaaga cttggatcga attct	25
<210> 12	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 12	
tctcccggat tatttcttca aca	23

<210> 13  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer

<400> 13  
 gctcttcaat acagccctga tca 23

<210> 14  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer

<400> 14  
 acttgatcg aattctcact ctca 24

<210> 15  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer

<400> 15  
 tggatcgaat ttcactctc aca 23

<210> 16  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer

<400> 16  
 gcaaagcctg aatthtcttg aataa 25

<210> 17

<211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     primer  
 <400> 17  
 aggggtgcatc aactcatgaa ttag 24  
 <210> 18  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 ><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     primer  
 <400> 18  
 acttggatcg aattctcact ctca 24  
 <210> 19  
 <211> 2850  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     polynucleotide  
 <400> 19  
 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcctc tgcgtggccg tggccatcgt ggcccgcgcc 60  
 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120  
 ccagagcccc gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180  
  
 tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240  
 ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300  
 cagcaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360  
 ttcagtgtgc gggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420  
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttactgga cacggcccga gcggatggac 480  
 aagaagctgc tggccgtgcc ggccccaac accgtccgct tccgtgccc agccctgggc 540  
 aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc 600

attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660  
 tcggaccgcg gcaactacac ctgctcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720  
 tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tctcgcaggc ggggctgccg 780  
 gcccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 840  
 gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc 900  
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag 960  
 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttagaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020  
  
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag 1080  
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140  
 gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 1200  
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctccgctt cccgctcaag 1260  
 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320  
 gcaaggtgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgctt 1380  
 gccgaccca aatgggagct gtctcgggccc cggtgaccc tgggcaagcc ccttggggag 1440  
  
 ggctgcttcg gccaggtgt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500  
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccaactgaca ggacctgtcg 1560  
 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620  
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag 1680  
 ggtaacctgc gggagtctt cggggcgcgg cgcccccg gcctggacta ctcttcgac 1740  
 acctgcaagc cgccccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgctctg tgcctaccag 1800  
 gtggccccgg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacagga cctggctgcc 1860  
  
 cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaactg atgaagatcg cagacttcgg getggccccg 1920  
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980  
 atggcgctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtacgt ctggtccttt 2040  
 ggggtcctgc tctgggagat ctacacgtg gggggtctcc cgtacccccg catcctgtg 2100  
 gaggagctct tcaagctgct gaaggaggc caccgcatgg acaagccccg caactgcaca 2160  
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtgc tggcatgccg cgcctccca gaggcccc 2220  
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgtaaag 2280  
  
 gcgacacagg aggagaaccg ggagctgagg agcaggtgtg aggagctcca cgggaagaac 2340  
 ctggaactgg ggaagatcat ggacaggttc gaagaggttg tgtaccagc catggaggaa 2400  
 gttcagaagc agaaggaact ttcaaagct gaaatccaga aagtctaaa agaaaaagac 2460

caacttacca cagatctgaa ctccatggag aagtccttct cgcacctctt caagcgTTTT 2520  
gagaaacaga aagaggtgat cgagggttac cgcaagaacg aagagtcact gaagaagtgc 2580  
gtggaggatt acctggcaag gatcaccag gagggccaga ggtaccaagc cctgaaggcc 2640  
cacgcggagg agaagctgca gctggcaaac gaggagatcg cccaggtccg gagcaaggcc 2700

caggcgaag cgttggccct ccagccagc ctgaggaagg agcagatgcg catccagtgc 2760  
ctggagaaga cagtggagca gaagactaaa gagaacgagg agctgaccag gatctcgcac 2820  
gacctcatct ccaagatgga gaagatctga 2850

<210> 20  
<211> 2955  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide  
<400> 20

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60  
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120

ccagagcccc gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180  
tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240  
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300  
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360  
ttcagtgctc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420  
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttactgga cacggccccga gcggatggac 480  
aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgtgccc agccgctggc 540

aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc 600  
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatgaaag cgtggtgccc 660  
tcggaccgcg gcaactacac ctgctcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720  
tacacgtgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tctcagcgc ggggctgccg 780  
gccaaccaga cggcgggtgct gggcagcgc gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 840  
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc 900  
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcggggc ctaacaccac cgacaaggag 960

ctagaggttc tctccttga caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020

gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tggagggtgct gccagccgag 1080  
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140  
 gtgggcttct tctgtttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 1200  
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag 1260  
 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320  
 gcaagctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380  
  
 gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cgctgacct tggcaagcc ccttggggag 1440  
 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga cggggccgcc 1500  
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560  
 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620  
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtactgtc tggaggagta cgcggccaag 1680  
 ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cgcccccg gcctggacta ctcttcgac 1740  
 acctgcaagc cgcccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtcctg tgctaccag 1800  
  
 gtggccccgg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacaggga cctggtgcc 1860  
 cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacctg atgaagatcg cagacttcgg gctggccccg 1920  
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980  
 atggcgctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgacgt ctggtccttt 2040  
 ggggtcctgc tctggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg 2100  
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagccccg caactgcaca 2160  
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtc tggcatgccg cgcctccca gaggccacc 2220  
  
 ttcaagcagc tggtaggaga cctggaccgt gtcttaccg tgactccac cgactgcca 2280  
 ggccccccc caggtgttcc cgcgctggg ggccccccc tgtccaccgg acctatagt 2340  
 gacctgctcc agtacagcca gaaggacctg gatgcagtgg taaaggcgac acaggaggag 2400  
 aaccgggagc ttaggagcag gtgtgaggag ctccacggga agaacctgga actggggaag 2460  
 atcatggaca ggttcgaaga ggttgtgtac caggccatgg aggaagtcca gaagcagaag 2520  
 gaactttcca aagctgaaat ccagaaagt ctaaaagaaa aagaccaact taccacagat 2580  
 ctgaactcca tggagaagtc cttctccgac ctcttcaagc gttttgagaa acagaaagag 2640  
  
 gtgatcgagg gctaccgcaa gaacgaagag tcaactgaaga agtgcgtgga ggattacctg 2700  
 gcaaggatca cccaggagg ccagaggtac caagccctga aggccacgc ggaggagaag 2760  
 ctgcagctgg caaacgagga gatcggccag gtccggagca aggccacgc ggaagcgttg 2820  
 gccctccagg ccagcctgag gaaggagcag atcgcgatcc agtcgctgga gaagacagtg 2880

gagcagaaga ctaaagagaa cgaggagctg accaggatct gcgacgacct catctccaag 2940  
atggagaaga tctga 2955

<210> 21  
<211> 4462  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide

<400> 21

atgggcgcc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60  
tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120  
ccagagcccc gccagcagga gcagtgggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180  
tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240  
ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300  
cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360

ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tggggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420  
gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttactgga cacggcccga gcggatggac 480  
aagaagctgc tggccgtgcc ggccccaac accgtccgct tccgtgccc agccgctggc 540  
aaccaccact cctccatctc ctggtgaag aacggcaggg agttccgcg cgagcaccgc 600  
attggaggca tcaagctcgc gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660  
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720  
tacacgtgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tctgcaggc ggggctgccg 780

gccaaccaga cggcgggtgt gggcagcgcac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 840  
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggagtgga atggcagcaa ggtgggcccc 900  
gacggcacac cctacgttac cgtgetcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag 960  
ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020  
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtgtgct gccagccgag 1080  
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140  
gtgggcttct tctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 1200

cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcaag 1260  
cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320

gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380  
 gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440  
 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga cggggccgcc 1500  
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccaactgacaa ggacctgtcg 1560  
 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620  
  
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtactgct tggaggagta cgcggccaag 1680  
 ggtaacctgc gggagtctct gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctcttcgac 1740  
 acctgcaagc cgcccaggga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgctctg tgctaccag 1800  
 gtggccccgg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgca tccacaggga cctggctgcc 1860  
 cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccccg 1920  
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acgaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980  
 atggcgcctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgacgt ctggtccttt 2040  
  
 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg 2100  
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagccccg caactgcaca 2160  
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtgct tggcatgccg cgccctccca gaggcccacc 2220  
 ttcaagcagc tggtaggagga cctggaccgt gtcttaccg tgacgtccac cgactgagt 2280  
 gctggctctg gectggtgcc accgcctat gccctcccc ctgccgtccc cggceatcct 2340  
 gccccccaga gtctgaggt gtggggcggg cctttctggc ccaggtgccc tggtgacct 2400  
 ggactgctca agctcttccc agagcccagg aagtctgag aaccaaatgg tgtctccagg 2460  
  
 aaaagtgtct ggcagccctg agcaagccgt ggaggaaaac cttagtctct attccttaga 2520  
 cagaagagt acacccgct ctgagacct agaagacct tgcaggacag agtcccagca 2580  
 caaagcggag actccgcacg gagccgagga agaatgcaaa gcggagactc cgcacggagc 2640  
 cgaggaggaa tgccggcacg gtggggtctg tgctccgca gcagtggcca cttcgctcc 2700  
 tggtgcaatc cctaaggaag cctgcggagg agcaccctg cagggtctgc ctggcgaagc 2760  
 cctgggctgc cctgcgggtg tgggcacccc cgtgccagca gatggcactc agaccttac 2820  
 ctgtgcacac acctctgctc ctgagagcac agcccaacc aaccacctgg tggctggcag 2880  
  
 ggccatgacc ctgagtctc aggaagaagt ggtgcaggc caaatggcca gctcctcgag 2940  
 gagcggacct gtaaaactag aattgatgt atctgatggc gccaccagca aaaggcacc 3000  
 cccaccaagg agactgggag agaggtccgg cctcaagcct cccttgagga aagcagcagt 3060  
 gaggcagcaa aaggccccgc aggaggtgga ggaggacgac ggtaggagcg gagcaggaga 3120  
 ggaccccc atgccagctt ctcgggctc ttaccactc gactgggaca aatggatga 3180

cccaaacttc atcccgttcg gaggtgacac caagtctggt tgcagtgagg cccagccccc 3240  
 agaaagccct gagaccaggc tgggccagcc agcggctgaa cagttgcatg ctgggcctgc 3300  
  
 cacggaggag ccaggtccct gtctgagcca gcagctgcat tcagcctcag cggaggacac 3360  
 gcctgtggtg cagttggcag ccgagacccc aacagcagag agcaaggaga gacccittgaa 3420  
 ctctgccage acctcgttcc ccacaagtg tccaggcagt gagccagtgc ccacccatca 3480  
 gcaggggagc cctgccttgg agctgaaaga ggagagcttc agagaccccg ctgaggttct 3540  
 aggcacgggc gcggagggtg attacctgga gcagtttga acttcctcgt ttaaggagtc 3600  
 ggccittgagg aagcagtctc tatacctcaa gttcgacccc ctctgaggg acagtctcgg 3660  
 tagaccagtg cccgtggcca ccgagaccag cagcatgcac ggtgcaaag agactccctc 3720  
  
 aggacgtccg cgggaagcca agcttgtgga gttcgatttc ttgggagcac tggacattcc 3780  
 tgtgccagge ccacccccag gtgttcccgc gcctgggggc ccaccctgt ccaccggacc 3840  
 tatagtggac ctgctccagt acagccagaa ggacctggat gcagtggtaa aggcgacaca 3900  
 ggaggagaac cgggagctga ggagcagggtg tgaggagctc cacgggaaga acctggaact 3960  
 ggggaagatc atggacaggt tcgaagaggt tgtgtaccag gccatggagg aagttcagaa 4020  
 gcagaaggaa ctttccaaag ctgaaatcca gaaagtcta aaagaaaaag accaacttac 4080  
 cacagatctg aactccatgg agaagtctt ctccgacctc ttcaagcgtt ttgagaaaca 4140  
  
 gaaagaggtg atcgagggtc accgcaagaa cgaagagtca ctgaagaagt gcgtggagga 4200  
 ttacctggca aggatcacc aggaggcca gaggtaccaa gccctgaagg cccacgcgga 4260  
 ggagaagctg cagctggcaa acgaggagat cgccaggctc cggagcaagg cccaggcgga 4320  
 agcgttggcc ctccaggcca gcctgaggaa ggagcagatg cgcatccagt cgctggagaa 4380  
 gacagtggag cagaagacta aagagaacga ggagctgacc aggatctgcg acgacctcat 4440  
 ctccaagatg gagaagatct ga 4462  
  
 <210> 22  
 <211> 3765  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           polynucleotide  
 <400> 22  
 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccgcgccc 60  
 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120

ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180  
 tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240  
 ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300  
 cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360  
  
 ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420  
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccga gcggatggac 480  
 aagaagctgc tggccgtgcc ggcccacaac accgtccgct tccgtgccc agccgtggc 540  
 aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc 600  
 attggaggca tcaagctcgc gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660  
 tcggaccgcg gcaactacac ctgctcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720  
 tacacgtgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tctgcaggc ggggctgccg 780  
  
 gcccaaccaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgac 840  
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccc 900  
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag tctggatca gtgagagtgt ggaggccgac 960  
 gtgcgctcc gcctggccaa tgtgtcggag cgggacgggg gcgagtacct ctgtcgacc 1020  
 accaatttca taggcgtggc cgagaaggcc ttttggctga gcgttcacgg gccccgagca 1080  
 gccgaggagg agctggtgga ggctgacgag gcgggcagtg tgtatgcagg catcctcagc 1140  
 tacggggtgg gcttcttct gttcatcctg gtggtggcgg ctgtgacgct ctgccctg 1200  
  
 cgagccccc ccaagaaagg cctgggctcc cccaccgtgc acaagatctc ccgcttcccg 1260  
 ctcaagcgac aggtgtccct ggagccaac gcgtccatga gctccaacac accactggtg 1320  
 cgcatgcaa ggtgtcctc aggggagggc cccacgtgg ccaatgtctc cgagctcgag 1380  
 ctgcctgccg accccaaatg ggagctgtct cgggcccggc tgaccctggg caagccctt 1440  
 ggggagggct gcttcggcca ggtggtcatg gcggaggcca tcggcattga caaggaccgg 1500  
 gccccaage ctgtaccgt agccgtgaag atgctgaaag acgatgccac tgacaaggac 1560  
 ctgtcggacc tgggtgtgga gatggagatg atgaagatga tcgggaaaca caaaaacatc 1620  
  
 atcaacctgc tgggcgcctg cacgcagggc gggcccctgt acgtgctggt ggagtacgcg 1680  
 gccaaaggta acctgcggga gtttctgcgg gcgcggcggc ccccggcct ggactactcc 1740  
 ttcgacacct gcaagcccgc cgaggagcag ctcaccttca aggacctggt gtctgtgcc 1800  
 taccaggtgg cccggggcat ggagtacttg gcctcccaga agtgcacca cagggacctg 1860  
 gtgccccga atgtgctggt gaccgaggac aacgtgatga agatcgaga cttcgggctg 1920  
 gcccgggacg tgcacaacct cgactactac aagaagacga ccaacggccg gctgcccgtg 1980

aagtggatgg cgcttgaggc cttgtttgac cgagtctaca ctcaccagag tgacgtctgg 2040  
  
tcctttgggg tcctgctctg ggagatcttc acgtggggg gtcctccgta ccccgcate 2100  
cctgtggagg agctcttcaa gctgetgaag gagggccacc gcatggacaa gcccgccaac 2160  
tgcacacacg acctgtacat gatcatgcgg gagtgtctggc atgccgcgcc ctcccagagg 2220  
cccaccttca agcagctggt ggaggacctg gaccgtgtcc ttaccgtgac gtccaccgac 2280  
aatgttatgg aacagttcaa tcctgggctg cgaatttaa taaacctggg gaaaaattat 2340  
gagaaagctg taaacgctat gatcctggca ggaaaagcct actacgatgg agtggccaag 2400  
atcggtgaga ttgccactgg gtccccctg tcaactgaac tgggacatgt cctcatagag 2460  
  
atccaagta cccacaagaa actcaacgag agtcttgatg aaaatttaa aaaattccac 2520  
aaagagatta tccatgagct ggagaagaag atagaacttg acgtgaaata tatgaacgca 2580  
actctaaaaa gataccaaac agaacacaag aataaattag agtctttgga gaaatcccaa 2640  
gctgagttag agaagatcag aaggaaaagc caaggaagcc gaaacgcact caaatatgaa 2700  
caciaagaaa ttgagtatgt ggagaccgtt acttctctgc agagtgaaat ccagaaatc 2760  
attgcagatg gttgcaaaga ggctctgctt gaagagaaga ggcgcttctg ctttctggtt 2820  
gataagcact gtggctttgc aaaccacata cattattatc acttacagtc tgcagaacta 2880  
  
ctgaattcca agctgcctcg gtggcaggag acctgtgttg atgcatcaa agtgccagag 2940  
aaaatcatga atatgatcga agaaataaag accccagcct ctacccccgt gcttgaact 3000  
cctcaggctt cacccatgat cgagagaagc aatgtgttga ggaaagatta cgacaccctt 3060  
tctaaatgct caccaaagat gccccccgt ccttcaggca gagcatatac cagtccttg 3120  
atcgatatgt ttaataacc agccacggct gccccgaatt cacaaagggt aaataattca 3180  
acaggtactt ccgaagatcc cagtttacag cgatcagttt cggttgcaac gggactgaac 3240  
atgatgaaga agcagaaagt gaagaccatc ttcccgcaca ctgcgggctc caacaagacc 3300  
  
ttactcagct ttgcacaggg agatgtcatc acgtgtctca tccccgagga gaaggatggc 3360  
tggctctatg gagaacacga cgtgtccaag gcgaggggtt ggttcccgtc gtcgtacacg 3420  
aagttgctgg aagaaaatga gacagaagca gtgaccgtgc ccacccaag ccccacacca 3480  
gtgagaagca tcagcaccgt gaacttgtct gagaatagca gtgttgtcat cccccacce 3540  
gactacttgg aatgcttctc catgggggca gctgccgaca ggagagcaga ttcgccagg 3600  
acgacatcca cctttaaggc cccagcgtcc aagcccgaga cccggctcc taacgatgcc 3660  
aacgggactg caaagccgcc ttttctcagc ggagaaaacc cctttgccac tgtgaaactc 3720

cgcccgactg tgacgaatga tcgctcggca cccatcattc gatga 3765

<210> 23

<211> 4989

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide

<400> 23

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac ctigtccctg 60

gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120

aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagaggtg 180

cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240

cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cagcctaga 300

gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttgttacttc 360

atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg 420

gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480

aagatggaaa agcggctcca tgctgtgctt gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540

gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600

gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660

gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtttagtgg agaatgaata cgggtccatc 720

aatcacagct accacctgga tgttggag cgatcgctc accggccat cctccaagcc 780

ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840

tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900

tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960

gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020

acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080

ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gttccccag actacctgga gatagccatt 1140

tactgcatag gggctcttct aatgcctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccaatg 1200

aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa 1260

cgtatcccc tcgggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320

aacaccccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380

gcaggggtct ccgagatga acttcagag gacccaaat gggagtctcc aagagataag 1440

ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat gccggaagca 1500  
  
 gtgggaattg acaagacaa gccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560  
 gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680  
 tatgtcatag ttgagtatg ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agccccggagg 1740  
 ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800  
 aaggacttgg tgcgatgac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860  
 aatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920  
  
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980  
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040  
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100  
 ggctcgcct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160  
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220  
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggategaatt 2280  
 ctcaactca caaccaatga gatcatggag gaaacaata cgcagattgc ttggccatca 2340  
  
 aaactgaaga tcggagccaa atccaagaaa gatcccata ttaaggttcc tggaaagaaa 2400  
 gaagatgta aagaagccaa ggaaatgatc atgtctgtct tagacacaaa aagcaatcga 2460  
 gtcacactga agatggatgt ttcacataca gaacattcac atglaatcgg caaaggtggc 2520  
 aacaatatta aaaaagtgat ggaagaaacc ggatgccata tccactttcc agattccaac 2580  
 aggaataacc aagcagaaaa aagcaaccag gtatctatag cgggacaacc agcaggagta 2640  
 gaatctgcc gagttagaat tcgggagctg cttcctttgg tgctgatgtt tgagctacca 2700  
 attgctggaa ttcttcaacc ggttctgat cctaattccc cctctattca gcataataca 2760  
  
 caaacgtaca atatttcagt atcatttaa cagcgttccc gaatgatgg tgctactgtc 2820  
 atagtacgag ggtctcagaa taactactagt gctgtgaagg aaggaactgc catgctgta 2880  
 gaacatcttg ctgggagctt agcatcagct attcctgtga gcacacaact agatattgca 2940  
 gctcaacatc atctctttat gatgggtcga aatgggagca acatcaaaca tatcatgcag 3000  
 agaacaggtg ctcatgcca ctttctgat cccagtaac cacaaaagaa atctaccgtc 3060  
 tacctccagg gcaccattga gtctgtctgt cttgcaaggc aatatctcat gggttctctt 3120  
 cctcttgtgt tgatgtttga tatgaaggaa gaaattgaag tagatccaca attcattgcg 3180

cagttgatgg aacagcttga tgtcttcac agtattaaac caaagcccaa acagccaagc 3240  
 aagtctgtga ttgtgaaaag tgttgagcga aatgccttaa atatgtatga agcaaggaaa 3300  
 tgtctcctcg gacttgaag cagtggggtt accatagcaa ccagtccatc cccagcatcc 3360  
 tgccttgccg gcctggcatg tcccagcctg gatatcttag cttcagcagg ccttgactc 3420  
 actggactag gtcttttggg acccaccacc ttatctctga acacttcaac aaccccaaac 3480  
 tcactcttga atgctcttaa tagctcagtc agtcctttgc aaagtccaag ttctggtaca 3540  
 cccagcccca cattatgggc acccccactt gctaatactt caagtgccac aggtttttct 3600  
  
 gctataccac accttatgat tccatctact gcccaagcca cattaactaa tattttgttg 3660  
 tctggagtgc ccacctatgg gcacacagct ccatctcccc ctcttggtt gactcctgtt 3720  
 gatgtccata tcaacagtat gcagaccgaa ggcaaaaaaa tctctgctgc tttaaatgga 3780  
 catgcacagt ctccagatat aaaatatggt gcaatatcca cttcatcact tggagaaaaa 3840  
 gtgctgagtg caaatcacgg ggatccgtcc atccagacaa gtgggtctga gcagacatct 3900  
 cccaaatcaa gccccactga aggttgaat gatgcttttg ttgaagtagg catgcctcga 3960  
 agtccttccc attctgggaa tgcctggtgac ttgaaacaga tgatgtgtcc ctccaaggtt 4020  
  
 tcctgtgcca aaaggcagac agtggaaacta ttgcaaggca cgaaaaactc acacttacac 4080  
 agcaactgaca ggttgcctc agaccctgaa ctgagtgcta ccgaaagccc tttggtgac 4140  
 aagaaggctc caggagatga gcgcgctgca gagaggcag cagctgcca gcaaaactcc 4200  
 gaaagggccc accttgctcc acggtcatca tatgtcaaca tgcaggcatt tgactatgaa 4260  
 cagaagaagc tattagccac caaagctatg ttaaagaac cagtgggtgac ggaggtcaga 4320  
 acgcccacaa atacctggag tggcctgggt ttttctaaat ccatgccagc tgaactatc 4380  
 aaggagtga gaagggccaa tcatgtgtcc tataagccca caatgacaac cacttatgag 4440  
  
 ggctcatcca tgtcccttc acggtccaac agtcgtgagc acttgggagg tggagcgaa 4500  
 tctgataact ggagagaccg aatggaatt ggacctggaa gtcatagtga atttgcagct 4560  
 tctattgca gccctaagc taaacaaaac aatcaacgg aacctatct cagcagtagc 4620  
 aattacatgg actgcatttc ctctctgaca ggaagcaatg gctgtaactt aaatagctct 4680  
 ttcaaaggtt ctgacctccc tgagctcttc agcaactgg gcctgggcaa atacacagat 4740  
 gttttccage aacaagagat cgatcttcag acattctca ctctcacaga tcaggatctg 4800  
 aaggagctgg gaataactac ttttgggtgc aggaggaaaa tgctgcttgc aatttcagaa 4860  
  
 ctaaataaaa accgaagaaa gctttttgaa tcgccaatg cacgcacctc tttcctggaa 4920  
 ggtggagcga gtggaaggct acccctcag taccactcag acattgctag tgtcagtggc 4980  
 cgctggtag 4989

<210> 24

<211> 5109

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 24

```

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac ctgtccctg      60
gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc      120

aaatacaaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagaggtg      180
cgctgcctgt tgaagatgc gcccgatgc agttggacta aggatggggt gcacttgggg      240
cccaacaata ggacagtgct tattggggag tacttgacaga taaagggcgc cacgcctaga      300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc      360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg      420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa      480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgctt gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca      540

gccgggggga acccaatgcc aacctgctgg ttgctgaaaa acgggaagga gtttaagcag      600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatgaaagt      660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc      720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc      780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt      840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa      900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gtctctcaagg ccgccggtgt taacaccacg      960

gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat      1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg      1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttcccag actacctgga gatagccatt      1140
tactgcatag gggctcttct aatgcctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccaatg      1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa      1260
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc      1320
aacacccccg ttggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg      1380

gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag      1440

```

ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500  
 gtgggaattg acaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560  
 gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680  
 tatgtcatag ttgagatfgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agccccgagg 1740  
 ccaccgggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800  
  
 aaggacttgg tgcattgac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860  
 aatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920  
 aaaatagcag acittggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980  
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040  
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100  
 ggctcgcctt acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160  
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220  
  
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggategaatt 2280  
 ctcaactca caaccaatga ggagagtaga tctggagaaa ccaacagctg tgttgaagaa 2340  
 ataatccggg agatgacctg gcttccacca ctttctgcta ttcaagcacc tggcaaagtg 2400  
 gaaccaacca aatttccatt tccaaataag gactctcage ttgtatcctc tggacacaat 2460  
 aatcaaaga aaggtgatgc agagccagag agtccagaca gtggcacatc gaatacatca 2520  
 atgctggaag atgaccttaa gctaagcagt gatgaagagg agaatgaaca gcaggcagct 2580  
 cagagaacgg ctctccgcgc tctctctgac agcgcctggg tccagcagcc caactgcaga 2640  
  
 acctcggatc ctccagcaa gggcagcagc agcagcagca gcagcggcag cagcagctcc 2700  
 tccagcgact cagagagcag ctccggatct gactcggaga ccgagagcag ctccagcgag 2760  
 agtgagggca gcaagcccc ccacttctcc agccccgagg ctgaaccggc atcctctaac 2820  
 aagtggcagc tggataaatg gctaaacaaa gttaatcccc acaagcctcc tattctgatc 2880  
 caaatgaaa gccacgggtc agagagcaat cagtactaca acccgggtgaa agaggacgtc 2940  
 caggactgtg ggaaagtccc cgacgtttgc cagcccagcc tgagagagaa ggagatcaag 3000  
 agcacttga aggaggagca aaggccaagg acagccaaca aggcccctgg gagtaaaggc 3060  
  
 gtgaagcaga agtccccgcc cgcggccgtg gccgtggcgg tgagcgcagc cgcccccca 3120  
 cccgcagtgc cctgtgcgcc cgcggagaac gcgcccgcgc ctgcccggag gtccgagggc 3180  
 aagaagccca ccaggcgcac cgagaggacc tcagccgggg acggcgccaa ctgccaccgg 3240  
 cccgaggagc ccgcccgcgc ggacgcgctg gggacgagcg tgggtgtccc cccggagccc 3300

accaaaacca ggcctgtgg caacaacaga gcgagccacc gcaaggagct gcgctcctcc 3360  
 gtgacctgcg agaagcgccg cacgcggggg ctaagcagga tcgtcccaa atccaaggag 3420  
 ttcatgaga cagagtcgtc atcttcatcc tcctcctcgg actccgacct ggagtccgag 3480  
  
 caggaggagt accctctgtc caaagcacag accgtggctg cctctgcctc ctccgggaat 3540  
 gatcagagge tgaaggagge cgctgccaac gggggcagtg gtcttaggce ccctgtagge 3600  
 tccatcaacg ccaggaccac cagtgcacac gcccaaggagc tggaggagca gttctacaca 3660  
 ctggtccctt ttggccggaa cgaacttctc tcccctctaa aggacagtga tgagatcagg 3720  
 tctctctggg tcaaaatcga cctgacctc ctgtccagga tcccagaaca cctgccccag 3780  
 gagccagggg tattgagcgc ccctgccacc aaggactctg agagcgcacc gccagccac 3840  
 acctcggaca cacctgcaga aaaggctttg ccaaaatcca agaggaaacg caagtgtgac 3900  
  
 aacgaagacg actacagga gatcaagaag tcccaggag agaaagacag ctcttcaaga 3960  
 ctggccacct ccaccagtaa tactttgtct gcaaaccact gcaacatgaa catcaacagt 4020  
 gtggcaatac caataataa aaatgaaaa atgcttcggt cgcccatctc acccctctct 4080  
 gatgcatcta aacacaaata caccagcgag gacttaactt cttccagccg acctaatggc 4140  
 aacagttgt ttacttcagc ctcttccagc aaaaagccta aggccgacag ccagctgcag 4200  
 cctcacggcg gagacctcac gaaagcagct cacaacaatt ctgaaaacat tcccctccac 4260  
 aagtcacggc cgagacgaa gccgtggtct ccaggctcca acggccacag ggactgcaag 4320  
  
 aggcagaaac ttgtcttga tgatatgcct cgcagtccg attatttat gcaagaagct 4380  
 aaacgaatga agcataaagc agatgcaatg gtggaaaagt ttggaaagc tttgaactat 4440  
 gctgaagcag cattgtcgtt tatcgagtgt ggaaatgcaa tggacaagg ccccatggaa 4500  
 tccaaatctc cttatacgat gtattcagaa acagtagagc tcatcaggtg tgctatgaga 4560  
 ctaaaaacce actcaggccc caatgccaca ccagaagaca aacaactggc tgcattatgt 4620  
 taccgatgcc tggccctcct gtactggcgg atgtttcgac tcaaaagga ccacgtgta 4680  
 aagtattcaa aagcactaat cgactattc aagaactcat ctaaagccgc ccaagccca 4740  
  
 tctccgtggg gggccagtgg aaagagcact ggaaccccat ccccatgtc tcccaacccc 4800  
 tctcccga gctccgtggg gtctcaggge agcctctcca acgccagcgc cctgtccccg 4860  
 tcgaccatcg teagcatccc acagcgcac caccagatgg cggccaacca cgtcagcatc 4920  
 accaacagca tctgcacag ctacgactac tgggagatgg cgcacaacct ggccaaggaa 4980  
 aaccgagaat tcttcaacga cctggatctg ctcatggggc cggtcacct gcacagcagc 5040  
 atggagcacc tggctcagta ctcccacag ggctgcact ggctcggaa cagcggccac 5100

ctgtcatag 5109

<210> 25

<211> 3213

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide

<400> 25

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60  
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120  
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagaggtg 180  
 cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgac agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240  
 cccaacaata ggacagtgt tatttgggag tacttgcaga taaaggcgc cagcctaga 300

gactcggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttgtacttc 360  
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg 420  
 gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480  
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgctt gcgccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540  
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgctg ttgctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600  
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660  
 gtgtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgttagtgg agaatgaata cgggtccatc 720

aatcacagt accacctgga tgttgggag cgatgcctc accggccat cctccaagcc 780  
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggct ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840  
 tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900  
 tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960  
 gacaaagaga ttgaggttct ctatatcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020  
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080  
 ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140

tactgcatag ggtcttctt aatgcctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg 1200  
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa 1260  
 cgtatcccc tcgagagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactec 1320  
 aacacccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac cccatgctg 1380

gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500  
gtgggaattg acaagacaaa gccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcca cagagaaaga ctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tggcctctc 1680  
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaagc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740  
ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800  
aaggacttgg tgtcatgac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860  
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920  
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980

accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag cctgttttga tagagtatac 2040  
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100  
ggctcgcctt acccagggat tccctgggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160  
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220  
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280  
ctcactctca caaccaatga gatggcagat gatcagggct gtattgaaga gcagggggtt 2340  
gaggattcag caaatgaaga ttcagtggat gctaagccag accggtcctc gtttgtaccg 2400

tccctcttca gtaagaagaa gaaaaatgtc accatgcat ccatcaagac cacccgggac 2460  
cgagtgccta catatcagta caacatgaat ttgaaaagc tgggcaaag catcataata 2520  
aacaacaaga actttgataa agtgacaggt atggcggttc gaaacggaac agacaaagat 2580  
gccgaggcgc tcttcaagtg ctccgaagc ctgggttttg acgtgattgt ctataatgac 2640  
tgctcttgtg ccaagatgca agatctgctt aaaaaagctt ctgaagagga ccatacaaat 2700  
gccgctgct tgcctgcat cctcttaagc catggagaag aaaatgtaat ttatgggaaa 2760  
gatggtgtca caccaataaa ggatttgaca gccacttta ggggggatag atgcaaaacc 2820

cttttagaga aacccaaact cttcttcatt caggcttgc gagggaccga gcttgatgat 2880  
ggcatccagg ccgactcggg gccatcaat gacacagatg ctaatcctcg atacaagatc 2940  
ccagtggaag ctgacttctt ctctcctat tccacgttc caggctatta ctctggagg 3000  
agcccaggaa gaggtcctg gttttgcaa gcctctgct ccatcctgga ggagcacgga 3060  
aaagacctgg aaatcatgca gatcctcacc aggtgtaatg acagagttgc caggcacttt 3120  
gagtctcagt ctgatgacc acacttccat gagaagaagc agatccctg tgtggtctcc 3180

atgctcacca aggaactcta cttcagtcaa tag 3213

<210> 26

<211> 3423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 26

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg	60
gccccgccct cttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc	120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagaggtg	180
cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgac agttggacta aggatggggt gcacttgggg	240
cccaacaata ggacagtgt tatttggggag tacttgcaga taaaggcgc caccgctaga	300
gactcggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc	360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg	420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa	480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgctt gcgccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca	540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgctg ttgctgaaaa acgggaagga gtttaagcag	600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt	660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc	720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc	780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggct ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt	840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa	900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg	960
gacaaagaga ttgaggttct ctatatcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat	1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg	1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt	1140
tactgcatag ggtcttctt aatgcctgt atggtggtaa cagtcacctt gtgccgaatg	1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa	1260
cgatcccc tcgaggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactec	1320
aacacccgc tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg	1380

gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500  
gtgggaattg acaaagacaa gccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tggcctctc 1680  
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaagc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740  
ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800  
aaggacttgg tgtcatgac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860  
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920  
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980

accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag cctgttttga tagagtatac 2040  
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100  
ggctcgcctt acccagggat tccctgggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160  
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220  
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280  
ctcactctca caaccaatga gcaagccagg gctgagcagg aagaagaatt cattagtaac 2340  
actttattca agaaaattca ggctttgcag aaggagaaag aaacccttgc tgtaaattat 2400

gagaaagaag aagaattcct cactaatgag ctctccagaa aattgatgca gttgcagcat 2460  
gagaaagccg aactagaaca gcatctttaa caagagcagg aatttcaggt caacaaactg 2520  
atgaagaaaa ttaaaaaact ggagaatgac accatttcta agcaacttac attagaacag 2580  
ttgagacggg agaagattga ccttgaataa acatttgaac aagaacaaga agcactagtt 2640  
aatcgctctt ggaaaaggat ggataagctt gaagctgaaa agcgaatcct gcaggaaaaa 2700  
ttagaccagc ccgtctctgc tccaccatcg cctagagata tctccatgga gattgattct 2760  
ccagaaaata tgatgcgtca catcaggttt ttaaagaatg aagtggaacg gctgaagaag 2820

caactgagag ctgctcagtt acagattca gagaaaatgg cacagtatct ggaggaggaa 2880  
cgtcacatga gagaagagaa cttgaggctc cagaggaagc tgcagaggga gatggagaga 2940  
agagaagccc tctgtcgaca gctctccgag agtgagtcca gcttagaaat ggacgacgaa 3000  
aggtatttta atgagatgtc tgcacaagga ttaagacctc gcaactgttc cagcccgatc 3060  
ccttacacac ctctccgag ttcaagcagg cctatatcac ctggtctatc atatgcaagt 3120  
cacacggttg gtttcacgcc accaacttca ctgactagag ctggaatgct ttattacaat 3180

tccccgggtc ttcacgtgca gcacatggga acatcccatg gtatcacaag gccttcacca 3240

cggagaagca acagtctga caaattcaaa cggcccacgc cgcctccatc tcccaacaca 3300

cagaccccag tccagccacc tccgecteca cctccgecac ccatgcagcc cacgggtccc 3360

tcagcagcca cctcgcagcc tactccttcg caacattcgg cgcaccctc ctcccagcct 3420

taa 3423

<210> 27

<211> 5229

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide

<400> 27

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac ctgtcctg 60

gccccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120

aaatacaaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagaggtg 180

cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240

cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cacgcctaga 300

gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360

atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg 420

gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480

aagatggaaa agcggctcca tgctgtgctt gcgccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540

gccgggggga acccaatgcc aacctgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600

gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660

gtggtcccat ctgacaagg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720

aatcacacgt accacctgga tgtttggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780

ggactgccgg caaatgcctc cacagtggc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840

tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcagc tggaaaagaa cggcagtaaa 900

tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960

gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020

acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080

ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140

tactgcatag gggctcttctt aatcgccctgt atgggtggtaa cagtcacccct gtgccgaatg 1200  
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagcccg ctgtgcacaa gctgacccaa 1260  
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320

aacacccccg tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380  
gcaggggtct cagagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500  
gtgggaattg acaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560  
gatgatgcca cagagaaaga cttttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680  
tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agccccggagg 1740

ccaccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800  
aaggacttgg tgcacatcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860  
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920  
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980  
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040  
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100  
ggctcgcctt acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160

agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220  
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280  
ctcactctca caaccaatga gacacaactt cgaaccagc taattcatga gttgatgac 2340  
cctgtattga gtggagaact gcagcctcgg tcatttcag tagaaggag ctccctctta 2400  
ataggcgcct ctaactcttt agtggcagat cacttacaaa gatgtggcta tgaatattca 2460  
ctttctgttt tctttccaga aagtggtttg gcaaaagaaa aggtatttac tatgcaggat 2520  
ctattacaac tcattaaaa caacctact tccagtctct acaaatcact ggtttcagga 2580

tctgataaag aaaatcaaaa aggttttctt atgcattttt taaaagaatt ggcagaatat 2640  
catcaagcta aagagagttg taatatgaa actcagacaa gttcgacatt taacagagat 2700  
tctctggctg agaagcttca gcttattgat gatcagttg cagatgctta ccctcagcgt 2760  
atcaagttcg aatctttaga aataaagcta aatgagtata agagagaaat agaagagcaa 2820  
cttcgggcag aatgtgtca aaagtgaag ttttttaag ataccgagat agcaaaaatt 2880  
aaaatggaag caaaaaaaaa gtatgaaaag gagttaacca tgttcagaa tgattttgaa 2940

aaagcttgtc aagcaaaatc tgaagctctc gttcttcggg aaaaggtac ccttgaaaga 3000  
  
 attcacaagc accaagagat tgaacaacaaa gaaatttatg ctcaaaggca acttttacta 3060  
 aaagatatgg atttgctaag aggaagagaa gcagagctga agcaaagagt tgaagctttt 3120  
 gaattgaacc agaagctcca ggaagaaaaa cataaaagca taactgaggc acttaggaga 3180  
 caggagcaga atataaagag ttttgaggag acctatgacc gaaagctcaa gaatgaactt 3240  
 ctaaagtatc aacttgaact gaaggatgac tacatcatta gaactaatcg actgattgaa 3300  
 gatgaaagga agaataaaga aaaagctgtt catttgcaag aggagctcat agctattaat 3360  
 tcaaaaaagg aggaactcaa tcaatctgta aatcgtgtga aagaacttga gcttgaatta 3420  
  
 gagtctgtca aagcccagtc tttggcaata acaaaacaaa accatatgct gaatgaaaag 3480  
 gttaaagaga tgagtgatta ttcactacta aaagaagaga aactggagct tctggcacia 3540  
 aataaattac ttaacaaca actggaagag agtagaaatg aaaacctgcg tctcctaaac 3600  
 cgcttagctc agccggctcc tgaacttgca gtctttcaga aagaactacg gaaagccgaa 3660  
 aaggctatag tggttgagca tgaggagttc gaaagctgca ggcaagctct gcacaaacaa 3720  
 ctgcaagacg aaattgagca ttctgcacag ctgaaggccc agattctagg ttacaaagct 3780  
 tctgtaaaga gtttaactac tcaggttgcc gatttaaaat tgcaactgaa gcaaactcag 3840  
  
 acagccctag agaatgaagt gtactgcaat ccaaagcagt ctgtgatcga tcgttctgtc 3900  
 aatggattaa taaatggcaa tgtggtgcct tgcaatggtg agataagtgg ggatttcttg 3960  
 aacaatcctt ttaaacagga aaacgttcta gcacgtatgg ttgcatcaag gatcacaaat 4020  
 tatccaactg catgggtgga gggtagttcc cctgattctg acctgagtt tgtagccaat 4080  
 actaaggcaa gggcaaaaga gcttcagcaa gaggccgaac gcttggaaaa ggctttcaga 4140  
 agttaccatc ggagagtcat taaaaactct gccaaaagcc cactagcagc aaagagccca 4200  
 ccactctctg acttgcctgga agccttcaaa aacattactt ccagttcccc ggaaagacat 4260  
  
 atttttggag aggacagagt tgtctctgag cagcctcaag tgggcacact tgaagaaagg 4320  
 aatgacgtcg tggaagcact gacaggcagt gcagcctcga ggctccgcg gggcacttcc 4380  
 tccagacgcc tcctttccac accccttcca aaagcaaaaa gaagcctcga aagtgaaatg 4440  
 tatctggaag gtctgggcag atcacacatt gcttccccca gtccttctcc tgacagaatg 4500  
 ccctaccat caccactga gtctagggcag agectctcca tccctctgt ctccagccct 4560  
 ccggagcaga aagtgggtct ttatcgaaga caaactgaac ttcaagacaa aagtgaattt 4620  
 tcagatgtgg acaagctagc ttttaaggat aatgaggagt ttgaatcatc ttttgaatct 4680

gcaggaaca tgccaaggca gttggaaatg ggcgggcttt ctctgccgg ggatatgtct	4740
catgtggacg ctgctgcagc tgctgtgcc ctctcatatc agcacccaag ttagatcag	4800
aaacaaattg aagaacaaaa ggaagaagaa aaaatacggg aacagcaagt gaaagaacga	4860
aggcagagag aagaaagaag gcagagtaac ctacaagaag ttttagaaag ggaacgaaga	4920
gaactagaaa aactgtatca ggaaaggaag atgattgaag aatcactgaa gattaaaata	4980
aaaaaggaat tagaaatgga aatgaatta gaaatgagta atcaagaaat aaaagacaaa	5040
tctgctcaca gtgaaaatcc tttagagaaa tacatgaaaa tcatccagca ggagcaagac	5100
caggagtcgg cagataagag ctcaaaaaag atggtccaag aaggctcct agtggacacg	5160
ctgcaatcta gtgacaaagt cgaaagttaa acaggctttt ctcatgaaga actagacgac	5220
tcttggtaa	5229