

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012148450/10, 13.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.04.2010 US 12/761,050

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.11.2012(86) Заявка РСТ:
US 2011/032204 (13.04.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/130340 (20.10.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

СТ. ДЖУД ЧИЛДРЕНС РИСЕРЧ
ХОСПИТАЛ (US)

(72) Автор(ы):

МОРРИС Стефан В. (US),
ЦЗЯН Цинь (US),
ЦУЙ Сяоли (US),
СЮЭ Лицюань (US)(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА, РЕЗИСТЕНТНОГО
К ИНГИБИТОРАМ КИНАЗЫ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ (ALK)

(57) Формула изобретения

1. Изолированный полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) нуклеотидной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 25, 27, 29, 31, 98, 100 или 102;

б) нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 26, 28, 30, 32, 99, 101 или 103;

в) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 5, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 6, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному киназному ингибитору киназы анапластической лимфомы (ALK);

г) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 7, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 8, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий

с) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 100, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 101, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK; и

т) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 102, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 103, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

2. Изолированный полинуклеотид по п. 1, где указанный полинуклеотид включает нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 5, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 6, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному киназному ингибитору киназы анапластической лимфомы (ALK);

б) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 7, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 8, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

в) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 9, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 10, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1129 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

г) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 11, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 12, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1132 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 28, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток аспарагина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1203 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

м) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 29, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 30, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

н) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 31, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 32, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

о) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 98, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 99, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1406 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

п) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 100, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 101, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK; и

р) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 102, или нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 103, где полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

3. Изолированный полинуклеотид по п.1, отличающийся тем, что указанный полинуклеотид включает нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) нуклеотидной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 33, 35, 37, 39, 41,

43, 45, 47, 49, 53, 55, 57, 59, 61, 63 или 104;

б) нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 58, 60, 62, 64 или 105;

в) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 53, 55, 57, 59, 61, 63 или 104, где полинуклеотид кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK; и

г) нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 58, 60, 62, 64 или 105, где полинуклеотид кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

4. Изолированный полинуклеотид по п.3, где указанный полинуклеотид дополнительно включает нуклеотидную последовательность, кодирующую партнера по слиянию - онкогенный белок ALK, и где указанный полипептид кодирует слитый онкогенный белок ALK.

5. Изолированный полинуклеотид по п.4, где указанный партнер по слиянию - онкогенный белок ALK выбран из группы, состоящей из нуклеофозмина (NPM), немышечного тропомиозина 3 (TPM3), 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид формилтрансферазы/IMP циклогидролазы (ATIC), тяжелой цепи клатрина (CLTC), TRK-слитого гена (TFG), немышечного тропомиозина 4 (TPM4), моезина (MSN), Ran-связывающего белка 2 (RanBP2), белка, схожего с белком, ассоциированным с микротрубочками у иглокожих 4 (EML4), цистеинил-ТРНК синтетазы (CARS), члена семейства кинезинов 5B (KIF5B), тяжелой цепи немышечного миозина 9 (MYH9), SEC31 гомолога A (SEC31L1), и белка ring finger 213 (RNF213)/партнера олигомеризации ALK в лимфоме на хромосоме 17 (ALO17).

6. Изолированный полинуклеотид по п.5, где указанный партнер по слиянию - онкогенный белок ALK имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97.

7. Изолированный полинуклеотид по п.1, где указанный полинуклеотид включает нуклеотидную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) нуклеотидной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 85, 87, 89, 91, 93, 95 или 106;

б) нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 86, 88, 90, 92, 94, 96 или 107;

в) нуклеотидной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 85, 87, 89, 91, 93, 95 или 106, где полинуклеотид кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK; и

г) нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности SEQ ID NO: 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 86, 88, 90, 92, 94, 96 или 107, где полинуклеотид кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

8. Изолированный полинуклеотид по любому из пп.1-7, где указанный низкомолекулярный киназный ингибитор ALK выбран из группы, состоящей из PF-0234166, NVP-TAE684, стауроспорина, 7-гидроксистауроспорина, CEP-14083, CEP-14513, CEP-28122, пиридона 14, пиридона 15, CRL151104A и WZ-5-126.

9. Изолированный полинуклеотид по п.8, где указанным низкомолекулярным кинасным ингибитором ALK является PF-02341066.

10. Кассета экспрессии, включающая изолированный полинуклеотид по любому из пп.1-9, функционально связанный с промотором.

11. Клетка-хозяин, включающая кассету экспрессии по п.10.

12. Изолированный полипептид, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 26, 28, 30, 32, 99, 101, 103;

б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 6, где полипептид имеет остаток серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному киназному ингибитору анапластической лимфомы (ALK);

в) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 8, где полипептид имеет остаток аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

г) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 10, где полипептид имеет остаток валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1129 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

д) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 12, где полипептид имеет остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1132 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

е) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 14, где полипептид имеет остаток метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1151 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

ж) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 16, где полипептид имеет остаток тирозина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1156 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

з) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 18, где полипептид имеет остаток цистеина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

и) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 20, где полипептид имеет остаток изолейцина в

положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

к) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 22, где полипептид имеет остаток валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2, и и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

л) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 26, где полипептид имеет остаток аргинина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1202 в SEQ ID NO: 2, и и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

м) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 28, где полипептид имеет остаток аспарагина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1203 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

н) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 30, где полипептид имеет остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

о) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 32, где полипептид имеет остаток аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

п) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 99, где полипептид имеет остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1406 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

р) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 101, где полипептид имеет остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK; и

с) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 103, где полипептид имеет остаток лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

13. Изолированный полипептид по п.12, где указанный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 6, где полипептид имеет остаток серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному киназному ингибитору киназы анапластической лимфомы (ALK);

м) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 30, где полипептид имеет остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2, и где полипептид обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

н) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 32, где полипептид имеет остаток аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2, и где полипептид обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

о) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 99, где полипептид имеет остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1406 в SEQ ID NO: 2, и где полипептид обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK;

п) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 101, где полипептид имеет остаток лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2, и где полипептид обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK; и

р) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 95% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 103, где полипептид имеет остаток лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2, и где полипептид обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

14. Изолированный полипептид по п.12, где указанный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 58, 60, 62, 64 или 105; и

б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 58, 60, 62, 64 или 105, где полипептид обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

15. Изолированный полипептид по п.14, где указанный полипептид дополнительно включает партнера по слиянию - онкогенный белок ALK, тем самым образуя слитый онкогенный белок ALK.

16. Изолированный полипептид по п.15, где указанный партнер по слиянию - онкогенный белок ALK выбран из группы, состоящей из нуклеофозмина (NPM), немышечного тропомиозина 3 (TPM3), 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид формилтрансферазы/IMP циклогидролазы (ATIC), тяжелой цепи клатрина (CLTC), TRK-слитого гена (TFG), немышечного тропомиозина 4 (TPM4), миелина (MSN), Ran-связывающего белка 2 (RanBP2), белка, схожего с белком, ассоциированным с микротрубочками у иглокожих 4 (EML4), цистеинил-тРНК синтетазы (CARS), члена семейства кинезинов 5B (KIF5B), тяжелой цепи немышечного миозина 9 (MYH9), SEC31 гомолога A (SEC31L1) и белка ring finger 213 (RNF213)/партнера олигомеризации ALK в лимфоме на хромосоме 17 (ALO17).

17. Изолированный полипептид по п.16, где указанный партнер по слиянию - онкогенный белок ALK имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97.

18. Изолированный полипептид по п.12, где указанный полипептид включает

аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 86, 88, 90, 92, 94, 96 или 107; и

б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 86, 88, 90, 92, 94, 96 или 107, где полипептид обладает киназной активностью, резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

19. Изолированный полипептид по любому из пп.12-18, где указанный низкомолекулярный киназный ингибитор ALK выбран из группы, состоящей из PF-0234166, NVP-TAE684, стауроспорина, 7-гидроксистауроспорина, CEP-14083, CEP-14513, CEP-28122, пиридона 14, пиридона 15, CRL151104A и WZ-5-126.

20. Изолированный полипептид по п.19, где указанным низкомолекулярным киназным ингибитором ALK является PF-02341066.

21. Трансгенное животное, не относящееся к человеку, измененное для экспрессии мутантного полипептида резистентности ALK, который резистентен по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, где указанный полипептид резистентности ALK имеет по меньшей мере один остаток мутанта резистентности к ингибитору киназы ALK, выбранный из группы, состоящей из:

а) остатка серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;

б) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;

в) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1129 в SEQ ID NO: 2;

г) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1132 в SEQ ID NO: 2;

д) остатка метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1151 в SEQ ID NO: 2;

е) остатка тирозина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1156 в SEQ ID NO: 2;

ж) остатка цистеина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

з) остатка изолейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

и) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

к) остатка лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

л) остатка аргинина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1202 в SEQ ID NO: 2;

м) остатка аспарагина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1203 в SEQ ID NO: 2;

н) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2;

о) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2;

п) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1406 в SEQ ID NO: 2; и

р) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2.

22. Антитело, специфически связывающееся с мутантным полипептидом резистентности ALK, который резистентен по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, где указанный мутантный полипептид резистентности ALK имеет по меньшей мере один остаток мутанта резистентности к ингибитору киназы ALK, выбранный из группы, состоящей из:

- а) остатка серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;
- б) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;
- в) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1129 в SEQ ID NO: 2;
- г) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1132 в SEQ ID NO: 2;
- д) остатка метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1151 в SEQ ID NO: 2;
- е) остатка тирозина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1156 в SEQ ID NO: 2;
- ж) остатка цистеина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- з) остатка изолейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- и) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- к) остатка лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- л) остатка аргинина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1202 в SEQ ID NO: 2;
- м) остатка аспарагина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1203 в SEQ ID NO: 2;
- н) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2;
- о) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2;
- п) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1406 в SEQ ID NO: 2; и
- р) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2.

23. Антитело по п.22, где мутантный полипептид резистентности ALK включает изолированный полипептид по любому из пп.12-20.

24. Набор для детекции в биологическом образце мутации резистентности ALK к ингибитору, включающий антитело по п.22 или 23.

25. Набор по п.24, дополнительно включающий химические реагенты для детекции связывания антитела с ALK.

26. Набор для детекции в биологическом образце мутации резистентности ALK к ингибитору, включающий реагент, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид, способный специфически обнаруживать или специфически амплифицировать мутантный полинуклеотид резистентности ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, где указанный мутантный полинуклеотид резистентности ALK кодирует мутантный полипептид резистентности ALK, резистентный по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, и указанный мутантный полипептид

резистентности ALK имеет по меньшей мере один остаток мутанта резистентности к ингибитору киназы ALK, выбранный из группы, состоящей из:

- а) остатка серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;
- б) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;
- в) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1129 в SEQ ID NO: 2;
- г) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1132 в SEQ ID NO: 2;
- д) остатка метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1151 в SEQ ID NO: 2;
- е) остатка тирозина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1156 в SEQ ID NO: 2;
- ж) остатка цистеина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- з) остатка изолейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- и) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- к) остатка лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- л) остатка аргинина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1202 в SEQ ID NO: 2;
- м) остатка аспарагина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1203 в SEQ ID NO: 2;
- н) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2;
- о) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2;
- п) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1406 в SEQ ID NO: 2; и
- р) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2.

27. Набор по п.26, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один полинуклеотид, способный специфически обнаруживать или специфически амплифицировать мутантный полинуклеотид резистентности ALK, способен специфически обнаруживать или специфически амплифицировать полинуклеотид по любому из пп.1-9.

28. Набор по п.26, отличающийся тем, что указанный реагент содержит пару праймеров, амплифицирующих ампликон, содержащий указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору.

29. Набор по п.26, отличающийся тем, что указанный реагент содержит по меньшей мере один зонд, содержащий полинуклеотидную последовательность, которая в строгих условиях гибридизируется с указанным мутантным полинуклеотидом резистентности ALK и, тем самым, выявляет мутацию резистентности ALK к ингибитору.

30. Способ анализа биологического образца на наличие мутации резистентности ALK к ингибитору, включающий приведение указанного биологического образца в контакт с антителом по п.22 и обнаружение связывания указанного антитела с ALK, имеющей мутацию резистентности ALK к ингибитору.

31. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, у пациента с раком, ассоциированным с aberrантной активностью ALK, включающий тестирование биологического образца от указанного пациента на наличие мутации резистентности ALK к ингибитору, где указанный способ включает приведение указанного биологического образца в контакт с антителом по п.22 и обнаружение связывания указанного антитела с ALK, имеющей указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору, где наличие указанной ALK, имеющей указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору, является признаком того, что указанный пациент имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

32. Способ тестирования биологического образца на наличие мутации резистентности ALK к ингибитору, включающий приведение указанного биологического образца в контакт с реагентом, включающим по меньшей мере один полинуклеотид, способный специфически обнаруживать или специфически амплифицировать мутантный полинуклеотид резистентности ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, где указанный мутантный полинуклеотид резистентности ALK кодирует мутантный полипептид резистентности ALK, резистентный по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, и указанный мутантный полипептид резистентности ALK имеет по меньшей мере один остаток мутанта резистентности к ингибитору киназы ALK, выбранный из группы, состоящей из:

- а) остатка серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;
- б) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;
- в) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1129 в SEQ ID NO: 2;
- г) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1132 в SEQ ID NO: 2;
- д) остатка метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1151 в SEQ ID NO: 2;
- е) остатка тирозина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1156 в SEQ ID NO: 2;
- ж) остатка цистеина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- з) остатка изолейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- и) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- к) остатка лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;
- л) остатка аргинина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1202 в SEQ ID NO: 2;
- м) остатка аспарагина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1203 в SEQ ID NO: 2;
- н) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2;
- о) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2;
- п) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного

остатка 1406 в SEQ ID NO: 2; и

р) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2.

33. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, у пациента с раком, ассоциированным с aberrантной активностью ALK, включающий тестирование биологического образца от указанного пациента на наличие мутации резистентности ALK к ингибитору, и приведение указанного биологического образца в контакт с реагентом, включающим по меньшей мере один полинуклеотид, способный специфически обнаруживать или специфически амплифицировать мутантный полинуклеотид резистентности ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, где указанный мутантный полинуклеотид резистентности ALK кодирует мутантный полипептид резистентности ALK, резистентный по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, и указанный мутантный полипептид резистентности ALK имеет по меньшей мере один остаток мутанта резистентности к ингибитору киназы ALK, выбранный из группы, состоящей из:

а) остатка серина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;

б) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2;

в) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1129 в SEQ ID NO: 2;

г) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1132 в SEQ ID NO: 2;

д) остатка метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1151 в SEQ ID NO: 2;

е) остатка тирозина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1156 в SEQ ID NO: 2;

ж) остатка цистеина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

з) остатка изолейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

и) остатка валина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

к) остатка лейцина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1174 в SEQ ID NO: 2;

л) остатка аргинина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1202 в SEQ ID NO: 2;

м) остатка аспарагина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1203 в SEQ ID NO: 2;

н) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1210 в SEQ ID NO: 2;

о) остатка аланина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1269 в SEQ ID NO: 2;

п) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1406 в SEQ ID NO: 2; и

р) остатка лизина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1408 в SEQ ID NO: 2;

и обнаружение наличия или отсутствия указанной мутации резистентности ALK к ингибитору в указанном биологическом образце, где наличие указанной мутации

резистентности ALK к ингибитору является признаком того, что указанный пациент имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

34. Способ по п.32 или 33, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один полинуклеотид, который способен специфически обнаруживать или специфически амплифицировать мутантный полинуклеотид резистентности ALK, способен специфически обнаруживать или специфически амплифицировать полинуклеотид по любому из пп.1-9.

35. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, у субъекта, включающий тестирование биологического образца от указанного субъекта на наличие онкогенного гибридного белка ALK, имеющего мутацию резистентности ALK к ингибитору, и приведение указанного биологического образца в контакт с антителом, которое специфически связывается с полипептидом по любому из пп.15-17; и обнаружение связывания указанного антитела с указанным слитым онкогенным белком ALK, имеющим мутацию резистентности ALK к ингибитору; где наличие слитого онкогенного белка ALK, имеющего мутацию резистентности ALK к ингибитору, является признаком того, что указанный субъект имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

36. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, у субъекта, включающий тестирование биологического образца от указанного субъекта на наличие полинуклеотида, кодирующего слитый онкогенный белок ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, и приведение указанного биологического образца в контакт с реагентом, включающим по меньшей мере один полинуклеотид, способный специфически обнаруживать или специфически амплифицировать полинуклеотид, кодирующий слитый онкогенный белок ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, где указанный по меньшей мере один полинуклеотид способен специфически обнаруживать или специфически амплифицировать полинуклеотид в соответствии с любым из пп.4-6; и обнаружение наличия или отсутствия указанного полинуклеотида, кодирующего слитый онкогенный белок ALK, имеющий указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору, в указанном биологическом образце; и наличие указанного полинуклеотида, кодирующего указанный слитый онкогенный белок ALK, имеющий указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору, является признаком того, что указанный субъект имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK.

37. Способ по любому из пп.32, 33, 35 и 36, отличающийся тем, что указанный низкомолекулярный киназный ингибитор ALK выбран из группы, состоящей из PF-0234166, NVP-TAE684, стауроспорина, 7-гидроксистауроспорина, CEP-14083, CEP-14513, CEP-28122, пиридола 14, пиридола 15, CRL151104A и WZ-5-126.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что указанным низкомолекулярным киназным ингибитором ALK является PF-02341066.

39. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности к PF-02341066, у пациента с раком, ассоциированным с аберрантной активностью ALK, включающий тестирование биологического образца от указанного пациента на наличие мутации резистентности ALK к ингибитору, и приведение указанного биологического образца в контакт с антителом, специфически связывающимся с мутантным полипептидом резистентности ALK, который резистентен

к PF-02341066, где указанный мутантный полипептид резистентности ALK имеет остаток метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1196 в SEQ ID NO: 2; и обнаружение связывания указанного антитела с ALK, имеющей указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору, а наличие указанной ALK, имеющей указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору, является признаком того, что указанный пациент имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности к PF-02341066.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанный мутантный полипептид резистентности ALK включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 24; и

б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 24, где полипептид имеет остаток метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1196 в SEQ ID NO: 2, и отличающийся тем, что полипептид обладает киназной активностью, резистентной к PF-02341066.

41. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанный мутантный полипептид резистентности ALK включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 52; и

б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 52, где полипептид обладает киназной активностью, резистентной к PF-02341066.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что указанный мутантный полипептид резистентности ALK дополнительно включает партнера по слиянию - онкогенный белок ALK, тем самым включая слитый онкогенный белок ALK.

43. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанный мутантный полипептид резистентности ALK включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 84; и

б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 84, где полипептид обладает киназной активностью, резистентной к PF-02341066.

44. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности к PF-02341066, у пациента с раком, ассоциированным с aberrантной активностью ALK, включающий тестирование биологического образца от указанного субъекта на наличие мутации резистентности ALK к ингибитору, где указанный способ включает:

а) приведение указанного биологического образца в контакт с реагентом, включающим по меньшей мере один полинуклеотид, способный специфически обнаруживать или специфически амплифицировать мутантный полинуклеотид резистентности ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, где указанный мутантный полинуклеотид резистентности ALK кодирует мутантный полипептид резистентности ALK, резистентный к PF-02341066, и указанный мутантный полипептид резистентности ALK имеет остаток метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1196 в SEQ ID NO: 2; и

б) обнаружение наличия или отсутствия указанной мутации резистентности ALK к ингибитору в указанном биологическом образце, где наличие указанной мутации резистентности ALK к ингибитору является признаком того, что указанный пациент имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности к PF-02341066.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанный мутантный полинуклеотид резистентности ALK включает полинуклеотид, выбранный из группы, состоящей из:

- а) полинуклеотида, имеющего нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 23, 51 или 83;
- б) полинуклеотида, кодирующего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 24, 52 или 84; и
- в) полинуклеотида, имеющего по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 23, 51 или 83, или полинуклеотида, кодирующего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 24, 52 или 84, где указанный полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной к PF-02341066.

46. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности к PF-02341066, у субъекта, включающий тестирование биологического образца на наличие слитого онкогенного белка ALK, имеющего мутацию резистентности ALK к ингибитору, где указанный способ включает:

- а) приведение указанного биологического образца в контакт с антителом, которое специфически связывается со слитым онкогенным белком ALK, содержащим полипептид, выбранный из группы, состоящей из:
 - i) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 52; и
 - ii) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 52, где полипептид обладает киназной активностью, резистентной к PF-02341066; и
- б) обнаружение связывания указанного антитела с указанным слитым онкогенным белком ALK, имеющим мутацию резистентности ALK; где наличие слитого онкогенного белка ALK, имеющего мутацию резистентности ALK к ингибитору, является признаком того, что указанный субъект имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности к PF-02341066.

47. Способ диагностики рака, резистентного или с возможным развитием резистентности к PF-02341066, у субъекта, включающий тестирование биологического образца от указанного субъекта на наличие полинуклеотида, кодирующего слитый онкогенный белок ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, где указанный способ включает:

- а) приведение указанного биологического образца в контакт с реагентом, включающим по меньшей мере один полинуклеотид, способный специфически обнаруживать или специфически амплифицировать полинуклеотид, кодирующий слитый онкогенный белок ALK, где указанный полинуклеотид, кодирующий слитый онкогенный белок ALK, включает полинуклеотид, выбранный из группы, состоящей из:
 - i) полинуклеотида, имеющего нуклеотидную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 51;
 - ii) полинуклеотида, кодирующего аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 52; и
 - iii) полинуклеотида, имеющего по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 51, или полинуклеотида, кодирующего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 52, где указанный полинуклеотид кодирует полипептид, имеющий остаток метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1123 в SEQ ID NO: 2, и кодирует полипептид, обладающий киназной активностью, резистентной к PF-02341066; и

б) обнаружение наличия или отсутствия указанного полинуклеотида, кодирующего слитый онкогенный белок ALK, имеющий указанную мутацию резистентности ALK к ингибитору, в указанном биологическом образце, где наличие указанного полинуклеотида, кодирующего указанный слитый онкогенный белок ALK, имеющий мутацию резистентности ALK к ингибитору, является признаком того, что указанный субъект имеет рак, резистентный или с возможным развитием резистентности к PF-02341066.

48. Способ по п.46 или 47, отличающийся тем, что указанный слитый онкогенный белок ALK включает партнера по слиянию - онкогенный белок ALK, выбранный из группы, состоящей из нуклеофозмина (NPM), немышечного тропомиозина 3 (TPM3), 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид формилтрансферазы/IMP циклогидролазы (ATIC), тяжелой цепи клатрина (CLTC), TRK-слитого гена (TFG), немышечного тропомиозина 4 (TPM4), миелина (MSN), Ran-связывающего белка 2 (RanBP2), белка, схожего с белком, ассоциированным с микротрубочками у иглокожих 4 (EML4), цистенил-тРНК синтетазы (CARS), члена семейства кинезинов 5B (KIF5B), тяжелой цепи немышечного миозина 9 (MYH9), SEC31 гомолога А (SEC31L1) и белка ring finger 213 (RNF213)/партнера олигомеризации ALK в лимфоме на хромосоме 17 (ALO17).

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанный партнер по слиянию - онкогенный белок имеет аминокислотную последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 97.

50. Способ по любому из пп.32, 33, 36, 44, 45 и 47, отличающийся тем, что обнаружение указанного полинуклеотида включает технику секвенирования нуклеиновой кислоты, способ амплификации нуклеиновой кислоты или технику гибридизации нуклеиновой кислоты.

51. Способ по любому из пп.31, 33, 35, 36 и 39-47, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из крупноклеточной В-клеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), злокачественного гистиоцитоза, воспалительной миофибробластной опухолевой саркомы, плоскоклеточного рака пищевода, рака молочной железы, колоректальной карциномы, немелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака почки и глиобластомы.

52. Способ по любому из пп.31, 33, 35, 36 и 39-47, отличающийся тем, что дополнительно включает выбор терапии для указанного пациента.

53. Способ специфического снижения экспрессии мутанта резистентности ALK, резистентного по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, включающий введение в клетку, экспрессирующую указанный мутант резистентности ALK, выключающего элемента, направленного против гена, кодирующего указанный мутант резистентности ALK, где введение или экспрессия указанного выключающего элемента специфически снижает экспрессию указанного мутанта резистентности ALK, и указанный мутант резистентности ALK является полипептидом по любому из пп.12-20.

54. Способ лечения рака, ассоциированного с aberrантной активностью ALK, являющейся резистентной по меньшей мере к одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, включающий введение эффективного количества выключающего элемента, направленного против гена, кодирующего мутант резистентности ALK, резистентного к указанному по меньшей мере одному низкомолекулярному ингибитору киназы ALK, где введение или экспрессия указанного выключающего элемента снижает экспрессию указанного мутанта резистентности ALK, где указанный мутант резистентности ALK является полипептидом по любому из пп.12-20.

55. Способ лечения рака, ассоциированного с aberrантной активностью ALK,

являющейся резистентной к PF-02341066, включающий введение эффективного количества выключающего элемента, направленного против гена, кодирующего мутант резистентности ALK, резистентного к PF-02341066, где введение или экспрессия указанного выключающего элемента снижает экспрессию указанного мутанта резистентности ALK, и указанный мутант резистентности ALK является полипептидом, включающим аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 24; и
- б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 24, где полипептид имеет остаток метионина в положении, соответствующем положению аминокислотного остатка 1196 в SEQ ID NO: 2, и обладает киназной активностью, резистентной к PF-02341066.

56. Способ по п.55, отличающийся тем, что указанный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 52; и
- б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 52, где полипептид обладает киназной активностью, резистентной к PF-02341066.

57. Способ по п.56, отличающийся тем, что указанный полипептид дополнительно включает партнера по слиянию - онкогенный белок ALK, тем самым включая слитый онкогенный белок ALK.

58. Способ по п.55, отличающийся тем, что указанный полипептид включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из:

- а) аминокислотной последовательности, приведенной в SEQ ID NO: 84; и
- б) аминокислотной последовательности, имеющей по меньшей мере 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 84, где полипептид обладает киназной активностью, резистентной к PF-02341066.

59. Способ по любому из пп.54-58, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из крупноклеточной В-клеточной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы (ALCL), злокачественного гистиоцитоза, воспалительной миофибробластной опухолевой саркомы, плоскоклеточного рака пищевода, рака молочной железы, колоректальной карциномы, немелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака почки и глиобластомы.

60. Способ идентификации агента, способного подавлять киназную активность мутанта резистентности ALK или слитого белка ALK, включающий:

- а) приведение возможного агента в контакт с полипептидом по любому из пп.12-20; и
- б) определение того, ингибирует ли возможный агент киназную активность указанного полипептида.

61. Способ по п.60, отличающийся тем, что указанный полипептид экспрессируется в эукариотической клетке, где указанный полипептид является полипептидом по любому из пп.15-17, где определение того, ингибирует ли указанный агент киназную активность указанного полипептида, включает мониторинг указанной клетки на предмет по меньшей мере одного изменения в клеточной активности, выбранной из группы, состоящей из:

- а) ингибирования клеточного роста;
- б) стимулирования гибели клеток;
- в) ингибирования «безъкорного» роста клеток; и
- г) ингибирования клеточной миграции или инвазии;

где агент, индуцирующий по меньшей мере одно из указанных изменений в клеточной

активности, идентифицируют как ингибитор мутанта резистентности ALK.

62. Способ по п.60, отличающийся тем, что животное, не относящееся к человеку, было изменено для экспрессии указанного полипептида или тем, что эукариотические клетки, экспрессирующие указанный полипептид, были введены в животное, не относящееся к человеку, где указанным полипептидом является полипептид по любому из пп.15-17, где определение того, ингибирует ли указанный агент киназную активность указанного полипептида, включает мониторинг указанного животного, не относящегося к человеку, на предмет опухолевого роста, а уменьшение опухолевого роста является признаком агента, ингибирующего киназную активность указанного полипептида.

63. Способ по п.60, отличающийся тем, что указанный полипептид экспрессируется в эукариотической клетке, где указанный полипептид является изолированным полипептидом по пункту 12 или 18, киназная активность указанного полипептида является активированной, и определение того, ингибирует ли указанный агент киназную активность указанного полипептида, включает мониторинг указанной клетки на предмет по меньшей мере одного изменения в клеточной активности, выбранной из группы, состоящей из:

- а) ингибирования клеточного роста;
- б) стимулирования гибели клеток;
- в) ингибирования «безъядерного» роста клеток; и
- г) ингибирования клеточной миграции или инвазии;

где агент, индуцирующий по меньшей мере одно из указанных изменений в клеточной активности, идентифицируют как ингибитор мутанта резистентности ALK.

64. Способ идентификации агента, способного специфически связываться с полипептидом по любому из пп.12-20, включающий этапы:

- а) приведения возможного агента в контакт с указанным полипептидом по любому из пп.13-21; и
- б) определения того, связывается ли возможный агент специфически с указанным полипептидом.

65. Способ по п.64, отличающийся тем, что указанный полипептид находится в активном или неактивном состоянии.