(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118414439 A
(43)申请公布日 2024.07.30

(21)申请号 202280084084.4
(22)申请日 2022.10.28
(30)优先权数据
63/273,794 2021.10.29 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.06.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/078934 2022.10.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/077104 EN 2023.05.04
(71)申请人 基金会医学公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 杰西卡·K·李
亚历克萨·B·施洛克
梅利卡·哈扎尔-雷西拉姆
杰弗里·R·奥克斯纳德
(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限责任公司 11258
专利代理师 蒋桂梅
(51)Int.Cl.
C12Q 1/6886(2006.01)
C12Q 1/48(2006.01)
C12Q 1/6809(2006.01)
G16B 20/00(2006.01)

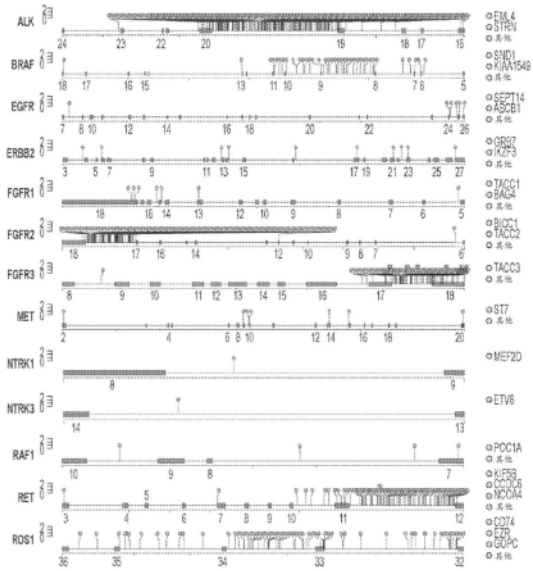
权利要求书36页 说明书287页
序列表（电子公布） 附图15页

(54)发明名称

通过液体活检检测的新型激酶融合

(57)摘要

本文提供了激酶融合核酸分子和多肽、检测癌症中的激酶融合核酸分子和多肽的方法、以及与其相关的治疗方法和用途。激酶融合核酸分子或多肽的检测可用于鉴定可能从具有抗癌疗法的治疗中获益的个体。



CN 118414439 A

1.一种鉴定可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的患有癌症的个体的方法,所述方法包括在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

其中在所述样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽将所述个体鉴定为可能从包括所述抗癌疗法的所述治疗中获益的个体。

2.一种选择用于患有癌症的个体的治疗的方法,所述方法包括在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,

其中在所述样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽将所述个体鉴定为可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的个体。

3.一种鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法,所述方法包括:

(a)在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

(b)至少部分地基于在所述样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽而生成报告,所述报告包括经鉴定用于所述个体的一种或多种治疗选项,其中所述一种或多种治疗选项包括抗癌疗法。

4.一种鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法,所述方法包括:

(a)获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

(b)至少部分地基于所述知识而生成报告,所述报告包括经鉴定用于所述个体的一种

或多种治疗选项,其中所述一种或多种治疗选项包括抗癌疗法。

5.一种选择用于患有癌症的个体的治疗的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

其中响应于所述知识的获取而:(i)将所述个体归类为接受包括抗癌疗法的治疗的候选者;并且/或者(ii)将所述个体鉴定为可能对包括抗癌疗法的治疗作出反应。

6.一种预测患有癌症的个体的存活期的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,

其中响应于所述知识的获取而预测,与癌症不包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的个体的存活期相比,所述个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

7.一种预测患有癌症的、接受包括抗癌疗法的治疗的个体的存活期的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,

其中响应于所述知识的获取而预测,与癌症不表现所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比,所述个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

8.一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,所述方法包括:

(a)获取来自患有癌症的个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

(b)响应于所述知识而向所述个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗。

9.一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,所述方法包括向患有癌症的个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗,其中响应于获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识而施用所述抗癌疗法,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

10.一种监测、评估或筛查患有癌症的个体的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

其中响应于所述知识的获取而预测所述个体已获得对先前施用于所述个体的抗癌疗法的抗性,预测所述个体对抗癌疗法作出反应,并且/或者预测,与癌症不包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比,所述个体预后不良。

11.一种评定个体的癌症中的融合核酸分子或融合多肽的方法,所述方法包括:

(a)在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

(b)提供对所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的评定。

12.一种检测融合核酸分子或融合多肽的方法,所述方法包括在来自患有癌症的个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

13.一种检测个体中是否存在癌症的方法,所述方法包括:

(a)检测来自所述个体的样品中是否存在癌症;以及

(b)在来自所述个体的样品中检测是否存在融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

14.根据权利要求13所述的方法,其包括检测来自所述个体的样品中所述癌症的存在。

15.根据权利要求13所述的方法,其包括检测来自所述个体的样品中所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的存在。

16.一种用于监测个体中癌症的进展或复发的方法,所述方法包括:

(a)在于第一时间点从所述个体获得的第一样品中检测是否存在融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;

(b)在于所述第一时间点之后的第二时间点从所述个体获得的第二样品中检测是否存在融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;以及

(c)至少部分地基于所述第一样品和/或所述第二样品中是否存在所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽而提供对所述个体的癌症进展或癌症复发的评定;

其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述第一样品和/或所述第二样品中所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的存在将所述个体鉴定为具有增加的癌症进展或癌症复发的风险。

18.根据权利要求16所述的方法,其进一步包括至少部分地基于在所述第一样品和/或所述第二样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的存在而选择治疗、施用治疗、调整治疗、调整治疗的剂量或对所述个体应用治疗,其中所述治疗包括抗癌疗法。

19.一种检测融合核酸分子的方法,所述方法包括:

(a)提供从来自患有癌症的个体的样品中获得的多个核酸分子,其中所述多个核酸分子包括与融合核酸分子相对应的核酸分子,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

(b)任选地,将一个或多个衔接子连接到来自所述多个核酸分子的一个或多个核酸分子上;

(c)任选地,对来自所述多个核酸分子的一个或多个经连接的核酸分子进行扩增;

(d)任选地,从所扩增的核酸分子中捕获经扩增的核酸分子;

(e)通过测序仪对所捕获的核酸分子进行测序以获得代表所捕获的核酸分子的多个序列读段,其中所述多个序列读段中的一个或多个与所述融合核酸分子相对应;

(f)分析所述多个序列读段;以及

(g)基于分析,检测所述样品中是否存在所述融合核酸分子。

20.根据权利要求19所述的方法,其进一步包括在一个或多个处理器处接收针对所述多个序列读段的序列读段数据。

21.根据权利要求20所述的方法,其中分析所述多个序列读段包括使用所述一个或多个处理器来鉴定是否存在与所述融合核酸分子相对应的序列读段。

22.根据权利要求19所述的方法,其中所述经扩增的核酸分子是通过与一个或多个诱饵分子杂交而捕获的。

23.一种检测融合核酸分子的方法,所述方法包括:

(a)提供来自患有癌症的个体的样品,其中所述样品包含多个核酸分子;

(b)从所述样品中的所述多个核酸分子中制备核酸测序文库;

(c)扩增所述文库;

(d)选择性地富集包含与所述文库中的融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子,以产生富集样品,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

(e)对所述富集样品进行测序,从而产生多个序列读段;

(f)分析所述多个序列读段是否存在所述融合核酸分子;

(g)基于分析步骤,检测来自所述个体的样品中是否存在所述融合核酸分子。

24.根据权利要求19所述的方法,其中所述多个核酸分子包含癌症核酸分子和非癌症核酸分子的混合物。

25.根据权利要求24所述的方法,其中所述癌症核酸分子来源于异质组织活检样品的肿瘤部分,并且所述非癌症核酸分子来源于所述异质组织活检样品的正常部分。

26.根据权利要求24所述的方法,其中所述样品包含液体活检样品,并且其中所述癌症核酸分子来源于所述液体活检样品的循环肿瘤DNA(ctDNA)部分,并且所述非癌症核酸分子来源于所述液体活检样品的非肿瘤和/或无细胞DNA(cfDNA)部分。

27.根据权利要求19所述的方法,其中所述一个或多个衔接子包含扩增引物、流动池衔接子序列、底物衔接子序列或样品索引序列。

28.根据权利要求23所述的方法,其中选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与所述文库组合,从而使所述一个或多个诱饵分子与包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离所述核酸杂合体以产生所述富集样品。

29.根据权利要求19所述的方法,其中所述经捕获的核酸分子是通过与一个或多个诱

饵分子杂交而从所述经扩增的核酸分子中捕获的。

30.根据权利要求19所述的方法,其中扩增包括执行聚合酶链式反应(PCR)扩增技术、非PCR扩增技术或等温扩增技术。

31.根据权利要求19所述的方法,其中测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。

32.根据权利要求31所述的方法,其中所述测序包括大规模平行测序技术,并且所述大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

33.根据权利要求19所述的方法,其中所述测序仪包括下一代测序仪。

34.根据权利要求19所述的方法,其进一步包括至少部分地基于检测是否存在所述融合核酸分子而生成所述个体的基因组谱。

35.根据权利要求34所述的方法,其中针对所述个体的所述基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。

36.根据权利要求34所述的方法,其中针对所述个体的所述基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。

37.根据权利要求34所述的方法,其进一步包括基于所生成的基因组谱而选择治疗、施用治疗或对所述个体应用治疗,其中所述治疗包括抗癌疗法。

38.根据权利要求19所述的方法,其进一步包括生成指示所述样品中是否存在所述融合核酸分子的报告。

39.根据权利要求21所述的方法,其进一步包括由所述一个或多个处理器生成指示所述样品中是否存在所述融合核酸分子的报告。

40.根据权利要求38所述的方法,其进一步包括将所述报告传输给医疗保健提供者。

41.根据权利要求40所述的方法,其中所述报告经由计算机网络或对等连接传输。

42.一种鉴定用于有此需要的个体的癌症的候选治疗的方法,所述方法包括对从所述个体获得的样品进行DNA测序以确定一组基因的测序突变谱,所述一组基因包括ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1或其任意组合中的一者或多者,其中所述测序突变谱鉴定是否存在融合核酸分子,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

43.根据权利要求42所述的方法,其中所述候选治疗包括抗癌疗法。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述样品中所述融合核酸分子的存在将所述个体鉴定为可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的个体。

45.根据权利要求43所述的方法,其中所述样品中所述融合核酸分子的存在预测,与癌症不包含所述融合核酸分子的个体的存活期相比,所述个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

46.根据权利要求42所述的方法,其中所述测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、

全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述测序包括大规模平行测序技术,并且所述大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

48.根据权利要求42所述的方法,其中所述测序突变谱鉴定是否存在所述融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段。

49.一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,所述方法包括:

(a)在来自患有癌症的个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

(i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

(ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

(b)向所述个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗。

50.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

51.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。

52.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为实体瘤。

53.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为血液系统恶性肿瘤。

54.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为B细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜

癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。

55.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮(移行细胞)癌、非特指型(NOS)乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。

56.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表4中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

57.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,所述癌症为与表5中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且所述融合核酸分子包含与表5中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

58.根据权利要求1所述的方法,其中:

(i)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;并且

(ii)所述融合核酸分子包含与表6中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

59.根据权利要求1所述的方法,其中由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽是致癌的。

60.根据权利要求1所述的方法,其中由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

61.根据权利要求1所述的方法,其中所述抗癌疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、

核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的癌症治疗、正在临床试验中测试的癌症治疗、靶向疗法、正在临床试验中测试的包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的癌症治疗,或其任意组合。

62.根据权利要求1所述的方法,其中所述抗癌疗法为激酶抑制剂。

63.根据权利要求62所述的方法,其中所述激酶抑制剂为多激酶抑制剂或ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、RAF1-、NTRK1-、RET-或ROS1-特异性抑制剂。

64.根据权利要求61所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

65.根据权利要求61所述的方法,其中所述核酸抑制所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

66.根据权利要求61所述的方法,其中所述核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

67.根据权利要求1所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失(indel)、拷贝数改变或基因组重排的知识或检测所述一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失、拷贝数改变或基因组重排。

68.根据权利要求1所述的方法,其中所述个体已经接受过先前的抗癌治疗或正在接受抗癌治疗。

69.根据权利要求68所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对所述抗癌治疗的抗性。

70.根据权利要求68所述的方法,其中所述抗癌治疗为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、正在临床试验中测试的癌症治疗、免疫疗法、化学疗法、靶向疗法,或其任意组合。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

72.根据权利要求70所述的方法,其中所述核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

73.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ALK融合核酸分子。

74.根据权利要求73所述的方法,其中所述ALK融合核酸分子编码ALK融合多肽。

75.根据权利要求74所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽包含ALK激酶结构域,或ALK激酶结构域的具有ALK激酶活性的片段。

76.根据权利要求74所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽具有ALK激酶活性,任选地其中所述ALK激酶活性是组成性的。

77.根据权利要求74所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽是致癌的。

78.根据权利要求74所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

79.根据权利要求73所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、导致经编码的EGFR多肽中的L858R、R748K、T790M、C797S和/或D761N氨基酸取代的突变、EGFR基因扩增,或其任意组合;

(b)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变为导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的突变;

(c)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变为导致经编码的NRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的突变;

(d)MET基因中的突变;任选地其中所述突变为MET基因扩增、导致经编码的MET多肽中的D1228H氨基酸取代的突变,或两者;

(e)NF1基因中的突变;任选地其中所述突变为NF1截短;

(f)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V和/或A146P氨基酸取代;

(g)MAP2K1基因中的突变;任选地其中所述突变为导致经编码的MAP2K1多肽中的I103_K104del突变的突变;

(h)ALK突变;任选地其中所述ALK突变为ALK抗性突变,并且任选地其中所述ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的G1269A、G1202R、I1171S、I1171T、L1196M、T1151M、S1206Y、I1171N、D1203N、F1174C、L1152R、F1174L、L1198F、C1156Y、T1151_L1152insT、V1180L、G1202L和/或S1206A氨基酸取代,或其任意组合;或

(a)-(h)的任意组合。

80.根据权利要求73所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在,任选地其中所述突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R氨基酸取代;其中所述ALK融合核酸分子为表2或6中所列的ALK-PLEKHA7融合核酸分子。

81.根据权利要求80所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。

82.根据权利要求80所述的方法,其中所述个体先前用厄洛替尼、阿法替尼和/或奥希替尼治疗过癌症。

83.根据权利要求82所述的方法,其中所述个体对厄洛替尼治疗表现出部分应答;并且/或者其中所述个体对奥希替尼治疗表现出部分应答。

84.根据权利要求73所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

85.根据权利要求73所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希

替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

86.根据权利要求73所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对NF1靶向抗癌疗法的抗性。

87.根据权利要求73所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)ALK抗性突变;任选地其中所述ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L、I1171N、L1196M、D1203N或I1171T氨基酸取代,或其任意组合;和/或

(b)KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V氨基酸取代;

其中所述ALK融合核酸分子为表2或6中所列的ALK-HIP1融合核酸分子。

88.根据权利要求87所述的方法,其中所述样品包含一个或多个ALK基因突变,所述突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L和I1171N氨基酸取代;或经编码的ALK多肽中的D1203N和I1171T氨基酸取代。

89.根据权利要求88所述的方法,其中所述样品包含KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V氨基酸取代。

90.根据权利要求87所述的方法,其中所述癌症为原发灶不明上皮癌。

91.根据权利要求73所述的方法,其中所述抗癌疗法为ALK靶向疗法。

92.根据权利要求91所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ALK靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗,或其任意组合。

93.根据权利要求91所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为激酶抑制剂。

94.根据权利要求91所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

95.根据权利要求93所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为多激酶抑制剂或ALK特异性抑制剂。

96.根据权利要求93所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制ALK多肽的激酶活性。

97.根据权利要求91所述的方法,其中所述ALK靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、劳拉替尼、布加替尼、恩沙替尼(X-396)、瑞普替尼(TPX-005)、恩曲替尼(RXDX-101)、AZD3463、CEP-37440、贝扎替尼(TSR-011)、ASP3026、KRCA-0008、TQ-B3139、TPX-0131、TAE684(NVP-TAE684)、CT-707、WX-0593、奥卡替尼、SIM1803-1A、PLB1003、SAF-189s、PF03446962、TQ-B3101、APG-2449、X-376、CEP-28122和GSK1838705A。

98.根据权利要求92所述的方法,其中所述核酸抑制所述ALK融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

99.根据权利要求92所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

100.根据权利要求92所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树

突状细胞(DC)的疗法。

101.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的BRAF融合核酸分子。

102.根据权利要求101所述的方法,其中所述BRAF融合核酸分子编码BRAF融合多肽。

103.根据权利要求102所述的方法,其中经编码的BRAF融合多肽包含BRAF激酶结构域,或BRAF激酶结构域的具有BRAF激酶活性的片段。

104.根据权利要求102所述的方法,其中经编码的BRAF融合多肽具有BRAF激酶活性,任选地其中所述BRAF激酶活性是组成性的。

105.根据权利要求102所述的方法,其中经编码的BRAF融合多肽是致癌的。

106.根据权利要求102所述的方法,其中经编码的BRAF融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

107.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR基因扩增,和/或导致经编码的EGFR多肽中的V441G、S492R和/或G465E/R氨基酸取代的突变;

(b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12F、G12V、G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代;

(c)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的G13D和/或Q61K/L氨基酸取代;

(d)MET基因中的突变,任选地其中所述突变为MET基因扩增;

(e)MAP2K1基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的Q58del或E102_I103del突变和/或I111T或K57T氨基酸取代;

(f)MAP2K2基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K2多肽中的F57V氨基酸取代;

(g)NF1基因中的突变,任选地其中所述突变为F945fs*9突变;

(h)BRAF基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;和/或

(i)HRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代。

108.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

EGFR基因扩增;以及

野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中G12F和/或Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;

其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-SND1融合核酸分子。

109.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465E/R氨基酸取代;

野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代的KRAS基因突变;

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的G13D和/或Q61K氨基酸取代;以及

MET基因扩增,

其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-ZC3HAV1融合核酸分子。

110.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R氨基酸取代;

野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V和/或Q61H氨基酸取代;

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K/L氨基酸取代;

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的Q58del突变和/或I111T氨基酸取代;

MAP2K2基因中的突变,其导致经编码的MAP2K2多肽中的F57V氨基酸取代;以及

NF1基因中的F945fs*9突变,

其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-MKRN1融合核酸分子。

111.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G13D氨基酸取代;

其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-DENND2A融合核酸分子。

112.根据权利要求111所述的方法,其中所述癌症先前用亚叶酸、氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(FOLFOX);5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI);和/或瑞戈非尼治疗过。

113.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

野生型KRAS基因;以及

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代;

其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-TRIM24融合核酸分子。

114.根据权利要求108所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

115.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

野生型KRAS基因;

HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

其中所述BRAF融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的BRAF-GOLGA3融合核酸分子。

116.根据权利要求115所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

117.根据权利要求115所述的方法,其中所述癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替

康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。

118.根据权利要求101所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-AKAP9融合核酸分子。

119.根据权利要求118所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

120.根据权利要求118所述的方法,其中所述癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

121.根据权利要求101所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

122.根据权利要求101所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

123.根据权利要求101所述的方法,其中所述抗癌疗法为BRAF靶向疗法。

124.根据权利要求123所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对BRAF重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的BRAF靶向疗法、正在临床试验中测试的针对BRAF重排癌症的治疗,或其任意组合。

125.根据权利要求123所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为激酶抑制剂。

126.根据权利要求123所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。

127.根据权利要求123所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为多激酶抑制剂或BRAF特异性抑制剂。

128.根据权利要求125所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制BRAF多肽的激酶活性。

129.根据权利要求123所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼、PLX4720、PLX-3603、达拉非尼(GSK2118436)、康奈非尼(LGX818)、GDC-0879、RAF265、XL281、ARQ736、BAY73-4506、维莫非尼、考比替尼、比美替尼、瑞戈非尼、司美替尼、曲美替尼或BAY 43-9006。

130.根据权利要求124所述的方法,其中所述核酸抑制所述BRAF融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

131.根据权利要求124所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

132.根据权利要求124所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、

基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

133.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的EGFR融合核酸分子。

134.根据权利要求133所述的方法,其中所述EGFR融合核酸分子编码EGFR融合多肽。

135.根据权利要求134所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽包含EGFR激酶结构域,或EGFR激酶结构域的具有EGFR激酶活性的片段。

136.根据权利要求134所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽具有EGFR激酶活性,任选地其中所述EGFR激酶活性是组成性的。

137.根据权利要求134所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽是致癌的。

138.根据权利要求134所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

139.根据权利要求133所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12A和/或Q61H氨基酸取代;

(b)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的G12D氨基酸取代;和/或

(c)MAP2K1基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变。

140.根据权利要求133所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12A和/或Q61H氨基酸取代;

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的G12D氨基酸取代;和/或

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变,

其中所述融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的EGFR-PDE7A融合核酸分子。

141.根据权利要求133所述的方法,其中所述抗癌疗法为EGFR靶向疗法。

142.根据权利要求141所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对EGFR重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的EGFR靶向疗法、正在临床试验中测试的针对EGFR重排癌症的治疗,或其任意组合。

143.根据权利要求141所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为激酶抑制剂。

144.根据权利要求141所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

145.根据权利要求141所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为多激酶抑制剂或EGFR特异性抑制剂。

146.根据权利要求143所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制EGFR多肽的激酶活性。

147.根据权利要求141所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法包括以下中的一者或多者:

西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗或厄洛替尼。

148.根据权利要求142所述的方法,其中所述核酸抑制所述EGFR融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

149.根据权利要求142所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

150.根据权利要求142所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

151.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ERBB2融合核酸分子。

152.根据权利要求151所述的方法,其中所述ERBB2融合核酸分子编码ERBB2融合多肽。

153.根据权利要求152所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽包含ERBB2激酶结构域,或ERBB2激酶结构域的具有ERBB2激酶活性的片段。

154.根据权利要求152所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽具有ERBB2激酶活性,任选地其中所述ERBB2激酶活性是组成性的。

155.根据权利要求152所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽是致癌的。

156.根据权利要求152所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

157.根据权利要求151所述的方法,其中所述抗癌疗法为ERBB2靶向疗法。

158.根据权利要求157所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ERBB2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ERBB2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ERBB2重排癌症的治疗,或其任意组合。

159.根据权利要求157所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为激酶抑制剂。

160.根据权利要求157所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

161.根据权利要求157所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为多激酶抑制剂或ERBB2特异性抑制剂。

162.根据权利要求159所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制ERBB2多肽的激酶活性。

163.根据权利要求157所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法包括以下中的一者或多者:阿法替尼、TAK-285、来那替尼、达克替尼、BMS-690514、BMS-599626、培利替尼、CP-724714、拉帕替尼、TAK-165、ARRY-380、AZD8931、AV-203、AMG-888、MM-111、MM-121、MM-141、LJM716、REGN1400、MEHD7945A、RG7116、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦新(T-DM1)、帕妥珠单抗或APC 8024。

164.根据权利要求158所述的方法,其中所述核酸抑制所述ERBB2融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

165.根据权利要求158所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

166.根据权利要求158所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

167.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR1融合核酸分子。

168.根据权利要求167所述的方法,其中所述FGFR1融合核酸分子编码FGFR1融合多肽。

169.根据权利要求168所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽包含FGFR1激酶结构域,或FGFR1激酶结构域的具有FGFR1激酶活性的片段。

170.根据权利要求168所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽具有FGFR1激酶活性,任选地其中所述FGFR1激酶活性是组成性的。

171.根据权利要求168所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽是致癌的。

172.根据权利要求168所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

173.根据权利要求167所述的方法,其中所述抗癌疗法为FGFR1靶向疗法。

174.根据权利要求173所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR1重排癌症的治疗,或其任意组合。

175.根据权利要求173所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为激酶抑制剂。

176.根据权利要求173所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

177.根据权利要求173所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为多激酶抑制剂或FGFR1特异性抑制剂。

178.根据权利要求175所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制FGFR1多肽的激酶活性。

179.根据权利要求173所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼(JNJ-42756493)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、帕唑帕尼、瑞戈非尼或PKC412。

180.根据权利要求174所述的方法,其中所述核酸抑制所述FGFR1融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

181.根据权利要求174所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

182.根据权利要求174所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树

突状细胞(DC)的疗法。

183.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR2融合核酸分子。

184.根据权利要求183所述的方法,其中所述FGFR2融合核酸分子编码FGFR2融合多肽。

185.根据权利要求184所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽包含FGFR2激酶结构域,或FGFR2激酶结构域的具有FGFR2激酶活性的片段。

186.根据权利要求184所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽具有FGFR2激酶活性,任选地其中所述FGFR2激酶活性是组成性的。

187.根据权利要求184所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽是致癌的。

188.根据权利要求184所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

189.根据权利要求183所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取EGFR基因突变的知识或检测EGFR基因突变的存在;任选地其中所述EGFR基因突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R、L833V和/或T790M氨基酸取代。

190.根据权利要求189所述的方法,其中所述个体先前已经用厄洛替尼治疗过癌症。

191.根据权利要求183所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

192.根据权利要求183所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或经编码的融合多肽赋予对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

193.根据权利要求183所述的方法,其中所述抗癌疗法为FGFR2靶向疗法。

194.根据权利要求193所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR2重排癌症的治疗,或其任意组合。

195.根据权利要求193所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为激酶抑制剂。

196.根据权利要求193所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

197.根据权利要求193所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为多激酶抑制剂或FGFR2特异性抑制剂。

198.根据权利要求195所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制FGFR2多肽的激酶活性。

199.根据权利要求193所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼、ASP5878、TAS-120、PRN1371、芒柄花黄素、RO4383596、Ki23057、SU5402、RLY-4008、帕唑

帕尼、瑞戈非尼或PKC412。

200.根据权利要求194所述的方法,其中所述核酸抑制所述FGFR2融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

201.根据权利要求194所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

202.根据权利要求194所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

203.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR3融合核酸分子。

204.根据权利要求203所述的方法,其中所述FGFR3融合核酸分子编码FGFR3融合多肽。

205.根据权利要求204所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽包含FGFR3激酶结构域,或FGFR3激酶结构域的具有FGFR3激酶活性的片段。

206.根据权利要求204所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽具有FGFR3激酶活性,任选地其中所述FGFR3激酶活性是组成性的。

207.根据权利要求204所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽是致癌的。

208.根据权利要求204所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

209.根据权利要求203所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M、C797G、V441G、G465R、E709K或L858R氨基酸取代的突变,或其任意组合;

(b)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

(c)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代;

(d)ESR1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代;

(e)AKT1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代;或

(a)-(e)的任意组合。

210.根据权利要求203所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的S492R、V441G、G465R、E709K或L858R氨基酸取代的突变,或其任意组合;

(b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多

肽中的G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代;

(c)ESR1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代;

(d)AKT1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代;

(e)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

(f)HRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

(g)MAP2K1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;

(h)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代;或

(a)-(h)的任意组合;

其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。

211.根据权利要求210所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌、非小细胞肺癌或乳腺癌。

212.根据权利要求210所述的方法,其中所述样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失。

213.根据权利要求210所述的方法,其中所述样品包含EGFR基因突变,其导致经编码的EGFR多肽中的L858R和/或E709K氨基酸取代。

214.根据权利要求210所述的方法,其中所述个体先前用阿法替尼和/或西妥昔单抗治疗过癌症。

215.根据权利要求214所述的方法,其中所述个体在用阿法替尼和西妥昔单抗治疗期间或之后病情稳定。

216.根据权利要求203所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

野生型KRAS基因;

HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。

217.根据权利要求216所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

218.根据权利要求216所述的方法,其中所述癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。

219.根据权利要求203所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下

各项的知识或检测以下各项的存在：

KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代；

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。

220.根据权利要求219所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

221.根据权利要求219所述的方法,其中所述癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

222.根据权利要求211所述的方法,其中所述样品包含EGFR基因扩增、导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变,并且其中所述癌症为结直肠癌。

223.根据权利要求211所述的方法,其中所述样品包含EGFR基因扩增、导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及野生型KRAS基因,并且其中所述癌症为结直肠癌。

224.根据权利要求222所述的方法,其中所述个体先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过癌症。

225.根据权利要求222所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取SNRNP70-MET基因融合的知识或检测SNRNP70-MET基因融合的存在。

226.根据权利要求211所述的方法,其中所述样品包含导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代的ESR1基因突变,以及导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代的AKT1基因突变,并且其中所述癌症为乳腺癌。

227.根据权利要求226所述的方法,其中所述癌症为雌激素受体阳性(ER+)和/或孕激素受体阳性(PR+)。

228.根据权利要求226所述的方法,其中所述癌症先前用依维莫司、地诺单抗和/或氟维司群治疗过。

229.根据权利要求203所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对激素抗癌疗法的抗性。

230.根据权利要求203所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在

(a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或C797G氨基酸取代的突变,或其任意组合;

(b)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;或

(a)和(b)两者;

其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-ADD1融合核酸分子。

231.根据权利要求230所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。

232.根据权利要求231所述的方法,其中所述样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失、导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或C797G氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的BRAF基因突变。

233.根据权利要求232所述的方法,其中所述个体先前用奥希替尼治疗过癌症。

234.根据权利要求233所述的方法,其中所述个体在用奥希替尼治疗期间或之后病情稳定。

235.根据权利要求203所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

236.根据权利要求203所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

237.根据权利要求203所述的方法,其中所述抗癌疗法为FGFR3靶向疗法。

238.根据权利要求237所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR3重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR3靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR3重排癌症的治疗,或其任意组合。

239.根据权利要求237所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为激酶抑制剂。

240.根据权利要求237所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

241.根据权利要求237所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为多激酶抑制剂或FGFR3特异性抑制剂。

242.根据权利要求239所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制FGFR3多肽的激酶活性。

243.根据权利要求237所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼、ASP5878、TAS-120、PRN1371、PKC412、沃凡妥单抗(B-70)、帕唑帕尼或MFGR1877S。

244.根据权利要求238所述的方法,其中所述核酸抑制所述FGFR3融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

245.根据权利要求238所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

246.根据权利要求238所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

247.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的MET融合核酸分子。

248.根据权利要求247所述的方法,其中所述MET融合核酸分子编码MET融合多肽。

249.根据权利要求248所述的方法,其中经编码的MET融合多肽包含MET激酶结构域,或

MET激酶结构域的具有MET激酶活性的片段。

250.根据权利要求248所述的方法,其中经编码的MET融合多肽具有MET激酶活性,任选地其中所述MET激酶活性是组成性的。

251.根据权利要求248所述的方法,其中经编码的MET融合多肽是致癌的。

252.根据权利要求248所述的方法,其中经编码的MET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

253.根据权利要求247所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的突变,或其任意组合;和/或

(b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代。

254.根据权利要求247所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

EGFR基因扩增;导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变;以及

野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;

其中所述MET融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的MET-SNRNP70融合核酸分子。

255.根据权利要求254所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取FGFR3-TACC3基因融合的知识或检测FGFR3-TACC3基因融合的存在。

256.根据权利要求254所述的方法,其中所述个体先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过癌症。

257.根据权利要求247所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因扩增、和野生型KRAS基因、或导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;其中所述MET融合核酸分子为表2或6中所列的MET-CAPZA2融合核酸分子。

258.根据权利要求254所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

259.根据权利要求247所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

260.根据权利要求247所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

261.根据权利要求247所述的方法,其中所述抗癌疗法为MET靶向疗法。

262.根据权利要求261所述的方法,其中所述MET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白

水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对MET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的MET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对MET重排癌症的治疗,或其任意组合。

263.根据权利要求261所述的方法,其中所述MET靶向疗法为激酶抑制剂。

264.根据权利要求261所述的方法,其中所述MET靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

265.根据权利要求261所述的方法,其中所述MET靶向疗法为多激酶抑制剂或MET特异性抑制剂。

266.根据权利要求263所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制MET多肽的激酶活性。

267.根据权利要求261所述的方法,其中所述MET靶向疗法包括PHA-665752、克唑替尼、卡博替尼或卡马替尼(INC280)。

268.根据权利要求262所述的方法,其中所述核酸抑制所述MET融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

269.根据权利要求262所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

270.根据权利要求262所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

271.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的RAF1融合核酸分子。

272.根据权利要求271所述的方法,其中所述RAF1融合核酸分子编码RAF1融合多肽。

273.根据权利要求272所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽包含RAF1激酶结构域,或RAF1激酶结构域的具有RAF1激酶活性的片段。

274.根据权利要求272所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽具有RAF1激酶活性,任选地其中所述RAF1激酶活性是组成性的。

275.根据权利要求272所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽是致癌的。

276.根据权利要求272所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

277.根据权利要求271所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)BRAF基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

(b)EGFR基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

(c)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;

(d)HRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

(e)MAP2K1基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;和/或

(f)NRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代。

278.根据权利要求277所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

野生型KRAS基因;

HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

其中所述RAF1融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的RAF1-SYN2融合核酸分子。

279.根据权利要求278所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

280.根据权利要求278所述的方法,其中所述癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。

281.根据权利要求277所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;

MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及

NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

其中所述RAF1融合核酸分子为表2或6中所列的RAF1-TRAK1融合核酸分子。

282.根据权利要求281所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

283.根据权利要求281所述的方法,其中所述癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

284.根据权利要求271所述的方法,其中所述抗癌疗法为RAF1靶向疗法。

285.根据权利要求284所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RAF1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RAF1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RAF1重排癌症的治疗,或其任意组合。

286.根据权利要求284所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为激酶抑制剂。

287.根据权利要求284所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。

288.根据权利要求284所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为多激酶抑制剂或RAF1特异性抑制剂。

289.根据权利要求286所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制RAF1多肽的激酶活性。

290.根据权利要求284所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼(BAY49-9006)、比美替尼、考比替尼、瑞戈非尼、曲美替尼或RAF265。

291.根据权利要求285所述的方法,其中所述核酸抑制所述RAF1融合核酸分子或由所

述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

292.根据权利要求285所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

293.根据权利要求285所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

294.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的RET融合核酸分子。

295.根据权利要求294所述的方法,其中所述RET融合核酸分子编码RET融合多肽。

296.根据权利要求295所述的方法,其中经编码的RET融合多肽包含RET激酶结构域,或RET激酶结构域的具有RET激酶活性的片段。

297.根据权利要求295所述的方法,其中经编码的RET融合多肽具有RET激酶活性,任选地其中所述RET激酶活性是组成性的。

298.根据权利要求295所述的方法,其中经编码的RET融合多肽是致癌的。

299.根据权利要求295所述的方法,其中经编码的RET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

300.根据权利要求294所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

(a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M氨基酸取代的突变,或两者;

(b)PIK3CA基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代;

(c)KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代;

(d)ESR1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代;

(e)PTEN基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代;或

(a)-(e)的任意组合。

301.根据权利要求294所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取EGFR外显子19或其部分的缺失的知识或检测EGFR外显子19或其部分的缺失的存在;其中所述RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-ERC1融合核酸分子。

302.根据权利要求294所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR外显子19或其部分的缺失、以及导致经编码的EGFR多肽中的T790M氨基酸取代的EGFR基因突变;其中所述RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-NCOA4融合核酸分子。

303.根据权利要求302所述的方法,其中所述个体先前用奥希替尼治疗过。

304.根据权利要求294所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子

编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

305.根据权利要求294所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

306.根据权利要求294所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代的PIK3CA基因突变、导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代的ESR1基因突变、导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代的KRAS基因突变、以及导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代的PTEN基因突变;其中所述RET融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的RET-BAIAP2L1融合核酸分子。

307.根据权利要求306所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌。

308.根据权利要求294所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对PI3K靶向疗法的抗性。

309.根据权利要求294所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或L858R氨基酸取代的EGFR基因突变的知识或检测所述EGFR基因突变的存在;其中所述RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-CCDC6融合核酸分子。

310.根据权利要求294所述的方法,其中所述抗癌疗法为RET靶向疗法。

311.根据权利要求310所述的方法,其中所述RET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RET重排癌症的治疗,或其任意组合。

312.根据权利要求310所述的方法,其中所述RET靶向疗法为激酶抑制剂。

313.根据权利要求310所述的方法,其中所述RET靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

314.根据权利要求310所述的方法,其中所述RET靶向疗法为多激酶抑制剂或RET特异性抑制剂。

315.根据权利要求312所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制RET多肽的激酶活性。

316.根据权利要求310所述的方法,其中所述RET靶向疗法包括以下中的一者或多者:赛普替尼、普拉替尼、阿来替尼、卡博替尼、乐伐替尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼或凡德他尼。

317.根据权利要求311所述的方法,其中所述核酸抑制所述RET融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

318.根据权利要求311所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

319.根据权利要求311所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细

胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

320.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ROS1融合核酸分子。

321.根据权利要求320所述的方法,其中所述ROS1融合核酸分子编码ROS1融合多肽。

322.根据权利要求321所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽包含ROS1激酶结构域,或ROS1激酶结构域的具有ROS1激酶活性的片段。

323.根据权利要求321所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽具有ROS1激酶活性,任选地其中所述ROS1激酶活性是组成性的。

324.根据权利要求321所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽是致癌的。

325.根据权利要求321所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

326.根据权利要求320所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取PIK3CA基因突变的知识或检测PIK3CA基因突变的存在;任选地其中所述突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E545K氨基酸取代。

327.根据权利要求326所述的方法,其中所述ROS1融合核酸分子为表2或6中所列的ROS1-GOPC融合核酸分子,并且其中所述样品包含导致经编码的PIK3CA多肽中的E545K氨基酸取代的PIK3CA基因突变。

328.根据权利要求320所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对PI3K靶向疗法的抗性。

329.根据权利要求320所述的方法,其中所述抗癌疗法为ROS1靶向疗法。

330.根据权利要求329所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ROS1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ROS1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ROS1重排癌症的治疗,或其任意组合。

331.根据权利要求329所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为激酶抑制剂。

332.根据权利要求329所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

333.根据权利要求329所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为多激酶抑制剂或ROS1特异性抑制剂。

334.根据权利要求331所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制ROS1多肽的激酶活性。

335.根据权利要求329所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、劳拉替尼、TQ-B3139、瑞普替尼(TPX-0005)、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼或恩曲替尼。

336.根据权利要求330所述的方法,其中所述核酸抑制所述ROS1融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

337.根据权利要求330所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

338.根据权利要求330所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细

胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

339.根据权利要求1所述的方法,其中所述融合核酸分子为表2和6中任一项中所列的NTRK1融合核酸分子。

340.根据权利要求339所述的方法,其中所述NTRK1融合核酸分子编码NTRK1融合多肽。

341.根据权利要求340所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多肽包含NTRK1激酶结构域,或NTRK1激酶结构域的具有NTRK1激酶活性的片段。

342.根据权利要求340所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多肽具有NTRK1激酶活性,任选地其中所述NTRK1激酶活性是组成性的。

343.根据权利要求340所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多肽是致癌的。

344.根据权利要求340所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

345.根据权利要求339所述的方法,其中所述抗癌疗法为NTRK1靶向疗法。

346.根据权利要求345所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对NTRK1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的NTRK1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对NTRK1重排癌症的治疗,或其任意组合。

347.根据权利要求345所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为激酶抑制剂。

348.根据权利要求345所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

349.根据权利要求345所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为多激酶抑制剂或NTRK1特异性抑制剂。

350.根据权利要求347所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制NTRK1多肽的激酶活性。

351.根据权利要求345所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法包括以下中的一者或多者:奥曲替尼(DCC-2701)、AG 879(Tyrphostin AG 879)、抗TrK抗体、ARRY 954、AR523、AZ-23、AZ623、苯并三唑、CEP-2563、达鲁舍替(PHA-739358)、恩曲替尼、DS-6051、GNF 5837、GW 441756、茚并吡咯并咔唑12a、异噻唑5n、拉罗替尼、来他替尼(CEP-701)、赛利替尼(LOXO-195)、大环化合物、ONO-5390556、羟吲哚3、培加曲替尼(SNA-120)、PHA-848125、PLX7486、吡唑衍生物、吡唑并[1;5a]嘧啶、吡啶并咔唑、吡啶并喹唑啉基、吡啶并三唑、吡咯烷基硫脲、吡咯烷基脲、吡咯并[2;3-d]嘧啶、喹唑啉基、瑞普替尼(TPX-0005)、Ro 08-2750、经取代的吡唑并[1;5a]嘧啶、司曲替尼(MGCD516)、SNA-125、他维勒胺、噻唑20h、F17752、卡博替尼(XL184)、梅沙替尼(LY2801653)、贝扎替尼(TSR-011)、多韦替尼、ONO-7579或VMD-928。

352.根据权利要求346所述的方法,其中所述核酸抑制所述NTRK1融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

353.根据权利要求346所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

354.根据权利要求346所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

355.根据权利要求1所述的方法,其中所述治疗或所述一种或多种治疗选项进一步包括额外的抗癌疗法。

356.根据权利要求355所述的方法,其中所述额外的抗癌疗法包括以下中的一者或多者:小分子抑制剂、化疗剂、癌症免疫疗法、抗体、细胞疗法、核酸、手术、放射疗法、抗血管生成疗法、抗DNA修复疗法、抗炎疗法、抗肿瘤剂、生长抑制剂、细胞毒性剂、疫苗、小分子激动剂、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC),或其任意组合。

357.根据权利要求356所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

358.根据权利要求356所述的方法,其中所述核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

359.根据权利要求1所述的方法,其进一步包括从所述个体获得所述样品。

360.根据权利要求1所述的方法,其中所述样品获自所述癌症。

361.根据权利要求1所述的方法,其中所述样品包括组织活检样品、液体活检样品或正常对照。

362.根据权利要求361所述的方法,其中所述样品来自肿瘤活检、肿瘤样本或循环肿瘤细胞。

363.根据权利要求1所述的方法,其中所述样品为液体活检样品并且包括血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液。

364.根据权利要求1所述的方法,其中所述样品包含来自所述癌症的细胞和/或核酸。

365.根据权利要求364所述的方法,其中所述样品包含来自所述癌症的mRNA、DNA、循环肿瘤DNA(ctDNA)、无细胞DNA或无细胞RNA。

366.根据权利要求363所述的方法,其中所述样品为液体活检样品并且包含循环肿瘤细胞(CTC)。

367.根据权利要求363所述的方法,其中所述样品为液体活检样品并且包含无细胞DNA(cfDNA)、循环肿瘤DNA(ctDNA),或其任意组合。

368.根据权利要求1所述的方法,其包括在来自所述个体的组织活检样品中、液体活检样品中、或组织活检样品和液体活检样品两者中获取所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的知识或检测所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽。

369.根据权利要求4所述的方法,其中获取知识包括检测所述样品中的所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽。

370.根据权利要求1所述的方法,其中检测包括检测所述融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段。

371.根据权利要求1所述的方法,其中通过以下中的一者或多者在所述样品中检测所述融合核酸分子:核酸杂交测定、基于扩增的测定、聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、实时

PCR、筛查分析、荧光原位杂交(FISH)、光谱核型分析、多色FISH(mFISH)、比较基因组杂交、原位杂交、序列特异性引发(SSP)PCR、高效液相色谱(HPLC)、质谱基因分型或测序。

372.根据权利要求371所述的方法,其中所述测序包括大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术;并且任选地其中所述大规模平行测序(MPS)技术包括下一代测序(NGS)。

373.根据权利要求1所述的方法,其中检测由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽包括检测由所述融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段编码的所述融合多肽的部分。

374.根据权利要求1所述的方法,其中通过以下中的一者或多者在所述样品中检测所述融合多肽:免疫印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫组织化学或质谱。

375.根据权利要求1所述的方法,其进一步包括选择性地富集所述样品中包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一种或多种核酸;其中选择性富集产生富集样品。

376.根据权利要求375所述的方法,其中选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与所述样品组合,从而使所述一个或多个诱饵分子与所述样品中包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离所述核酸杂合体以产生所述富集样品。

377.根据权利要求22所述的方法,其中所述一个或多个诱饵分子包括被配置为和与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列杂交的捕获核酸分子。

378.根据权利要求377所述的方法,其中所述捕获核酸分子包含约10至约30个核苷酸、约50至约1000个核苷酸、约100至约500个核苷酸、约100至约300个核苷酸或约100至约200个核苷酸。

379.根据权利要求22所述的方法,其中所述一个或多个诱饵分子缀合至亲和试剂或缀合至检测试剂。

380.根据权利要求379所述的方法,其中所述亲和试剂为抗体、抗体片段或生物素,或其中所述检测试剂为荧光标志物。

381.根据权利要求377所述的方法,其中所述捕获核酸分子包括DNA、RNA或混合DNA/RNA分子。

382.根据权利要求23所述的方法,其中选择性富集包括使用聚合酶链式反应(PCR)扩增包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的所述一种或多种核酸,以产生富集样品。

383.根据权利要求375所述的方法,其进一步包括对所述富集样品进行测序。

384.根据权利要求1所述的方法,其中所述个体为人。

385.一种试剂盒,其包括探针或诱饵,所述试剂盒用于检测:

(i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

(ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

386.一种核酸分子,其包含表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

387.一种载体,其包含根据权利要求386所述的核酸分子。

388.一种宿主细胞,其包含根据权利要求387所述的载体。

389.一种抗体或抗体片段,其特异性地结合至由以下编码的融合多肽或其部分:表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

390.一种试剂盒,其包括抗体或抗体片段,所述试剂盒用于检测:

(i)由以下编码的融合多肽或其部分:表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

(ii)由以下编码的融合多肽或其部分:来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

391.一种或多种寡核苷酸的体外用途,其用于检测:

(i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

(ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

392.一种试剂盒,其包括一种或多种寡核苷酸,所述试剂盒用于检测:

(i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

(ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

393.一种系统,其包括:

存储器,所述存储器被配置为存储一个或多个程序指令;以及

一个或多个处理器,所述一个或多个处理器被配置为执行所述一个或多个程序指令,当所述一个或多个处理器执行所述一个或多个程序指令时,所述一个或多个程序指令被配置为:

(a)获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;

(b)分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及

(c)基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

394.一种非暂时性计算机可读存储介质,其包括可由一个或多个计算机处理器执行的一个或多个程序,用于执行一种方法,所述方法包括:

(a)使用所述一个或多个处理器获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;

(b)使用所述一个或多个处理器分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及

(c)使用所述一个或多个处理器并基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

395.根据权利要求393所述的系统,其中所述样品来自患有癌症的个体。

396.根据权利要求393所述的系统,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

397.根据权利要求395所述的系统,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。

398.根据权利要求395所述的系统,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为实体瘤。

399.根据权利要求395所述的系统,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为血液系统恶性肿瘤。

400.根据权利要求395所述的系统,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为B细胞癌(多发性骨髓瘤)、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞

淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。

401.根据权利要求395所述的系统,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮(移行细胞)癌、非特指型NOS乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。

402.根据权利要求395所述的系统,其中:

(a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表4中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;或

(b)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,所述癌症为与表5中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且所述融合核酸分子包含与表5中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

403.一种系统,其包括:

存储器,所述存储器被配置为存储一个或多个程序指令;以及

一个或多个处理器,所述一个或多个处理器被配置为执行所述一个或多个程序指令,当所述一个或多个处理器执行所述一个或多个程序指令时,所述一个或多个程序指令被配置为:

(a)获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从患有癌症的个体获得的样品;

(b)分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

(c)基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

404.一种非暂时性计算机可读存储介质,其包括可由一个或多个计算机处理器执行的一个或多个程序,用于执行一种方法,所述方法包括:

(a)使用所述一个或多个处理器获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从患有癌症的个体获得的样品;

(b)使用所述一个或多个处理器分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

(c)使用所述一个或多个处理器并基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

405.根据权利要求403所述的系统,其中所述融合核酸分子包含与表6中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

406.根据权利要求393所述的系统,其中通过测序获得所述多个序列读段;任选地其中所述测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术;并且任选地其中所述大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

407.根据权利要求393所述的系统,其中当所述一个或多个处理器执行所述一个或多个程序指令时,所述一个或多个程序指令被进一步配置为至少部分地基于检测而生成所述样品的基因组谱。

408.根据权利要求394所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中所述方法进一步包括至少部分地基于检测而生成所述样品的基因组谱。

409.根据权利要求407所述的系统,其中至少部分地基于所述基因组谱而向所述个体施用治疗。

410.根据权利要求407所述的系统,其中所述基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。

411.根据权利要求407所述的系统,其中所述基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。

412.一种用于在治疗癌症或延缓癌症进展的方法中使用的抗癌疗法,其中所述方法包括向个体施用所述抗癌疗法,其中:

(a)在从所述个体获得的样品中检测到表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;或

(b)在从所述个体获得的样品中检测到表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中所述个体患有与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

413.一种用于在制造药物中使用的抗癌疗法,所述药物用于治疗癌症或延缓癌症进展,其中所述药物将被施用于个体,其中:

(a)在从所述个体获得的样品中检测到表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;或

(b)在从所述个体获得的样品中检测到表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中所述个体患有与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

通过液体活检检测的新型激酶融合

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年10月29日提交的美国临时申请号63/273,794的权益,该美国临时申请特此通过援引以其全文并入。

[0003] 电子序列表的引用

[0004] 电子序列表的内容(197102007640seqlist.xml;大小:78,680个字节;以及创建日期:2022年10月26日)通过援引以其全文并入本文。

技术领域

[0005] 本文提供了激酶融合核酸分子和多肽、与检测此类激酶融合核酸分子和多肽相关的方法、以及与其相关的诊断/治疗方法和用途。

背景技术

[0006] 由基因融合活化的激酶是已确定的致癌驱动因子和治疗靶点,并且与造血系统恶性肿瘤和实体瘤两者相关联。例如,在几种癌症中已经发现了一些酪氨酸激酶基因融合(例如,NTRK家族的酪氨酸激酶基因融合)。最近,NTRK抑制剂的批准已导致对许多癌症类型的NTRK融合进行常规诊断检测(Cocco等人(2018)Nat Rev Clin Oncol,15:731-747)。

[0007] 在用靶向疗法进行初始治疗后的患者中也观察到了激酶融合,这表明激酶融合可能是一种获得性抗性(AR)机制,并且具有此类融合的患者可能从靶向获得性激酶融合的策略中获益。参见例如,Xu等人,Cancer Manag Res(2019)11:6343-51;Piotrowska等人,Cancer Discov(2018)8(12):1529-39;Schrock等人,J Thorac Oncol(2018)13(9):1312-23;和Schrock等人,J Thorac Oncol 2019;14(2):255-64)。

[0008] 用于基因组谱分析的液体活检具有比传统组织活检侵入性更小的优势,同时有可能产生对肿瘤异质性的见解(Bettegowda等人(2014)Sci Transl Med,6:224ra24;Gerlinger等人(2012)N Engl J Med,366:883-892;Piotrowska等人(2015)Cancer Discov,5:713-722;Diaz等人(2012)Nature,486:537-540;Kwak等人(2015)Cancer Discov,5:1271-1281;和Russo等人(2016)Cancer Discov,6:147-153)。然而,激酶融合在液体活检中检测具有挑战性,例如,在循环肿瘤(ctDNA)中,并且组织-液体一致性差异很大(参见,例如,Paweletz等人(2016)Clin Cancer Res,22:915-922;Muller等人(2017)J Thorac Oncol,12:1503-1511;Supplee等人(2019)Lung Cancer,134:96-99;和Gupta等人(2020)Oncologist,25:235-243)。

[0009] 因此,本领域需要表征激酶融合的泛癌景观,并开发用于评估和治疗具有此类融合(例如,通过液体活检(例如,在ctDNA中)和/或组织活检检测到的融合)的患者的方法、组合物和测定法。

[0010] 本文引用的所有参考文献(包括专利、专利申请和出版物)特此通过援引以其全文并入。在通过引用并入的任何参考文献与本公开内容相冲突的程度上,则以本公开内容为准。

发明内容

[0011] 在一些方面,本文提供了一种鉴定可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的患有癌症的个体的方法,该方法包括在来自该个体的样品中检测融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽,其中:(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;其中在该样品中检测到该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽将该个体鉴定为可能从包括该抗癌疗法的该治疗中获益的个体。

[0012] 在另一方面,本文提供了一种选择用于患有癌症的个体的治疗的方法,该方法包括在来自该个体的样品中检测融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽,其中:(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,其中在该样品中检测到该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽将该个体鉴定为可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的个体。

[0013] 在另一方面,本文提供了一种鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法,该方法包括:(a)在来自该个体的样品中检测融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽,其中:(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及(b)至少部分地基于在该样品中检测到该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽而生成报告,该报告包括经鉴定用于该个体的一种或多种治疗选项,其中该一种或多种治疗选项包括抗癌疗法。

[0014] 在另一方面,本文提供了一种鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法,该方法包括:(a)获取来自该个体的样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及(b)至少部分地基于所述知识而生成报告,该报告包括经鉴定用于该个体的一种或多种治疗选项,其中该一种或多种治疗选项包括抗癌疗法。

[0015] 在另一方面,本文提供了一种选择用于患有癌症的个体的治疗的方法,该方法包括获取来自该个体的样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、

FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;其中响应于所述知识的获取而:(i)将该个体归类为接受包括抗癌疗法的治疗的候选者;并且/或者(ii)将该个体鉴定为可能对包括抗癌疗法的治疗作出反应。

[0016] 在另一方面,本文提供了一种预测患有癌症的个体的存活期的方法,该方法包括获取来自该个体的样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,其中响应于所述知识的获取而预测,与癌症不包含该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的个体的存活期相比,该个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

[0017] 在另一方面,本文提供了一种预测患有癌症的、接受包括抗癌疗法的治疗的个体的存活期的方法,该方法包括获取来自该个体的样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,其中响应于所述知识的获取而预测,与癌症不表现该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比,该个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

[0018] 在另一方面,本文提供了一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,该方法包括:(a)获取来自患有癌症的个体的样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及(b)响应于所述知识而向该个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗。

[0019] 在另一方面,本文提供了一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,该方法包括向患有癌症的个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗,其中响应于获取来自该个体的样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而施用该抗癌疗法,其中:(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0020] 在另一方面,本文提供了一种监测、评估或筛查患有癌症的个体的方法,该方法包

括获取来自该个体的样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识，其中：(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症；其中响应于所述知识的获取而预测该个体已获得对先前施用于该个体的抗癌疗法的抗性，预测该个体对抗癌疗法作出反应，并且/或者预测，与癌症不包含该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比，该个体预后不良。

[0021] 在另一方面，本文提供了一种评定个体的癌症中的融合核酸分子或融合多肽的方法，该方法包括：(a)在来自该个体的样品中检测融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽，其中：(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症；以及(b)提供对该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的评定。

[0022] 在另一方面，本文提供了一种检测融合核酸分子或融合多肽的方法，该方法包括在来自患有癌症的个体的样品中检测融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽，其中(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0023] 在另一方面，本文提供了一种检测个体中是否存在癌症的方法，该方法包括：(a)检测来自该个体的样品中是否存在癌症；以及(b)在来自该个体的样品中检测是否存在融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽，其中：(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。在一些实施例中，该方法包括检测来自该个体的样品中癌症的存在。在一些实施例中，该方法包括检测来自该个体的样品中融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的存在。

[0024] 在另一方面，本文提供了一种用于监测个体中癌症的进展或复发的方法，该方法包括：(a)在于第一时间点从个体获得的第一样品中检测是否存在融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽；(b)在于该第一时间点之后的第二时间点从个体获得的第二样品中检测是否存在融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽；以及(c)至少部分地基于第一样品和/或第二样品中是否存在融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽而提供对个体的癌症进展或癌症复发的评定；其中：(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子，或

(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。在一些实施例中,第一样品和/或第二样品中融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的存在将个体鉴定为具有增加的癌症进展或癌症复发的风险。在一些实施例中,该方法进一步包括部分地基于在第一样品和/或第二样品中检测到融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的存在而选择治疗、施用治疗、调整治疗、调整治疗的剂量或对个体应用治疗,其中该治疗包括抗癌疗法。

[0025] 在另一方面,本文提供了一种检测融合核酸分子的方法,该方法包括:(a)提供从来自患有癌症的个体的样品中获得的多个核酸分子,其中该多个核酸分子包括与融合核酸分子相对应的核酸分子,其中:(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;(b)任选地,将一个或多个衔接子连接到来自该多个核酸分子的一个或多个核酸分子上;(c)任选地,对来自该多个核酸分子的一个或多个经连接的核酸分子进行扩增;(d)任选地,从所扩增的核酸分子中捕获经扩增的核酸分子;(e)通过测序仪对所捕获的核酸分子进行测序以获得代表所捕获的核酸分子的多个序列读段,其中该多个序列读段中的一个或多个与该融合核酸分子相对应;(f)分析该多个序列读段;以及(g)基于分析,检测该样品中是否存在该融合核酸分子。在一些实施例中,该方法进一步包括在一个或多个处理器处接收针对该多个序列读段的序列读段数据。在一些实施例中,分析该多个序列读段包括使用该一个或多个处理器来鉴定是否存在与该融合核酸分子相对应的序列读段。在一些实施例中,经扩增的核酸分子是通过与一个或多个诱饵分子杂交而捕获的。

[0026] 在另一方面,本文提供了一种检测融合核酸分子的方法,该方法包括:(a)提供来自患有癌症的个体的样品,其中该样品包含多个核酸分子;(b)从该样品中的该多个核酸分子中制备核酸测序文库;(c)扩增所述文库;(d)选择性地富集包含与所述文库中的融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子,以产生富集样品,其中:(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;(e)对该富集样品进行测序,从而产生多个序列读段;(f)分析该多个序列读段是否存在融合核酸分子;(g)基于分析步骤,检测来自该个体的样品中是否存在融合核酸分子。

[0027] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该多个核酸分子包含癌症核酸分子和非癌症核酸分子的混合物。在一些实施例中,癌症核酸分子来源于异质组织活检样品的肿瘤部分,并且非癌症核酸分子来源于异质组织活检样品的正常部分。在一些实施例中,样品包含液体活检样品,并且其中癌症核酸分子来源于液体活检样品的循环肿瘤DNA(ctDNA)部分,并且非癌症核酸分子来源于液体活检样品的非肿瘤和/或无细胞DNA

(cfDNA)部分。在一些实施例中,一个或更多个衔接子包含扩增引物、流动池衔接子序列、底物衔接子序列或样品索引序列。在一些实施例中,选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与文库组合,从而使该一个或多个诱饵分子与包含与融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离该核酸杂合体以产生富集样品。在一些实施例中,经捕获的核酸分子是通过与一个或多个诱饵分子杂交而从经扩增的核酸分子中捕获的。在一些实施例中,扩增包括执行聚合酶链式反应(PCR)扩增技术、非PCR扩增技术或等温扩增技术。在一些实施例中,测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。在一些实施例中,测序包括大规模平行测序技术,并且该大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。在一些实施例中,测序仪包括下一代测序仪。在一些实施例中,该方法进一步包括至少部分地基于检测是否存在融合核酸分子而生成个体的基因组谱。在一些实施例中,针对个体的基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。在一些实施例中,针对个体的基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。在一些实施例中,该方法进一步包括基于所生成的基因组谱而选择治疗、施用治疗或对个体应用治疗,其中该治疗包括抗癌疗法。在一些实施例中,该方法进一步包括生成指示该样品中是否存在融合核酸分子的报告。在一些实施例中,该方法进一步包括由该一个或多个处理器生成指示该样品中是否存在融合核酸分子的报告。在一些实施例中,所述方法还包括向健康护理提供者传输报告。在一些实施例中,报告经由计算机网络或对等连接传输。

[0028] 在另一方面,本文提供了一种鉴定用于有此需要的个体的癌症的候选治疗的方法,该方法包括对从该个体获得的样品进行DNA测序以确定一组基因的测序突变谱,该一组基因包括ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1或其任意组合中的一者或多者,其中该测序突变谱鉴定是否存在融合核酸分子,其中:(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(b)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。在一些实施例中,候选治疗包括抗癌疗法。在一些实施例中,该样品中融合核酸分子的存在将该个体鉴定为可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的个体。在一些实施例中,该样品中融合核酸分子的存在预测,与癌症不包含融合核酸分子的个体的存活期相比,该个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。在一些实施例中,测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。在一些实施例中,测序包括大规模平行测序技术,并且该大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。在一些实施例中,测序突变谱鉴定是否存在该融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段。

[0029] 在另一方面,本文提供了一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,该方法包括:(a)在来自患有癌症的个体的样品中检测融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽,其中:(i)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或(ii)该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、

FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及(b)向该个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗。

[0030] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的该ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0031] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中该癌症为上皮癌(carcinoma)、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。

[0032] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中该癌症为实体瘤。

[0033] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中该癌症为血液系统恶性肿瘤。

[0034] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中该癌症为B细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。

[0035] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中该癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮(移行细胞)癌、非特指型(NOS)乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、

结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌(unknown primary cancer)、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(unknown primary carcinoma,CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。

[0036] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表4中所列的该ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0037] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,该癌症为与表5中所列的该ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且该融合核酸分子包含与表5中所列的该ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0038] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;并且该融合核酸分子包含与表6中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0039] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,由融合核酸分子编码的融合多肽是致癌的。在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,由融合核酸分子编码的融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0040] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,抗癌疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、包含融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的癌症治疗、正在临床试验中测试的癌症治疗、靶向疗法、正在临床试验中测试的包含融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的癌症治疗,或其任意组合。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。在一些实施例中,核酸抑制融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[0041] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,抗癌疗法为激酶抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂为多激酶抑制剂或ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、RAF1-、NTRK1-、RET-或ROS1-特异性抑制剂。

[0042] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失(indel)、拷贝数改变或基因组重排的知识或检测该一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失、拷贝数改变或基因组重排。

[0043] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,个体已经接受过先前的抗癌治疗或正在接受抗癌治疗。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对抗癌治疗的抗性。在一些实施例中,抗癌治疗为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、正在临床试验中测试的癌症治疗、免疫疗法、化学疗法、靶向疗法,或其任意组合。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。在一些实施例中,核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[0044] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ALK融合核酸分子。在一些实施例中,ALK融合核酸分子编码ALK融合多肽。在一些实施例中,经编码的ALK融合多肽包含ALK激酶结构域,或ALK激酶结构域的具有ALK激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的ALK融合多肽具有ALK激酶活性,任选地其中该ALK激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的ALK融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的ALK融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)EGFR基因中的突变;任选地其中该突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、导致经编码的EGFR多肽中的L858R、R748K、T790M、C797S和/或D761N氨基酸取代的突变、EGFR基因扩增,或其任意组合;(b)BRAF基因中的突变;任选地其中该突变为导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的突变;(c)NRAS基因中的突变;任选地其中该突变为导致经编码的NRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的突变;(d)MET基因中的突变;任选地其中该突变为MET基因扩增、导致经编码的MET多肽中的D1228H氨基酸取代的突变,或两者;(e)NF1基因中的突变;任选地其中该突变为NF1截短;(f)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V和/或A146P氨基酸取代;(g)MAP2K1基因中的突变;任选地其中该突变为导致经编码的MAP2K1多肽中的I103_K104del突变的突变;(h)ALK突变;任选地其中该ALK突变为ALK抗性突变,并且任选地其中该ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的G1269A、G1202R、I1171S、I1171T、L1196M、T1151M、S1206Y、I1171N、D1203N、F1174C、L1152R、F1174L、L1198F、C1156Y、T1151_L1152insT、V1180L、G1202L和/或S1206A氨基酸取代,或其任意组合;或(a)-(h)的任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在,任选地其中该突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R氨基酸取代;其中该ALK融合核酸分子为表2或6中所列的ALK-PLEKHA7融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,个体先前用厄洛替尼、阿法替尼和/或奥希替尼治疗过癌症。在一些实施例中,个体对厄洛替尼治疗表现出部分应

答;并且/或者其中个体对奥希替尼治疗表现出部分应答。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对NF1靶向抗癌疗法的抗性。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)ALK抗性突变;任选地其中该ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L、I1171N、L1196M、D1203N或I1171T氨基酸取代,或其任意组合;和/或(b)KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V氨基酸取代;其中该ALK融合核酸分子为表2或6中所列的ALK-HIP1融合核酸分子。在一些实施例中,样品包含一个或多个ALK基因突变,这些突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L和I1171N氨基酸取代;或经编码的ALK多肽中的D1203N和I1171T氨基酸取代。在一些实施例中,样品包含KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V氨基酸取代。在一些实施例中,癌症为原发灶不明上皮癌。在一些实施例中,抗癌疗法为ALK靶向疗法。在一些实施例中,ALK靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ALK靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ALK靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,ALK靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ALK靶向治疗为多激酶抑制剂或ALK特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ALK多肽的激酶活性。在一些实施例中,ALK靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、劳拉替尼、布加替尼、恩沙替尼(X-396)、瑞普替尼(TPX-005)、恩曲替尼(RXDX-101)、AZD3463、CEP-37440、贝扎替尼(TSR-011)、ASP3026、KRCA-0008、TQ-B3139、TPX-0131、TAE684(NVP-TAE684)、CT-707、WX-0593、奥卡替尼、SIM1803-1A、PLB1003、SAF-189s、PF03446962、TQ-B3101、APG-2449、X-376、CEP-28122和GSK1838705A。在一些实施例中,核酸抑制ALK融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0045] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的BRAF融合核酸分子。在一些实施例中,BRAF融合核酸分子编码BRAF融合多肽。在一些实施例中,经编码的BRAF融合多肽包含BRAF激酶结构域,或BRAF激酶结构域的具有BRAF激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的BRAF融合多肽具有BRAF激酶活性,任选地其中该BRAF激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的BRAF融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的BRAF融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其

任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)EGFR基因中的突变;任选地其中该突变为EGFR基因扩增,和/或导致经编码的EGFR多肽中的V441G、S492R和/或G465E/R氨基酸取代的突变;(b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12F、G12V、G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代;(c)NRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的NRAS多肽中的G13D和/或Q61K/L氨基酸取代;(d)MET基因中的突变,任选地其中该突变为MET基因扩增;(e)MAP2K1基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的MAP2K1多肽中的Q58del或E102_I103del突变和/或I111T或K57T氨基酸取代;(f)MAP2K2基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的MAP2K2多肽中的F57V氨基酸取代;(g)NF1基因中的突变,任选地其中该突变为F945fs*9突变;(h)BRAF基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;和/或(i)HRAS基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因扩增、和野生型KRAS基因、或导致经编码的KRAS多肽中的G12F和/或Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;其中该BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-SND1融合核酸分子。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465E/R氨基酸取代;野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代的KRAS基因突变;NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的G13D和/或Q61K氨基酸取代;以及MET基因扩增,其中该BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-ZC3HAV1融合核酸分子。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R氨基酸取代;野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V和/或Q61H氨基酸取代;NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K/L氨基酸取代;MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的Q58del突变和/或I111T氨基酸取代;MAP2K2基因中的突变,其导致经编码的MAP2K2多肽中的F57V氨基酸取代;以及NF1基因中的F945fs*9突变,其中该BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-MKRN1融合核酸分子。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G13D氨基酸取代;其中该BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-DENND2A融合核酸分子。在一些实施例中,癌症先前用亚叶酸、氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(FOLFOX);5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI);和/或瑞戈非尼治疗过。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:野生型KRAS基因;以及NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代;其中该BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-TRIM24融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;野生型KRAS基因;HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突

变和/或K57T氨基酸取代;以及NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,其中该BRAF融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的BRAF-GOLGA3融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,其中该BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-AKAP9融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。在一些实施例中,抗癌疗法为BRAF靶向疗法。在一些实施例中,BRAF靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对BRAF重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的BRAF靶向疗法、正在临床试验中测试的针对BRAF重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,BRAF靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,BRAF靶向疗法为丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,BRAF靶向治疗为多激酶抑制剂或BRAF特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制BRAF多肽的激酶活性。在一些实施例中,BRAF靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼、PLX4720、PLX-3603、达拉非尼(GSK2118436)、康奈非尼(LGX818)、GDC-0879、RAF265、XL281、ARQ736、BAY73-4506、维莫非尼、考比替尼、比美替尼、瑞戈非尼、司美替尼、曲美替尼或BAY 43-9006。在一些实施例中,核酸抑制BRAF融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0046] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的EGFR融合核酸分子。在一些实施例中,EGFR融合核酸分子编码EGFR融合多肽。在一些实施例中,经编码的EGFR融合多肽包含EGFR激酶结构域,或EGFR激酶结构域的具有EGFR激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的EGFR融合多肽具有EGFR激酶活性,任选地其中该EGFR激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的EGFR融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的EGFR融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增

殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12A和/或Q61H氨基酸取代;(b)NRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的NRAS多肽中的G12D氨基酸取代;和/或(c)MAP2K1基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12A和/或Q61H氨基酸取代;NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的G12D氨基酸取代;和/或MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变,其中该融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的EGFR-PDE7A融合核酸分子。在一些实施例中,抗癌疗法为EGFR靶向疗法。在一些实施例中,EGFR靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对EGFR重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的EGFR靶向疗法、正在临床试验中测试的针对EGFR重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,EGFR靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,EGFR靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,EGFR靶向治疗为多激酶抑制剂或EGFR特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制EGFR多肽的激酶活性。在一些实施例中,EGFR靶向疗法包括以下中的一者或多者:西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗或厄洛替尼。在一些实施例中,核酸抑制EGFR融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0047] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ERBB2融合核酸分子。在一些实施例中,ERBB2融合核酸分子编码ERBB2融合多肽。在一些实施例中,经编码的ERBB2融合多肽包含ERBB2激酶结构域,或ERBB2激酶结构域的具有ERBB2激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的ERBB2融合多肽具有ERBB2激酶活性,任选地其中该ERBB2激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的ERBB2融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的ERBB2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,抗癌疗法为ERBB2靶向疗法。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ERBB2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ERBB2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ERBB2重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ERBB2靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,ERBB2靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ERBB2靶向治疗为多激酶抑制剂或ERBB2特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ERBB2多肽的激酶活性。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法包括以下中的一者或多者:阿法替尼、TAK-285、来那替

尼、达克替尼、BMS-690514、BMS-599626、培利替尼、CP-724714、拉帕替尼、TAK-165、ARRY-380、AZD8931、AV-203、AMG-888、MM-111、MM-121、MM-141、LJM716、REGN1400、MEHD7945A、RG7116、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦新(T-DM1)、帕妥珠单抗或APC 8024。在一些实施例中,核酸抑制ERBB2融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0048] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR1融合核酸分子。在一些实施例中,FGFR1融合核酸分子编码FGFR1融合多肽。在一些实施例中,经编码的FGFR1融合多肽包含FGFR1激酶结构域,或FGFR1激酶结构域的具有FGFR1激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的FGFR1融合多肽具有FGFR1激酶活性,任选地其中该FGFR1激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的FGFR1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的FGFR1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,抗癌疗法为FGFR1靶向疗法。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR1靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR1靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR1靶向治疗为多激酶抑制剂或FGFR1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR1多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼(JNJ-42756493)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、帕唑帕尼、瑞戈非尼或PKC412。在一些实施例中,核酸抑制FGFR1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0049] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR2融合核酸分子。在一些实施例中,FGFR2融合核酸分子编码FGFR2融合多肽。在一些实施例中,经编码的FGFR2融合多肽包含FGFR2激酶结构域,或FGFR2激酶结构域的具有FGFR2激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的FGFR2融合多肽具有FGFR2激酶活性,任选地其中该FGFR2激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的FGFR2融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的FGFR2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样

品中获取EGFR基因突变的知识或检测EGFR基因突变的存在;任选地其中该EGFR基因突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R、L833V和/或T790M氨基酸取代。在一些实施例中,个体先前已经用厄洛替尼治疗过癌症。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,融合核酸分子和/或经编码的融合多肽赋予对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。在一些实施例中,抗癌疗法为FGFR2靶向疗法。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR2重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR2靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR2靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR2靶向治疗为多激酶抑制剂或FGFR2特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR2多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼、ASP5878、TAS-120、PRN1371、芒柄花黄素、RO4383596、Ki23057、SU5402、RLY-4008、帕唑帕尼、瑞戈非尼或PKC412。在一些实施例中,核酸抑制FGFR2融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0050] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR3融合核酸分子。在一些实施例中,FGFR3融合核酸分子编码FGFR3融合多肽。在一些实施例中,经编码的FGFR3融合多肽包含FGFR3激酶结构域,或FGFR3激酶结构域的具有FGFR3激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的FGFR3融合多肽具有FGFR3激酶活性,任选地其中该FGFR3激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的FGFR3融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的FGFR3融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)EGFR基因中的突变;任选地其中该突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M、C797G、V441G、G465R、E709K或L858R氨基酸取代的突变,或其任意组合;(b)BRAF基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;(c)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代;(d)

ESR1基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代;(e)AKT1基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代;或(a)-(e)的任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)EGFR基因中的突变;任选地其中该突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的S492R、V441G、G465R、E709K或L858R氨基酸取代的突变,或其任意组合;(b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代;(c)ESR1基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代;(d)AKT1基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代;(e)BRAF基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;(f)HRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;(g)MAP2K1基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;(h)NRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代;或(a)-(h)的任意组合;其中该FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌、非小细胞肺癌或乳腺癌。在一些实施例中,样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失。在一些实施例中,样品包含EGFR基因突变,其导致经编码的EGFR多肽中的L858R和/或E709K氨基酸取代。在一些实施例中,个体先前用阿法替尼和/或西妥昔单抗治疗过癌症。在一些实施例中,个体在用阿法替尼和西妥昔单抗治疗期间或之后病情稳定。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;野生型KRAS基因;HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,其中该FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,其中该FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。在一些实施例中,样品包含EGFR基因扩增、导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变,并且其中该癌症为结直肠癌。在一些实施例中,样品包含EGFR基因扩增、导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及野生型KRAS基因,并且其中该癌症为结直肠癌。在一些实施例中,个体先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧

啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过癌症。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取SNRNP70-MET基因融合的知识或检测SNRNP70-MET基因融合的存在。在一些实施例中,样品包含导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代的ESR1基因突变,以及导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代的AKT1基因突变,并且其中该癌症为乳腺癌。在一些实施例中,癌症为雌激素受体阳性(ER+)和/或孕激素受体阳性(PR+)。在一些实施例中,癌症先前用依维莫司、地诺单抗和/或氟维司群治疗过。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对激素抗癌疗法的抗性。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)EGFR基因中的突变;任选地其中该突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或C797G氨基酸取代的突变,或其任意组合;(b)BRAF基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;或(a)和(b)两者;其中该FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-ADD1融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施例中,样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失、导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或C797G氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的BRAF基因突变。在一些实施例中,个体先前用奥希替尼治疗过癌症。在一些实施例中,个体在用奥希替尼治疗期间或之后病情稳定。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。在一些实施例中,抗癌疗法为FGFR3靶向疗法。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR3重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR3靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR3重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR3靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR3靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR3靶向治疗为多激酶抑制剂或FGFR3特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR3多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼、ASP5878、TAS-120、PRN1371、PKC412、沃凡妥单抗(B-70)、帕唑帕尼或MFGR1877S。在一些实施例中,核酸抑制FGFR3融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细

胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0051] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的MET融合核酸分子。在一些实施例中,MET融合核酸分子编码MET融合多肽。在一些实施例中,经编码的MET融合多肽包含MET激酶结构域,或MET激酶结构域的具有MET激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的MET融合多肽具有MET激酶活性,任选地其中该MET激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的MET融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的MET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)EGFR基因中的突变;任选地其中该突变为EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的突变,或其任意组合;和/或(b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因扩增;导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变;以及野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;其中该MET融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的MET-SNRNP70融合核酸分子。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取FGFR3-TACC3基因融合的知识或检测FGFR3-TACC3基因融合的存在。在一些实施例中,个体先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过癌症。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因扩增、和野生型KRAS基因、或导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;其中该MET融合核酸分子为表2或6中所列的MET-CAPZA2融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。在一些实施例中,抗癌疗法为MET靶向疗法。在一些实施例中,MET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对MET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的MET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对MET重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,MET靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,MET靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,MET靶向治疗为多激酶抑制剂或MET特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制MET多肽的激酶活性。在一些实施例中,MET靶向疗法包括PHA-665752、克唑替尼、卡博替尼或卡马替尼(INC280)。在一些实施例中,核酸抑制MET融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、

基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0052] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的RAF1融合核酸分子。在一些实施例中,RAF1融合核酸分子编码RAF1融合多肽。在一些实施例中,经编码的RAF1融合多肽包含RAF1激酶结构域,或RAF1激酶结构域的具有RAF1激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的RAF1融合多肽具有RAF1激酶活性,任选地其中该RAF1激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的RAF1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的RAF1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)BRAF基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;(b)EGFR基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;(c)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;(d)HRAS基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;(e)MAP2K1基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;和/或(f)NRAS基因中的突变,任选地其中该突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;野生型KRAS基因;HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,其中该RAF1融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的RAF1-SYN2融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,其中该RAF1融合核酸分子为表2或6中所列的RAF1-TRAK1融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。在一些实施例中,抗癌疗法为RAF1靶向疗法。在一些实施例中,RAF1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RAF1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RAF1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RAF1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,RAF1靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,RAF1靶向疗法为丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,RAF1靶向治疗为多激酶抑制剂或RAF1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制

RAF1多肽的激酶活性。在一些实施例中,RAF1靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼(BAY49-9006)、比美替尼、考比替尼、瑞戈非尼、曲美替尼或RAF265。在一些实施例中,核酸抑制RAF1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0053] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的RET融合核酸分子。在一些实施例中,RET融合核酸分子编码RET融合多肽。在一些实施例中,经编码的RET融合多肽包含RET激酶结构域,或RET激酶结构域的具有RET激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的RET融合多肽具有RET激酶活性,任选地其中该RET激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的RET融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的RET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)EGFR基因中的突变;任选地其中该突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M氨基酸取代的突变,或两者;(b)PIK3CA基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代;(c)KRAS基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代;(d)ESR1基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代;(e)PTEN基因中的突变;任选地其中该突变导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代;或(a)-(e)的任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取EGFR外显子19或其部分的缺失的知识或检测EGFR外显子19或其部分的缺失的存在;其中该RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-ERC1融合核酸分子。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR外显子19或其部分的缺失、以及导致经编码的EGFR多肽中的T790M氨基酸取代的EGFR基因突变;其中该RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-NCOA4融合核酸分子。在一些实施例中,个体先前用奥希替尼治疗过。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中该EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代的PIK3CA基因突变、导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代的ESR1基因突变、导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代的KRAS基因突变、以及导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代的PTEN基因突变;其中该RET融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的RET-BAIAP2L1融合核酸分子。在一些实施例中,癌症为乳腺癌。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸

分子编码的融合多肽赋予癌症对PI3K靶向疗法的抗性。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或L858R氨基酸取代的EGFR基因突变的知识或检测该EGFR基因突变的存在;其中该RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-CCDC6融合核酸分子。在一些实施例中,抗癌疗法为RET靶向疗法。在一些实施例中,RET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RET重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,RET靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,RET靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,RET靶向治疗为多激酶抑制剂或RET特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制RET多肽的激酶活性。在一些实施例中,RET靶向疗法包括以下中的一者或多者:赛普替尼、普拉替尼、阿来替尼、卡博替尼、乐伐替尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼或凡德他尼。在一些实施例中,核酸抑制RET融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0054] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,ROS1融合核酸分子编码ROS1融合多肽。在一些实施例中,经编码的ROS1融合多肽包含ROS1激酶结构域,或ROS1激酶结构域的具有ROS1激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的ROS1融合多肽具有ROS1激酶活性,任选地其中该ROS1激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的ROS1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的ROS1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,该方法进一步包括在来自该个体的样品中获取PIK3CA基因突变的知识或检测PIK3CA基因突变的存在;任选地其中该突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E545K氨基酸取代。在一些实施例中,ROS1融合核酸分子为表2或6中所列的ROS1-GOPC融合核酸分子,并且其中该样品包含导致经编码的PIK3CA多肽中的E545K氨基酸取代的PIK3CA基因突变。在一些实施例中,融合核酸分子和/或由该融合核酸分子编码的融合多肽赋予癌症对PI3K靶向疗法的抗性。在一些实施例中,抗癌疗法为ROS1靶向疗法。在一些实施例中,ROS1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ROS1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ROS1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ROS1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ROS1靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,ROS1靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ROS1靶向治疗为多激酶抑制剂或ROS1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ROS1多肽的激酶活性。在一些实施例中,ROS1靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、劳拉替尼、TQ-B3139、瑞普替尼(TPX-0005)、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼或恩曲替尼。在一些实施例中,核酸抑制ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、

基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0055] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子为表2和6中任一项中所列的NTRK1融合核酸分子。在一些实施例中,NTRK1融合核酸分子编码NTRK1融合多肽。在一些实施例中,经编码的NTRK1融合多肽包含NTRK1激酶结构域,或NTRK1激酶结构域的具有NTRK1激酶活性的片段。在一些实施例中,经编码的NTRK1融合多肽具有NTRK1激酶活性,任选地其中该NTRK1激酶活性是组成性的。在一些实施例中,经编码的NTRK1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,经编码的NTRK1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。在一些实施例中,抗癌疗法为NTRK1靶向疗法。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对NTRK1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的NTRK1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对NTRK1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,NTRK1靶向治疗为激酶抑制剂。在一些实施例中,NTRK1靶向治疗为酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,NTRK1靶向治疗为多激酶抑制剂或NTRK1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制NTRK1多肽的激酶活性。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法包括以下中的一者或多者:奥曲替尼(DCC-2701)、AG 879(Tyrphostin AG 879)、抗TrK抗体、ARRY 954、AR523、AZ-23、AZ623、苯并三唑、CEP-2563、达鲁舍替(PHA-739358)、恩曲替尼、DS-6051、GNF 5837、GW 441756、茚并吡咯并咔唑12a、异噻唑5n、拉罗替尼、来他替尼(CEP-701)、赛利替尼(LOXO-195)、大环化合物、ONO-5390556、羟吲哚3、培加曲替尼(pegcantratinib)(SNA-120)、PHA-848125、PLX7486、吡唑衍生物、吡唑并[1;5a]嘧啶、吡啶并咔唑、吡啶并喹唑啉基、吡啶并三唑、吡咯烷基硫脲、吡咯烷基脲、吡咯并[2;3-d]嘧啶、喹唑啉基、瑞普替尼(TPX-0005)、Ro 08-2750、经取代的吡唑并[1;5a]嘧啶、司曲替尼(MGCD516)、SNA-125、他维勒胺(tavilermide)、噻唑20h、F17752、卡博替尼(XL184)、梅沙替尼(LY2801653)、贝扎替尼(TSR-011)、多韦替尼、ONO-7579或VMD-928。在一些实施例中,核酸抑制NTRK1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的表达。在一些实施例中,核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0056] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,治疗或一种或多种治疗选项进一步包括额外的抗癌疗法。在一些实施例中,额外的抗癌疗法包括以下中的一者或多者:小分子抑制剂、化疗剂、癌症免疫疗法、抗体、细胞疗法、核酸、手术、放射疗法、抗血管生成疗法、抗DNA修复疗法、抗炎疗法、抗肿瘤剂、生长抑制剂、细胞毒性剂、疫苗、小分子激动剂、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC),或其任意组合。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。在一些实施例中,核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA

(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[0057] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该方法进一步包括从个体获得样品。在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,样品获自癌症。在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,样品包括组织活检样品、液体活检样品或正常对照。在一些实施例中,样品来自肿瘤活检、肿瘤样本或循环肿瘤细胞。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包括血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液。在一些实施例中,样品包含来自癌症的细胞和/或核酸。在一些实施例中,样品包含来自癌症的mRNA、DNA、循环肿瘤DNA(ctDNA)、无细胞DNA或无细胞RNA。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包含循环肿瘤细胞(CTC)。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包含无细胞DNA(cfDNA)、循环肿瘤DNA(ctDNA),或其任意组合。

[0058] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该方法包括在来自个体的组织活检样品中、液体活检样品中、或组织活检样品和液体活检样品两者中获取融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识或检测融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽。

[0059] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,获取知识包括检测样品中的融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽。

[0060] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,检测包括检测融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段。

[0061] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,通过以下中的一者或多者在样品中检测融合核酸分子:核酸杂交测定、基于扩增的测定、聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、实时PCR、筛查分析、荧光原位杂交(FISH)、光谱核型分析、多色FISH(mFISH)、比较基因组杂交、原位杂交、序列特异性引发(SSP)PCR、高效液相色谱(HPLC)、质谱基因分型或测序。在一些实施例中,测序包括大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术;并且任选地其中该大规模平行测序(MPS)技术包括下一代测序(NGS)。

[0062] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,检测由融合核酸分子编码的融合多肽包括检测由融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段编码的融合多肽的部分。

[0063] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,通过以下中的一者或多者在样品中检测融合多肽:免疫印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫组织化学或质谱。

[0064] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该方法进一步包括选择性地富集样品中包含与融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一种或多种核酸;其中该选择性富集产生富集样品。在一些实施例中,选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与样品组合,从而使该一个或多个诱饵分子与该样品中包含与融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离该核酸杂合体以产生富集样品。

[0065] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该一个或多个诱饵分子包括被配置为和与融合核酸分子相对应的核苷酸序列杂交的捕获核酸分子。在一些实施例中,捕获核酸分子包含约10至约30个核苷酸、约50至约1000个核苷酸、约100至约500个核苷

酸、约100至约300个核苷酸或约100至约200个核苷酸。在一些实施例中,该一个或多个诱饵分子缀合至亲和试剂或缀合至检测试剂。在一些实施例中,该亲和试剂为抗体、抗体片段或生物素,或其中该检测试剂为荧光标志物。在一些实施例中,捕获核酸分子包括DNA、RNA或混合DNA/RNA分子。

[0066] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,选择性富集包括使用聚合酶链式反应(PCR)扩增包含与融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一种或多种核酸,以产生富集样品。

[0067] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该方法进一步包括对该富集样品进行测序。

[0068] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,个体为人。

[0069] 在另一方面,本文提供了一种试剂盒,其包括探针或诱饵,用于检测:(i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或(ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[0070] 在另一个方面,本文提供了一种核酸分子,其包含表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[0071] 在另一个方面,本文提供了一种载体,其包含本文所述的核酸分子。

[0072] 在另一个方面,本文提供了一种宿主细胞,其包含本文提供的载体。

[0073] 在另一个方面,本文提供了一种抗体或抗体片段,其特异性地结合至由以下编码的融合多肽或其部分:表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[0074] 在另一方面,本文提供了一种试剂盒,其包括抗体或抗体片段,用于检测:(i)由以下编码的融合多肽或其部分:表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或(ii)由以下编码的融合多肽或其部分:来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[0075] 在另一方面,本文提供了一种或多种寡核苷酸的体外用途,其用于检测:(i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或(ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[0076] 在另一方面,本文提供了一种试剂盒,其包括一种或多种寡核苷酸,用于检测:(i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或

ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或(ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[0077] 在另一方面,本文提供了一种系统,其包括:存储器,该存储器被配置为存储一个或多个程序指令;以及一个或多个处理器,该一个或多个处理器被配置为执行该一个或多个程序指令,当该一个或多个处理器执行该一个或多个程序指令时,该一个或多个程序指令被配置为:(a)获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中该一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;(b)分析该多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及(c)基于该分析,检测样品中的融合核酸分子。

[0078] 在另一方面,本文提供了一种非暂时性计算机可读存储介质,其包括可由一个或多个计算机处理器执行的一个或多个程序,用于执行一种方法,该方法包括:(a)使用该一个或多个处理器该获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中该一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;(b)使用该一个或多个处理器分析该多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及(c)使用该一个或多个处理器并基于该分析,检测样品中的融合核酸分子。

[0079] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,样品来自患有癌症的个体。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。在一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为实体瘤。在一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为血液系统恶性肿瘤。在一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为B细胞癌(多发性骨髓瘤)、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳

头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。在一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮(移行细胞)癌、非特指型NOS乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。在一些实施例中,(a)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表4中所列的该ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;或(b)该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,该癌症为与表5中所列的该ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且该融合核酸分子包含与表5中所列的该ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0080] 在另一方面,本文提供了一种系统,其包括:存储器,该存储器被配置为存储一个或多个程序指令;以及一个或多个处理器,该一个或多个处理器被配置为执行该一个或多个程序指令,当该一个或多个处理器执行该一个或多个程序指令时,该一个或多个程序指令被配置为:(a)获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中该一个或多个核酸分子来源于从患有癌症的个体获得的样品;(b)分析该多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及(c)基于该分析,检测样品中的融合核酸分子。

[0081] 在另一方面,本文提供了一种非暂时性计算机可读存储介质,其包括可由一个或多个计算机处理器执行的一个或多个程序,用于执行一种方法,该方法包括:(a)使用该一个或多个处理器获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中该一个或多个核酸分子来源于从患有癌症的个体获得的样品;(b)使用该一个或多个处理器分析该多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中该融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为与表2中所列的该ALK、

BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及(c)使用该一个或多个处理器并基于该分析,检测样品中的融合核酸分子。

[0082] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该融合核酸分子包含与表6中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0083] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,通过测序获得该多个序列读段;任选地其中该测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术;并且任选地其中该大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

[0084] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,当该一个或多个处理器执行该一个或多个程序指令时,该一个或多个程序指令被进一步配置为至少部分地基于该检测而生成该样品的基因组谱。

[0085] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该方法进一步包括至少部分地基于该检测而生成该样品的基因组谱。

[0086] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,至少部分地基于该基因组谱,向个体施用治疗。

[0087] 在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。在可与前述方面或实施例中任一项组合的一些实施例中,该基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。

[0088] 在另一方面,本文提供了一种在治疗癌症或延缓癌症进展的方法中使用的抗癌疗法,其中该方法包括向个体施用该抗癌疗法,其中:(a)在从个体获得的样品中检测到表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由该融合核酸分子编码的融合多肽;或(b)在从个体获得的样品中检测到表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由该融合核酸分子编码的融合多肽,其中该个体患有与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0089] 在另一方面,本文提供了一种用于在制造药物中使用的抗癌疗法,该药物用于治疗癌症或延缓癌症进展,其中该药物将被施用于个体,其中:(a)在从个体获得的样品中检测到表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由该融合核酸分子编码的融合多肽;或(b)在从个体获得的样品中检测到表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由该融合核酸分子编码的融合多肽,其中该个体患有与表2中所列的该ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0090] 应当理解,本文所述的各种实施例的特性中的一者、一部分或全部可组合以形成本发明的其他实施例。本发明的这些及其他方面对于本领域技术人员来说将变得显而易见。通过下面的详细描述进一步描述本发明的这些及其他实施例。

附图说明

[0091] 图1A-1B描绘了基于杂交捕获的综合基因组谱分析(CGP)测定的结果,该测定用于检测不同癌症类型的循环肿瘤DNA(ctDNA)中的激酶融合,如实例1-3所述。图1A示出了y轴上所示每种癌症类型中在ctDNA中检测到的激酶融合的频率(百分比,如x轴所示)。每个条形图上的数字表示该肿瘤类型中具有激酶融合的独特样品的总数。图1B示出了在所示癌症类型中检测到的激酶融合的热图。右侧图例中的阴影("融合计数")表示横轴上所鉴定的癌症类型中纵轴上每种激酶的融合数量。Cholangio=胆管癌;NSCLC=非小细胞肺癌;CUP=原发灶不明上皮癌;CRC=结直肠癌;NOS=非特指型。

[0092] 图2A-2B概述了跨不同癌症类型在ctDNA中鉴定的最常见的激酶融合伴侣,以及经鉴定的融合断点位置。图2A示出了饼图,其表示在每种所示癌症类型中鉴定的最常见融合。图2B示出了在所示激酶中鉴定的融合断点位置的棒棒糖图。

[0093] 图3示出了NSCLC中在组织活检(百分比,如y轴所示)和液体活检(百分比,如x轴所示)中鉴定的涉及所示激酶(FGFR2、BRAF、FGFR3、ROS1、RET和ALK)的激酶融合的频率。箭头表示统计学意义($p \leq 0.05$)。

[0094] 图4提供了对在ctDNA(液体活检;n=571)和在组织(组织活检;n=7,599)中鉴定的激酶融合之间的一致性分析的概述,如实例2所述。

[0095] 图5示出了在x轴上同时有各组的组织和液体活检结果的病例中,用于检测激酶融合(y轴)的灵敏度(阳性一致性百分比[PPA])。在4,722个组织-ctDNA匹配对中,169对在组织或液体样本中存在融合。示出了至少20对的疾病和激酶特异性子集的PPA。BBLB1=基于血液的液体活检测定#1。

[0096] 图6描绘了ctDNA分数对液体和组织活检中鉴定出的激酶融合的一致性的影响。y轴示出了x轴中所述各组的估计ctDNA分数(以百分比表示;按实例2所述计算)。"一致"是指在液体活检和组织活检中均鉴定出相同激酶融合的病例;"组织阴性"是指仅在液体活检中(而非在组织活检中)鉴定出激酶融合的病例;"液体阴性"是指仅在组织活检中(而非在液体活检中)鉴定出激酶融合的病例。箭头表示ctDNA分数的中位数。

[0097] 图7A-7B描绘了在具有组织和液体活检CGP结果的病例中用于激酶融合检测的灵敏度(阳性一致性百分比[PPA])。图7A示出了在任何癌症类型("所有对";n=169)或在NSCLC(n=103)中,在x轴所示的液体活检中每个估计的ctDNA分数下用于检测ctDNA中的激酶融合(y轴)的灵敏度(PPA)。每个条形图顶部的数字显示在组织或液体活检中鉴定出融合的组织和液体活检对的数量。图7B示出了在任何癌症类型("所有对";n=106)或在NSCLC(n=59)中,在x轴所示的组织和液体样本采集之间的每个时间范围内(组织和液体活检样品采集之间间隔<1年或≥1年)用于检测ctDNA中激酶融合(y轴)的灵敏度(PPA)。每个条形图顶部的数字显示在组织或液体活检中鉴定出融合的组织和液体活检对的数量。

[0098] 图8描绘了样本采集间隔时间对液体和组织活检中鉴定出的激酶融合之间的一致性的影响。y轴示出了针对x轴中所述的各组,液体和组织活检样本采集之间的天数(按照实例2中所述进行计算)。"一致"是指在液体活检和组织活检中均鉴定出相同激酶融合的病例;"组织阴性"是指仅在液体活检中(而非在组织活检中)鉴定出激酶融合的病例;"液体阴性"是指仅在组织活检中(而非在液体活检中)鉴定出激酶融合的病例。箭头表示样本采集之间的平均天数。

[0099] 图9示出了在具有已知ALK抗性突变的液体活检样本中鉴定出的ALK融合。图例和图的顶部表示基因融合伴侣(例如,“EML4”表示ALK-EML4激酶融合)。在包含每种所示ALK融合的样品中鉴定出的ALK突变显示为阴影框。星号表示存在EGFR L858R突变。

[0100] 图10描绘了根据一些实施例的示例性设备。

[0101] 图11描绘了根据一些实施例的示例性系统。

[0102] 图12描绘了根据一些实施例的用于检测融合核酸分子的示例性过程的框图。

具体实施方式

[0103] 本公开总体上涉及检测癌症中的激酶融合,以及治疗方法和与其相关的用途。

[0104] 激酶融合是一类重要的可靶向致癌驱动变体。本公开描述了一项对真实世界数据集的研究,该数据集包含高质量、经过验证的基于杂交捕获的下一代测序(NGS)结果,这些结果表征了循环肿瘤DNA(ctDNA)样品和肿瘤组织样品中涉及ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1/2/3、MET、NTRK1/2/3、PDGFRA/B、RAF1、RET和ROS1激酶的激酶融合的泛癌症图谱。如本文所述,申请人发现了跨越多种癌症类型、致癌基因和断点的多种激酶融合,并意外地在ctDNA样品中发现了至少571种激酶融合。参见例如,实例1。有利的是,ctDNA的基因组谱分析与基于组织的测试的结果非常接近,并且组织和ctDNA结果之间的大多数不一致都归因于生物和/或分析因素的组合。参见例如,实例2。申请人进一步意外地发现,通过例如液体活检对ctDNA进行分析,鉴定出了与获得性抗癌疗法抗性相关联的可靶向激酶融合。参见例如,实例3。因此,不受理论的约束,我们认为,在来自患有癌症的个体的样品(例如,包含ctDNA的液体活检样品和/或组织样品,诸如肿瘤活检)中存在本文所述的激酶融合可以鉴定出可能对抗癌疗法诸如靶向抗癌疗法(例如,如本文所述)治疗作出反应的癌症患者。

[0105] I.一般技术

[0106] 本领域技术人员通常容易理解并且通常使用常规方法来使用本文描述或参考的技术和程序,诸如,例如,Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual第3版(2001)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel等人编辑,(2003));Methods in Enzymology系列(Academic Press,Inc.):PCR 2:A Practical Approach(M.J.MacPherson,B.D.Hames和G.R.Taylor编辑(1995)),Harlow和Lane编辑(1988)Antibodies,A Laboratory Manual,and Animal Cell Culture(R.I.Freshney编辑(1987));Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait编辑,1984);Methods in Molecular Biology,Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook(J.E.Cellis编辑,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney),编辑,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture(J.P.Mather和P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures(A.Doyle,J.B.Griffiths,和D.G.Newell,编辑,1993-8)J.Wiley and Sons;Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell,编辑);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos,编辑,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等人,编辑,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等人,编辑,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway

和P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:A Practical Approach(D.Catty编辑,IRL Press,1988-1989);Monoclonal Antibodies:A Practical Approach(P.Shepherd和C.Dean,编辑,Oxford University Press,2000);Using Antibodies:ALaboratory Manual(E.Harlow和D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The Antibodies(M.Zanetti和J.D.Capra,编辑,Harwood Academic Publishers,1995);和Cancer:Principles and Practice of Oncology(V.T.DeVita等人,编辑,J.B.Lippincott Company,1993)中所述的广泛使用的方法。

[0107] II.定义

[0108] 如在本说明书和所附权利要求中所用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。因此,例如,对“分子”的提及任选地包括两个或更多此类分子的组合等。

[0109] 如本文所用,术语“约”是指为此技术领域中的技术人员容易知晓的相应值的常见误差范围。在本文中提及“约”值或参数包括(并且描述)涉及该值或参数本身的实施例。

[0110] 应当理解,本文所述的发明的方面和实施例包括“包含”、“由以下组成”及“基本上由以下组成”所指的方面和实施例。

[0111] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中通常以细胞生长不受控制为特征的生理状况。该定义包括良性和恶性癌症。

[0112] 如本文所用,术语“肿瘤”是指所有赘生性细胞生长和增殖,无论是恶性还是良性,以及所有前癌性和癌性细胞和组织。术语“癌症”、“癌性”和“肿瘤”在本文中并不互相排斥。

[0113] 本文可互换使用的“多核苷酸”、“核酸”或“核酸分子”是指任何长度的核苷酸的聚合物,并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基,和/或其类似物,或可以通过DNA或RNA聚合酶或通过合成反应纳入聚合物中的任何底物。因此,例如,本文所定义的多核苷酸包括但不限于:单链和双链DNA;包含单链和双链区域的DNA;单链和双链RNA;包含单链和双链区域的RNA;以及包含DNA和RNA(其可以是单链的,或更通常为双链的,或包含单链和双链区域)的杂交分子。另外,本文所用的术语“多核苷酸”是指包含RNA或DNA或RNA和DNA两者的三链区域。此类区域中的链可来自相同的分子或来自不同的分子。区域可包含分子中的一个或多个的全部,但通常仅包含分子的一部分的一个区域。具有三螺旋区的分子之一通常为寡核苷酸。术语“多核苷酸”具体地包括cDNA。

[0114] 多核苷酸可以包含修饰的核苷酸,诸如甲基化的核苷酸及其类似物。如果存在的话,可以在聚合物组装之前或之后对核苷酸结构进行修饰。核苷酸的序列可以被非核苷酸成分中断。多核苷酸可在合成后进一步修饰,例如通过与标记缀合。其他类型的修饰包括,例如,“帽”、一个或多个天然出现的核苷酸被取代为类似物、核苷酸间修饰例如那些具有不带电连接的(例如,磷酸甲酯、磷酸三酯、磷酰胺酯(phosphoamidate)、氨基甲酸酯等)和具有带电连接的(例如,硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)、那些含有悬垂部分(pendant moiety)的例如蛋白质(例如,核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等)、那些具有嵌入剂的(例如,吖啶、补骨脂素等)、那些含有螯合剂的(例如,金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)、那些含有烷化剂的、那些具有经修饰的连接的(例如,α端基异构核酸(alpha anomeric nucleic acid))以及未经修饰形式的多核苷酸。此外,糖中通常存在的任何羟基基团可以被(例如,膦酸酯基团、磷酸酯基团)取代,受标准保护基团保护,或者被活化以制备与另外

的核苷酸的另外的连接,或者可以与固体或半固体支持物缀合。5'和3'末端的OH可被磷酸化或被1-20个碳原子的胺或有机封端基团部分取代。其他羟基也可以被衍生为标准保护基团。多核苷酸还可以包含本领域通常已知的核糖或脱氧核糖的类似形式,包括例如2'-O-甲基-、2'-O-烯丙基、2'-氟-或2'-叠氮基-核糖、碳环糖类似物、α-异头糖、差向异构糖(诸如阿拉伯糖、木糖或来苏糖、吡喃糖、呋喃糖、七庚糖)、无环类似物和无碱基核苷类似物诸如甲基核糖苷。一个或多个磷酸二酯键可以被可替代的连接基团取代。这些替代性的连接基团包括但不限于,其中磷酸盐被P(O)S("硫代酸酯")、P(S)S("二硫代酸酯")、″(O)NR_2("酰胺酸酯")、P(O)R、P(O)OR'、CO或CH_2("甲缩醛")替换的方面,其中每个R或R'独立地为H或经取代或未取代的烷基(1 -20C),任选地包含醚(-O-)连接、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)。并非多核苷酸中的所有连接都需要相同。多核苷酸可以包含一种或多种本文所述的不同类型的修饰和/或相同类型的多种修饰。先前的描述适用于本文所指的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0115] 如本文所用,"寡核苷酸"通常是指短的单链多核苷酸,其长度为(但不一定)小于约250个核苷酸。寡核苷酸可以是合成的。术语"寡核苷酸"和"多核苷酸"不是互相排斥的。上面对多核苷酸的描述同样且完全适用于寡核苷酸。

[0116] 本文的术语"抗体"以最广泛的含义使用,并且包括各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性即可。

[0117] "经分离的"抗体是已经鉴定并且自其自然环境的组分中分离和/或回收的抗体。其自然环境的污染物组分是会干扰抗体研究、诊断和/或治疗用途的材料,并且可以包括酶、激素和其它蛋白质或非蛋白质溶质。在一些实施例中,将抗体纯化至(1)大于抗体重量的95%(例如通过Lowry方法测定),在一些实施例中,大于99%重量;(2)足以获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度(例如通过使用旋转杯测序仪),或(3)均质(在还原或非还原条件下进行SDS-PAGE,使用例如考马斯蓝或银染)。经分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为不会存在抗体天然环境的至少一种组分。然而,通常,经分离的抗体将通过至少一个纯化步骤来制备。

[0118] "天然抗体"通常是约150,000道尔顿的异源四聚体糖蛋白,由两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链组成。每条轻链通过一个共价二硫键与重链相连,而二硫键的数目在不同免疫球蛋白同种型的重链之间变化。每条重链和轻链还具有规则间隔的链内二硫键。每条重链在一末端具有可变结构域(VH),其后是多个恒定结构域。每条轻链在一末端(VL)具有可变结构域,在另一末端具有恒定结构域;轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对齐,并且轻链可变结构域与重链的可变结构域对齐。据信特定的氨基酸残基在轻链和重链可变结构域之间形成界面。

[0119] 来自任何哺乳动物物种抗体(免疫球蛋白)的"轻链"基于其恒定结构域的氨基酸序列,可以配属为两种明显不同的类型中的一种,这两种类型分别称为卡帕("κ")和兰姆达("λ")。

[0120] 术语"恒定结构域"是指免疫球蛋白分子的一部分,该部分相对于免疫球蛋白的另一部分(即可变结构域,其包含抗原结合位点)具有更保守的氨基酸序列。恒定结构域包含重链的CH1、CH2和CH3结构域(统称为CH)和轻链的CHL(或CL)结构域。

[0121] 抗体的“可变区”或“可变结构域”是指抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。重链的可变结构域可称为“VH”。轻链的可变结构域可称为“VL”。这些结构域通常是抗体中变化最大的部分,并且包含抗原结合位点。

[0122] 术语“可变的”是指以下事实:可变结构域的某些部分在抗体之间的序列差异很大,并用于每种特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。然而,可变性并非在抗体的可变结构域中均匀分布。它集中在轻链和重链可变结构域中的三个称为高变区(HVR)的区段中。可变结构域中保守性更高的部分称为框架区(FR)。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个FR区,其主要采用β折叠结构,由三个HVR连接,这三个HVR形成连接β折叠结构的环并且在一些情况下形成β折叠结构的一部分。每条链中的HVR通过FR区紧密保持在一起,并且与来自另一条链的HVR一起,有助于抗体的抗原结合位点的形成(参见Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,National Institute of Health,Bethesda,Md.(1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合,但具有各自效应物功能,诸如抗体参与抗体依赖性细胞毒性作用。

[0123] 如本文所用,术语“高变区”、“HVR”或“HV”是指在序列上高变和/或形成结构上限定的环的抗体可变结构域的区域。通常,抗体包含六个HVR;三个在VH中(H1、H2、H3),并且三个在VL中(L1、L2、L3)。在天然抗体中,H3和L3在六个HVR中表现出最多的多样性,尤其是H3被认为在赋予抗体精细特异性方面起着独特的作用。参见,例如,Xu等人,Immunity 13:37-45(2000);Johnson和Wu,Methods in Molecular Biology 248:1 -25(Lo编辑,Human Press,Totowa,N.J.,2003)。实际上,仅由重链组成的天然存在的骆驼科动物抗体在不存在轻链的情况下是有功能并稳定的。参见,例如,Hamers-Casterman等人,Nature363:446-448(1 993);Sheriff等人,Nature Struct.Biol.3:733-736(1996)。

[0124] 许多HVR描述得到应用,并且包含于本文中。Kabat互补决定区(CDR)基于序列变异性并且是最常用的(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1 991))。相反,Chothia指的是结构环的位置(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901 -917(1987))。AbM HVR表示Kabat HVR和Chothia结构环之间的折衷,并且被牛津分子公司(Oxford Molecular)的AbM抗体建模软件采用。“接触”HVR基于可用的复杂晶体结构的分析结果。这些HVR中的每个的残基如下文所述。

[0125] 环Kabat AbM Chothia接触

[0126] L1 L24-L34 L24-L34 L26-L32 L30-L36L2 L50-L56 L50-L56 L50-L52 L46-L55L3 L89-L97 L89-L97 L91-L96 L89-L96H1 H31-H35B H26-H35B H26-H32 H30-H35B (Kabat编号)

[0127] H1 H31-H35 H26-H35 H26-H32 H30-H35(Chothia编号)

[0128] H2 H50-H65 H50-H58 H53-H55 H47-H58H3 H95-H102 H95-H102 H96-H101 H93-H101

[0129] HVR可以包括以下“扩展HVR”:VL中的24-36或24-34(L1)、46-56或50-56(L2)和89-97或89-96(L3),以及VH中的26-35(H1)、50-65或49-65(H2)和93-102、94-102或95-102(H3)。对于这些定义中的每一个,可变结构域残基均根据上述Kabat等人的方法进行编号。

[0130] “框架”或“FR”残基是除本文定义的HVR残基以外的那些可变结构域残基。

[0131] 术语“如Kabat的文献中所述的可变结构域残基编号”或“如Kabat的文献中所述的氨基酸位置编号”及其变型是指上述Kabat等人的文献中的用于抗体汇编的重链可变结构域或轻链可变结构域的编号系统。使用该编号系统,实际线性氨基酸序列可能包含较少或附加的氨基酸,其对应于可变结构域的FR或HVR的缩短或插入。例如,重链可变结构域可包括在H2的残基52之后的单个氨基酸插入残基(根据Kabat的残基52a)和在重链FR残基82之后的插入残基(例如,根据Kabat的残基82a、82b和82c等)。可通过将抗体序列与“标准”Kabat编号序列的同源性区域进行比对来确定给定抗体的残基的Kabat编号。

[0132] 当提及可变结构域中的残基(大约是轻链的残基1 -107和重链的残基1-1 13)时,通常使用Kabat编号系统(例如,Kabat等人,Sequences of Immunological Interest.第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991))。当提及免疫球蛋白重链恒定区中的残基时,通常使用“EU编号系统”或“EU索引”(例如,上述Kabat等人所报道的EU索引)。“Kabat所述的EU索引”是指人类lgG1 EU抗体的残基编号。

[0133] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换使用,是指其基本上完整形式的抗体而不是如下文定义的抗体片段。该术语特别是指具有包含Fc区的重链的抗体。

[0134] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,该部分包含其抗原结合区。在一些实施例中,本文所述的抗体片段是抗原结合片段。抗体片段的实例包括Fab、Fab’、F(ab’)2和Fv片段;双体抗体;线性抗体;单链抗体分子;和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0135] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同源的抗体群中获得的抗体,例如,除了可能以少量存在的可能的突变(例如,天然存在的突变)外,构成群体的单个抗体是相同的。因此,修饰语“单克隆的”表明抗体的特征不是离散抗体的混合物。在某些实施例中,这样的单克隆抗体通常包括含有结合靶标的多肽序列的抗体,其中靶标结合多肽序列通过包括从多个多肽序列中选择单个靶标结合多肽序列的过程获得。例如,选择过程可以是从多个克隆,例如杂交瘤克隆、噬菌体克隆或重组DNA克隆的集合中选择独特的克隆。应当理解,可以进一步改变选择的靶标结合序列,例如,用以提高对靶标的亲和力、用以使靶标结合序列人源化、用以提高其在细胞培养物中的产生、用以降低其在体内的免疫原性、用以产生多特异性抗体等,并且包含改变的靶标结合序列的抗体也是本发明的单克隆抗体。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂中的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除其特异性外,单克隆抗体制剂的优势还在于其通常不受其他免疫球蛋白的污染。

[0136] 修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得的,并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括例如杂交瘤方法(例如,Kohler和Milstein,Nature 256:495-97(1975);Hongo等人,Hybridoma 14(3):253-260(1995),Harlow等人,Antibodies:A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press,第2版1988);Hammerling等人,Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681(Elsevier,N.Y.,1981))、重组DNA方法(参见例如,美国专利号4,816,567)、噬菌体展示技术(参见例如,Clackson等人,Nature,352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581 -597(1992);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338(2):299-31 0(2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);

Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);以及Lee等人,J.Immunol.Methods 284(1 -2):119-132(2004)),以及用于在具有一部分或所有编码人免疫球蛋白序列的人免疫球蛋白基因座或基因的动物中产生人抗体或类人抗体的技术(参见例如,WO 1998/24893;WO 1996/34096;WO 1996/33735;WO 1991/10741;Jakobovits等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551(1993);Jakobovits等人,Nature 362:255-258(1993);Bruggemann等人,Year in Immunol.7:33(1 993);美国专利号5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;和5,661,016;Marks等人,Bio/Technology 10:779-783(1992);Lonberg等人,Nature 368:856-859(1994);Morrison,Nature 368:812-813(1994);Fishwild等人,Nature Biotechnol.14:845-851(1996);Neuberger,Nature Biotechnol.14:826(1996);以及Lonberg等人,Intern.Rev.Immunol.13:65-93(1995))。

[0137] “人抗体”是这样的抗体,其具有的氨基酸序列与由人或人细胞产生的或来源于利用人抗体库或其他人抗体编码序列的非人来源的抗体的氨基酸序列相对应。人抗体的该定义特别地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0138] “人源化”抗体是指这样的嵌合抗体,其包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人框架区(FR)的氨基酸残基。在某些实施例中,人源化抗体将基本上包含所有的至少一个,通常两个可变结构域,其中所有或基本上所有HVR(例如CDR)对应于非人抗体的HVR,并且所有或基本上所有的FR对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地可以包含来源于人抗体的抗体恒定区的至少一部分。

[0139] “人源化形式”的抗体,例如非人抗体,是指已经经历过人源化的抗体。

[0140] “阻断性”抗体或“拮抗剂”抗体是抑制或降低其所结合的抗原的生物学活性的抗体。例如,阻断性抗体或拮抗剂抗体基本上或完全抑制抗原的生物活性。

[0141] 如本文所用,术语“结合”、“特异性结合”或“具有特异性”是指可测量和可再现的相互作用,诸如靶标与抗体之间的结合,在分子(包括生物分子)的异质群体的存在下,其确定靶标的存在。例如,与靶标(其可以是表位)结合或特异性结合的抗体是与其结合其他靶标相比具有更大亲和力、亲合力、更容易和/或持续时间更长的结合该靶标的抗体。在一个实施例中,抗体与无关靶标的结合程度为该抗体与抗原结合的小于约10%,例如,通过放射免疫分析(RIA)所测量。在某些实施例中,与靶标特异性结合的抗体的解离常数(Kd)为<1μM、<100nM、<10nM、<1nM或<0.1nM。在某些实施例中,抗体与蛋白上的表位特异性地结合,该表位在不同物类的蛋白之间具有保守性。在另一实施例中,特异性结合可以包括但不要求排他结合。

[0142] 相对于本文所鉴别的多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”被定义为在比对候选序列与被比较多肽序列并引入缺口(如有必要)以实现最大的序列同一性百分比之后,并且在不考虑将任何保守取代作为序列同一性的组成部分的情况下,候选序列中的氨基酸残基与被比较多肽序列中的氨基酸残基相同的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如使用可公开获得的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于测量比对的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0143] 术语“检测”包括任何检测手段,包括直接检测和间接检测。如本文所用,术语“生

物标志物”(例如,“生物标志物”诸如本文描述的激酶融合或融合核酸分子或多肽)是指可在样品中检测到的指示物,例如预测性、诊断性和/或预后性指示物。生物标志物可以用作以某些特征、分子特征、病理特征、组织学特征和/或临床特征为特征的疾病或疾患(例如,癌症)的特定亚型的指示物(例如,响应于包括免疫检查点抑制剂的疗法)。在一些实施例中,生物标志物是基因的集合或基因集合中的大量突变/改变(例如,体细胞突变)。生物标志物包括但不限于多核苷酸(例如DNA和/或RNA)、多核苷酸改变(例如,多核苷酸拷贝数改变,例如,DNA拷贝数改变)、多肽、多肽和多核苷酸修饰(例如,翻译后修饰)、碳水化合物和/或基于糖脂的分子标志物。

[0144] 如本文所用,“扩增”通常是指产生所需序列的多个拷贝的过程。“多拷贝”意指至少两个拷贝。“拷贝”不一定意指与模板序列具有完美的序列互补性或同一性。例如,拷贝可包括核苷酸类似物,例如脱氧肌苷、有意的序列改变(例如通过包含与模板可杂交但不互补的序列的引物所引入的序列改变)和/或扩增过程中发生的序列错误。

[0145] 如本文所用,“聚合酶链式反应”或“PCR”技术通常是指这样的程序,其中如例如美国专利号4,683,195中所述扩增微量的特定核酸、RNA和/或DNA片段。通常,需要从目的区域的末端或以外的区域获得序列信息,以便可以设计寡核苷酸引物;这些引物在序列上与待扩增模板的相反链相同或相似。两条引物的5’末端核苷酸可能与扩增材料的末端一致。PCR可用于从总基因组DNA以及转录自总细胞RNA序列、噬菌体序列或质粒序列的cDNA等扩增特定的RNA序列、特定的DNA序列。通常参见Mullis等人,Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol.51:263(1987)和Erlich编辑,PCR Technology(Stockton Press,NY,1989)。如本文所用,PCR被认为是用于扩增核酸测试样品的核酸聚合酶反应方法的一种,但不是唯一的示例,包括使用已知的核酸(DNA或RNA)作为引物并利用核酸聚合酶扩增或产生特定的核酸片段,或扩增或产生与特定核酸互补的特定核酸片段。

[0146] 如本文所用,术语“诊断”是指分子或病理病理状态、疾病或病症(例如,癌症)的鉴定或分类。例如,“诊断”可以指特定类型的癌症的鉴定。“诊断”还可以指癌症的特定亚型的分类,例如,通过组织病理学标准或分子特征(例如,以一种生物标志物或生物标志物组合的表达为特征的亚型(例如,特定基因或由所述基因编码的蛋白质))进行。

[0147] 如本文所用,术语“辅助诊断”是指有助于做出关于疾病或疾患(例如,癌症)的特定类型的症状或状况的存在或性质的临床确定的方法。例如,辅助诊断疾病或病症(例如,癌症)的方法可以包括测量来自个体的生物样品中的某些体细胞突变。

[0148] 如本文所用,术语“样品”是指获自或来源于目标受试者和/或个体的组合物,其含有例如基于物理、生化、化学和/或生理特征待进行表征和/或鉴定的细胞和/或其他分子实体。例如,短语“疾病样品”及其变型是指从目标受试者获得的任何样品,其预期或已知含有待表征的细胞和/或分子实体。样品包括但不限于组织样品、原代或培养的细胞或细胞系、细胞上清液、细胞裂解物、血小板、血清、血浆、玻璃体液、淋巴液、滑液、卵泡液、精液、羊水、乳汁、全血、血浆、血清、血液来源的细胞、尿液、脑脊髓液、唾液、痰、眼泪、汗液、粘液、肿瘤裂解物和组织培养基、组织提取物诸如均质化的组织、肿瘤组织、细胞提取物及其组合。在一些情况下,样品是全血样品、血浆样品、血清样品或其组合。在一些实施例中,样品来自肿瘤(例如,“肿瘤样品”),诸如来自活检。在一些实施例中,样品是福尔马林固定的、石蜡包埋的(FFPE)样品。

[0149] 如本文所用,“肿瘤细胞”是指存在于肿瘤或其样品中的任何肿瘤细胞。使用本领域已知的和/或本文所述的方法,可以将肿瘤细胞与可能存在于肿瘤样品中的其他细胞,例如基质细胞和肿瘤浸润免疫细胞区分开来。

[0150] 如本文所用,“参考样品”、“参考细胞”、“参考组织”、“对照样品”、“对照细胞”或“对照组织”是指用于比较目的的样品、细胞、组织、标准品或水平。

[0151] “关联”或“相关”是指以任何方式将第一分析或方案的性能和/或结果与第二分析或方案的性能和/或结果进行比较。例如,可以在执行第二方案时使用第一分析或方案的结果,和/或可以使用第一分析或方案的结果来确定是否应该执行第二分析或方案。关于多肽分析或方案的实施例,可以使用多肽表达分析或方案的结果来确定是否应进行具体的治疗方案。关于多核苷酸分析或方案的实施例,可以使用多核苷酸表达分析或方案的结果来确定是否应进行具体的治疗方案。

[0152] 可以使用指示对个体有益的任何终点来评定“个体应答”或“应答”,包括但不限于(1)在一定程度上抑制疾病进展(例如,癌症进展),包括减缓和完全阻滞;(2)减小肿瘤大小;(3)抑制(即,减少、减缓或完全停止)癌细胞浸润到邻近的周围器官和/或组织中;(4)抑制(即,减少、减缓或完全停止)转移;(5)在某种程度上减轻与该疾病或疾患(例如,癌症)相关联的一种或多种症状;(6)增加或延长存活期长度,包括总存活期和无进展存活期;和/或(7)在治疗后的给定时间点降低死亡率。

[0153] 患者对药物和治疗的“有效应答”或患者的“响应性”和类似措词是指赋予处于患疾病或疾患(诸如癌症)的风险中或患有该疾病或疾患的患者的临床或治疗有益效果。在一个实施例中,这种益处包括以下中的任何一者或多者:延长存活期(包括总存活期和/或无进展存活期);导致客观应答(包括完全应答或部分应答);或改善癌症的体征或症状。

[0154] “治疗有效量”是指用于治疗或预防哺乳动物的疾病或疾患的治疗剂的量。在癌症的病例中,治疗剂的治疗有效量可以减少癌细胞的数量;减小原发性肿瘤大小;抑制(即,在一定程度上减缓和在一些实施例中停止)癌细胞浸润到周围器官中;抑制(即,在一定程度上减缓和在一些实施例中停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上缓解与该疾患相关联的一种或多种症状。在某种程度上,药物可阻止生长和/或杀死既存癌细胞,它可以抑制细胞生长和/或具有细胞毒性。对于癌症疗法,可以例如通过评估存活期、到疾病进展的时间(TTP)、缓解率(例如,CR和PR)、缓解持续时间和/或生活质量来测量体内功效。

[0155] 术语“药物配制品”是指这样一种制剂,其处于允许包含在其中的活性成分的生物活性有效的形式,并且不含对于将被施用配制品的受试者具有不可接受的毒性的额外组分。

[0156] “药用载体”是指药物配制品中除活性成分外的对受试者无毒的成分。药用载体包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂,或防腐剂。

[0157] 如本文所用,“治疗(treatment)”(及其语法变型,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变所治疗个体的自然进程的临床干预,并且可以是为了预防或在临床病理学的进程中进行。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、减轻症状、削弱疾病的任何直接或间接病理学后果、预防转移、降低疾病进展的速率、改善或减轻疾病状态,以及缓解或改善预后。

[0158] 如本文所用,术语“个体”、“患者”或“受试者”可互换使用并且是指任何需要治疗的单一动物,例如,哺乳动物(包括诸如非人类动物,例如,狗、猫、马、兔子、动物园动物、牛、猪、绵羊和非人类灵长类动物)。在特定实施例中,本文中的患者是人。

[0159] 如本文所用,“施用”意指给予受试者(例如,患者)一定剂量的药剂或药物组合物(例如,包括该药剂的药物组合物)的方法。可以通过任何合适的方式施用,包括肠胃外、肺内和鼻内施用,并且如果需要局部治疗,则可以病灶内施用。肠胃外输注包括,例如,肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。给药可以通过任何合适的途径进行,例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射,部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文考虑了各种投配时间安排,包括但不限于在各个时间点处的单次或多次施用、推注施用,以及脉冲输注。

[0160] 如本文所用,术语“同时”是指两种或更多种治疗剂的施用,其中至少部分施用在时间上重叠。因此,同时施用包括当中止一种或多种药剂的施用后继续一种或多种其他药剂施用的给药方案。

[0161] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明书,其含有涉及此类治疗产品的使用的有关适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌症和/或警告的信息。

[0162] “制造制品”是包含至少一种药剂的任何制造品(例如,包装或容器)或试剂盒,该药剂为例如本文所述的用于治疗疾病或疾患(例如,癌症)的药物或用于特异性地检测生物标志物(例如,激酶融合或本文所述的融合核酸分子或多肽)的试剂。在某些实施例中,制品或试剂盒作为用于执行本文所述方法的单元来推销、分发或贩售。

[0163] 如本文所用,短语“基于”意指,有关一种或多种生物标志物(例如,激酶融合或本文所述的融合核酸分子或多肽)的信息用于告知治疗决策、包装插页或市场营销/促销指南上提供的信息等。

[0164] 术语“等位基因频率”和“等位基因分数”在本文中可互换使用,并且是指对应于特定等位基因的序列读段相对于针对基因组基因座的总序列读段数的分数。术语“变体等位基因频率”和“变体等位基因分数”在本文中可互换使用,并且是指对应于特定变体等位基因的序列读段相对于针对基因组基因座的总序列读段数的分数。

[0165] III.方法、系统和设备

[0166] 在某些方面,本文提供了用于选择用于患有癌症的个体的治疗的方法;用于鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法;用于预测患有癌症的个体的存活期的方法;用于治疗癌症或延缓癌症进展的方法;用于监测、评估或筛查患有癌症的个体的方法;用于评定个体的癌症中的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的方法;用于检测ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的方法;用于检测个体中是否存在癌症的方法;用于监测个体中癌症的进展或复发的方法;用于鉴定用于有此需要的个体的癌症的候选治疗的方法;用于鉴定可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的患有癌症的个体的方法;以及用于预测患有癌症的、接受包括抗癌疗法的治疗的个体的存活期的方法。

[0167] 在一些实施例中,本文提供的方法包括在来自个体(例如,患有癌症、疑似患有癌症、正在接受癌症治疗或正在接受癌症检测的个体)的样品中检测ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由融合核酸分子编码的

融合多肽。在一些实施例中,在该样品中检测到融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽将该个体鉴定为可能从包括抗癌疗法(例如,如本文所述)的治疗中获益的个体。在一些实施例中,这些方法包括选择抗癌疗法作为用于患有癌症的个体的治疗,例如,响应于在样品中检测到ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,这些方法包括至少部分地基于在来自个体的样品中检测到ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽而生成报告,该报告包括经鉴定用于该个体的一种或多种治疗选项。在一些实施例中,该一种或多种治疗选项包括如本文所述的抗癌疗法。在一些实施例中,这些方法包括响应于在来自个体的样品中检测到ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽而向个体施用有效量的包括抗癌疗法(例如,如本文所述)的治疗。在一些实施例中,响应于在来自个体的样品中检测到ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽而预测,与癌症不包含该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的个体的存活期相比,该个体当接受包括抗癌疗法(例如,如本文所述)的治疗时具有更长的存活期。在一些实施例中,这些方法包括提供对ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的评定,例如,响应于检测样品中是否存在该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,这些方法包括检测来自个体的样品中是否存在癌症或获取来自个体的样品中是否存在癌症的知识。在一些实施例中,这些方法包括在于第一时间点从个体获得的第一样品中检测是否存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽;在于该第一时间点之后的第二时间点从个体获得的第二样品中检测是否存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽;以及至少部分地基于第一样品和/或第二样品中是否存在该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽而提供对个体的癌症进展或癌症复发的评定。在一些实施例中,这些方法包括对从个体获得的样品进行DNA测序以确定基因的测序突变谱,其中该测序突变谱鉴定是否存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,这些方法包括至少部分地基于基因的测序突变谱来鉴定候选治疗。在一些实施例中,候选治疗包括本文所述的抗癌疗法。在一些实施例中,至少部分地基于测序突变谱中鉴定的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子的存在来鉴定候选治疗。

[0168] 在一些实施例中,本文提供的方法包括获取来自个体(例如,患有癌症、疑似患有癌症、正在接受癌症治疗或正在接受癌症检测的个体)的样品中的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识。在一些实施例中,来自个体的样品中存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识将该个体鉴定为可能从包括抗癌疗法(例如,如本文所述)的治疗中获益的个体。在一些实施例中,这些方法包括选择抗癌疗法(例如,如本文所述)作为用于患有癌

症的个体的治疗,例如,响应于来自个体的样品中存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识。在一些实施例中,这些方法包括至少部分地基于来自个体的样品中存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而生成报告,该报告包括经鉴定用于该个体的一种或多种治疗选项。在一些实施例中,该一种或多种治疗选项包括本文所述的抗癌疗法。在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而将该个体归类为接受包括抗癌疗法(例如,如本文所述)的治疗的候选者。在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而将该个体鉴定为可能对包括抗癌疗法(例如,如本文所述)的治疗作出反应。在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而预测,例如,与癌症不包含该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的个体的存活期相比,该个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而预测,与癌症不表现该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比,该个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。在一些实施例中,这些方法包括响应于获取来自个体的样品中的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而向个体施用有效量的包括抗癌疗法(例如,如本文所述)的治疗。在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识而预测,与癌症不包含ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比,该个体对抗癌疗法的治疗具有改善的应答。在一些实施例中,这种方法包括提供对ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的评定,例如,响应于获取来自个体的样品中是否存在该融合核酸分子或由该融合核酸分子编码的融合多肽的知识。在一些实施例中,这些方法包括检测来自个体的样品中是否存在癌症或获取来自个体的样品中是否存在癌症的知识。

[0169] 在其他方面,本文提供了系统。在一些实施例中,本公开的系统包括被配置为存储一个或多个程序指令的存储器;以及被配置为执行该一个或多个程序指令的一个或多个处理器。在一些实施例中,当该一个或多个处理器执行该一个或多个程序指令时,该一个或多个程序指令被配置为:(a)获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中该一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;(b)分析该多个序列读段是否存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及(c)基于该分析,检测样品中的融合核酸分子。在一些实施例中,样品来自患有癌症、疑似患有癌症、正在

接受癌症治疗或正在接受癌症检测的个体。

[0170] 在其他方面,本文提供了非暂时性计算机可读存储介质。在一些实施例中,本公开的非暂时性计算机可读存储介质包括可由一个或多个计算机处理器执行的一个或多个程序,用于执行一种方法。在一些实施例中,该方法包括(a)使用该一个或多个处理器该获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中该一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;(b)使用该一个或多个处理器分析该多个序列读段是否存在ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及(c)使用该一个或多个处理器并基于该分析,检测样品中的融合核酸分子。在一些实施例中,样品来自患有癌症、疑似患有癌症、正在接受癌症治疗或正在接受癌症检测的个体。

[0171] 在本文提供的任何方法、系统或非暂时性计算机可读存储介质的一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。在一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为实体瘤。在一些实施例中,该融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且该癌症为血液系统恶性肿瘤。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为B细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮

(移行细胞)癌、非特指型(NOS)乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为与表4中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,癌症为与表5中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且融合核酸分子包含与表5中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0172] 在本文提供的任何方法、系统或非暂时性计算机可读存储介质的一些实施例中,融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为与表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。在一些实施例中,融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,癌症为与表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且融合核酸分子包含与表6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0173] A.激酶融合

[0174] 本公开的某些方面涉及基因组重排,其涉及编码激酶的基因,诸如ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因。本公开的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1重排可能涉及任何染色体易位、融合或重排,其涉及ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因的基因座。在一些实施例中,本公开的重排产生融合核酸分子,其包含与另一基因的至少一部分融合的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因的至少一部分。因此,本公开的某些方面涉及ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,以及由此类融合核酸分子编码的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合多肽。

[0175] 在一些方面,本文提供了涉及ALK基因的重排,以及ALK融合核酸分子和多肽。

[0176] 如本文所用,“间变性淋巴瘤激酶”或“ALK”是指编码ALK mRNA或多肽的基因。ALK基因编码ALK受体酪氨酸激酶蛋白。ALK也称为CD246、NBLST3、间变性淋巴瘤受体酪氨酸激酶和ALK受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,ALK基因是人ALK基因。示例性的ALK基因由NCBI

基因ID编号238表示。示例性的ALK mRNA序列由NCBI参考序列NM_004304表示,如下提供为SEQ ID NO:1。ALK多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004295表示。

[0177]

AGATGCGATCCAGCGGCTCTGGGGGCGGCAGCGGTGGTAGCAGCTGG
TACCTCCCGCCGCCTCTGTTCGGAGGGTCGCGGGGCACCGAGGTGCTT
TCCGGCCGCCCTCTGGTCGGCCACCCAAAGCCGCGGGCGCTGATGATG
GGTGAGGAGGGGGCGGCAAGATTTCGGGCGCCCCTGCCCTGAACGCC
CTCAGCTGCTGCCGCCGGGGCCGCTCCAGTGCCTGCGAACTCTGAGGA
GCCGAGGCGCCGGTGAGAGCAAGGACGCTGCAAACTTGCGCAGCGCG
GGGGCTGGGATTCACGCCCAGAAGTTCAGCAGGCAGACAGTCCGAAG
CCTTCCCGCAGCGGAGAGATAGCTTGAGGGTGCGCAAGACGGCAGCC
TCCGCCCTCGGTTCCCGCCCAGACCGGGCAGAAGAGCTTGGAGGAGC
CAAAAGGAACGCAAAAGGCGGCCAGGACAGCGTGCAGCAGCTGGGA
GCCGCCGTTCTCAGCCTTAAAAGTTGCAGAGATTGGAGGCTGCCCCGA
GAGGGGACAGACCCCAGCTCCGACTGCGGGGGGCAGGAGAGGACGG
TACCCAACTGCCACCTCCCTTCAACCATAGTAGTTCCTCTGTACCGAG
CGCAGCGAGCTACAGACGGGGGCGCGGCACTCGGCGCGGAGAGCGG
GAGGCTCAAGGTCCCAGCCAGTGAGCCCAGTGTGCTTGAGTGTCTCTG
GACTCGCCCCTGAGCTTCCAGGTCTGTTTCATTTAGACTCCTGCTCGCC
TCCGTGCAGTTGGGGGAAAGCAAGAGACTTGCGCGCACGCACAGTCC
TCTGGAGATCAGGTGGAAGGAGCCGCTGGGTACCAAGGACTGTTCAG
AGCCTCTTCCCATCTCGGGGAGAGCGAAGGGTGAGGCTGGGCCCGGA
GAGCAGTGTAAACGGCCTCCTCCGGCGGGATGGGAGCCATCGGGCTC
CTGTGGCTCCTGCCGCTGCTGCTTTCCACGGCAGCTGTGGGCTCCGGG
ATGGGGACCGGCCAGCGCGCGGGCTCCCCAGCTGCGGGGCCGCCGCT
GCAGCCCCGGGAGCCACTCAGCTACTCGCGCCTGCAGAGGAAGAGTC
TGGCAGTTGACTTCGTGGTGCCCTCGCTCTTCCGTGTCTACGCCCGGG
ACCTACTGCTGCCACCATCCTCCTCGGAGCTGAAGGCTGGCAGGCCCG
AGGCCCGCGGCTCGCTAGCTCTGGACTGCGCCCCGCTGCTCAGGTTGC
TGGGGCCGGCGCCGGGGGTCTCCTGGACCGCCGGTTCACCAGCCCCG
GCAGAGGCCCGGACGCTGTCCAGGGTGCTGAAGGGCGGCTCCGTGCG

[0178]

CAAGCTCCGGCGTGCCAAGCAGTTGGTGCTGGAGCTGGGCGAGGAGG
CGATCTTGGAGGGTTGCGTCGGGCCCCCCGGGGAGGCGGCTGTGGGG
CTGCTCCAGTTCAATCTCAGCGAGCTGTTCAGTTGGTGGATTCGCCAA
GGCGAAGGGCGACTGAGGATCCGCCTGATGCCCGAGAAGAAGGCGTC
GGAAGTGGGCAGAGAGGGAAGGCTGTCCGCGGCAATTCGCGCCTCCC
AGCCCCGCCTTCTCTTCCAGATCTTCGGGACTGGTCATAGCTCCTTGG
AATCACCAACAAACATGCCTTCTCCTTCTCCTGATTATTTTACATGGAA
TCTCACCTGGATAATGAAAGACTCCTTCCCTTTCCTGTCTCATCGCAGC
CGATATGGTCTGGAGTGCAGCTTTGACTTCCCCTGTGAGCTGGAGTAT
TCCCCTCCACTGCATGACCTCAGGAACCAGAGCTGGTCCTGGCGCCGC
ATCCCCTCCGAGGAGGCCTCCCAGATGGACTTGCTGGATGGGCCTGGG
GCAGAGCGTTCTAAGGAGATGCCCAGAGGCTCCTTTCTCCTTCTCAAC
ACCTCAGCTGACTCCAAGCACACCATCCTGAGTCCGTGGATGAGGAG
CAGCAGTGAGCACTGCACACTGGCCGTCTCGGTGCACAGGCACCTGC
AGCCCTCTGGAAGGTACATTGCCCAGCTGCTGCCCCACAACGAGGCTG
CAAGAGAGATCCTCCTGATGCCCACTCCAGGGAAGCATGGTTGGACA
GTGCTCCAGGGAAGAATCGGGCGTCCAGACAACCCATTTCGAGTGGC
CCTGGAATACATCTCCAGTGGAAACCGCAGCTTGTCTGCAGTGGACTT
CTTTGCCCTGAAGAACTGCAGTGAAGGAACATCCCCAGGCTCCAAGA
TGGCCCTGCAGAGCTCCTTCACTTGTTGGAATGGGACAGTCCTCCAGC
TTGGGCAGGCCTGTGACTTCCACCAGGACTGTGCCCAGGGAGAAGAT
GAGAGCCAGATGTGCCGGAAACTGCCTGTGGGTTTTTACTGCAACTTT
GAAGATGGCTTCTGTGGCTGGACCCAAGGCACACTGTCACCCCACACT
CCTCAATGGCAGGTCAGGACCCTAAAGGATGCCCGGTTCCAGGACCA
CCAAGACCATGCTCTATTGCTCAGTACCACTGATGTCCCCGCTTCTGA
AAGTGCTACAGTGACCAGTGCTACGTTTCCTGCACCGATCAAGAGCTC
TCCATGTGAGCTCCGAATGTCCTGGCTCATTCGTGGAGTCTTGAGGGG
AAACGTGTCCTTGGTGCTAGTGGAGAACAAAACCGGGAAGGAGCAAG
GCAGGATGGTCTGGCATGTCGCCGCCTATGAAGGCTTGAGCCTGTGGC
AGTGGATGGTGTTGCCTCTCCTCGATGTGTCTGACAGGTTCTGGCTGC

[0179]

AGATGGTCGCATGGTGGGGACAAGGATCCAGAGCCATCGTGGCTTTT
GACAATATCTCCATCAGCCTGGACTGCTACCTCACCATTAGCGGAGAG
GACAAGATCCTGCAGAATACAGCACCCAAATCAAGAAACCTGTTTGA
GAGAAACCCAAACAAGGAGCTGAAACCCGGGGAAAATTCACCAAGA
CAGACCCCCATCTTTGACCCTACAGTTCATTGGCTGTTCACCACATGT
GGGGCCAGCGGGCCCCATGGCCCCACCCAGGCACAGTGCAACAACGC
CTACCAGAACTCCAACCTGAGCGTGGAGGTGGGGAGCGAGGGCCCCC
TGAAAGGCATCCAGATCTGGAAGGTGCCAGCCACCGACACCTACAGC
ATCTCGGGCTACGGAGCTGCTGGCGGGAAAGGCGGGAAGAACACCAT
GATGCGGTCCCACGGCGTGTCTGTGCTGGGCATCTTCAACCTGGAGAA
GGATGACATGCTGTACATCCTGGTTGGGCAGCAGGGAGAGGACGCCT
GCCCCAGTACAAACCAGTTAATCCAGAAAGTCTGCATTGGAGAGAAC
AATGTGATAGAAGAAGAAATCCGTGTGAACAGAAGCGTGCATGAGTG
GGCAGGAGGCGGAGGAGGAGGGGGTGGAGCCACCTACGTATTTAAGA
TGAAGGATGGAGTGCCGGTGCCCCTGATCATTGCAGCCGGAGGTGGT
GGCAGGGCCTACGGGGCCAAGACAGACACGTTCCACCCAGAGAGACT
GGAGAATAACTCCTCGGTTCTAGGGCTAAACGGCAATTCCGGAGCCG
CAGGTGGTGGAGGTGGCTGGAATGATAACACTTCCTTGCTCTGGGCCG
GAAAATCTTTGCAGGAGGGTGCCACCGGAGGACATTCCTGCCCCCAG
GCCATGAAGAAGTGGGGGTGGGAGACAAGAGGGGGTTTCGGAGGGG
GTGGAGGGGGGTGCTCCTCAGGTGGAGGAGGCGGAGGATATATAGGC
GGCAATGCAGCCTCAAACAATGACCCCGAAATGGATGGGGAAGATGG
GGTTTCCTTCATCAGTCCACTGGGCATCCTGTACACCCCAGCTTTAAA
AGTGATGGAAGGCCACGGGGAAGTGAATATTAAGCATTATCTAAACT
GCAGTCACTGTGAGGTAGACGAATGTCACATGGACCCTGAAAGCCAC
AAGGTCATCTGCTTCTGTGACCACGGGACGGTGCTGGCTGAGGATGGC
GTCTCCTGCATTGTGTCACCCACCCCGGAGCCACACCTGCCACTCTCG
CTGATCCTCTCTGTGGTGACCTCTGCCCTCGTGGCCGCCCTGGTCCTGG
CTTTCTCCGGCATCATGATTGTGTACCGCCGGAAGCACCAGGAGCTGC
AAGCCATGCAGATGGAGCTGCAGAGCCCTGAGTACAAGCTGAGCAAG

[0180]

CTCCGCACCTCGACCATCATGACCGACTACAACCCCAACTACTGCTTT
GCTGGCAAGACCTCCTCCATCAGTGACCTGAAGGAGGTGCCGCGGAA
AAACATCACCCTCATTCGGGGTCTGGGCCATGGCGCCTTTGGGGAGGT
GTATGAAGGCCAGGTGTCCGGAATGCCCAACGACCCAAGCCCCCTGC
AAGTGGCTGTGAAGACGCTGCCTGAAGTGTGCTCTGAACAGGACGAA
CTGGATTTCCTCATGGAAGCCCTGATCATCAGCAAATTCAACCACCAG
AACATTGTTCGCTGCATTGGGGTGAGCCTGCAATCCCTGCCCCGGTTC
ATCCTGCTGGAGCTCATGGCGGGGGGAGACCTCAAGTCCTTCCTCCGA
GAGACCCGCCCTCGCCCGAGCCAGCCCTCCTCCCTGGCCATGCTGGAC
CTTCTGCACGTGGCTCGGGACATTGCCTGTGGCTGTCAGTATTTGGAG
GAAAACCACTTCATCCACCGAGACATTGCTGCCAGAAACTGCCTCTTG
ACCTGTCCAGGCCCTGGAAGAGTGGCCAAGATTGGAGACTTCGGGAT
GGCCCGAGACATCTACAGGGCGAGCTACTATAGAAAGGGAGGCTGTG
CCATGCTGCCAGTTAAGTGGATGCCCCCAGAGGCCTTCATGGAAGGA
ATATTCACTTCTAAAACAGACACATGGTCCTTTGGAGTGCTGCTATGG
GAAATCTTTTCTCTTGGATATATGCCATACCCCAGCAAAAGCAACCAG
GAAGTTCTGGAGTTTGTCACCAGTGGAGGCCGGATGGACCCACCCAA
GAACTGCCCTGGGCCTGTATACCGGATAATGACTCAGTGCTGGCAACA
TCAGCCTGAAGACAGGCCCAACTTTGCCATCATTTTGGAGAGGATTGA
ATACTGCACCCAGGACCCGGATGTAATCAACACCGCTTTGCCGATAGA
ATATGGTCCACTTGTGGAAGAGGAAGAGAAAGTGCCTGTGAGGCCCA
AGGACCCTGAGGGGGTTCCTCCTCTCCTGGTCTCTCAACAGGCAAAAC
GGGAGGAGGAGCGCAGCCCAGCTGCCCCACCACCTCTGCCTACCACC
TCCTCTGGCAAGGCTGCAAAGAAACCCACAGCTGCAGAGATCTCTGTT
CGAGTCCCTAGAGGGCCGGCCGTGGAAGGGGGACACGTGAATATGGC
ATTCTCTCAGTCCAACCCTCCTTCGGAGTTGCACAAGGTCCACGGATC
CAGAAACAAGCCCACCAGCTTGTGGAACCCAACGTACGGCTCCTGGT
TTACAGAGAAACCCACCAAAAAGAATAATCCTATAGCAAAGAAGGAG
CCACACGACAGGGGTAACCTGGGGCTGGAGGGAAGCTGTACTGTCCC
ACCTAACGTTGCAACTGGGAGACTTCCGGGGGCCTCACTGCTCCTAGA

GCCCTCTTCGCTGACTGCCAATATGAAGGAGGTACCTCTGTTCAGGCT
ACGTCACTTCCCTTGTGGGAATGTCAATTACGGCTACCAGCAACAGGG
CTTGCCCTTAGAAGCCGCTACTGCCCCTGGAGCTGGTCATTACGAGGA
TACCATTCTGAAAAGCAAGAATAGCATGAACCAGCCTGGGCCCTGAG
CTCGGTCGCACACTCACTTCTCTTCCTTGGGATCCCTAAGACCGTGGA
GGAGAGAGAGGCAATGGCTCCTTCACAAACCAGAGACCAAATGTCAC
GTTTTGTTTTGTGCCAACCTATTTTGAAGTACCACCAAAAAAGCTGTAT
TTTGAAAATGCTTTAGAAAGGTTTTGAGCATGGGTTCATCCTATTCTTT
CGAAAGAAGAAAATATCATAAAAATGAGTGATAAATACAAGGCCCAG
ATGTGGTTGCATAAGGTTTTTATGCATGTTTGTTGTATACTTCCTTATG
CTTCTTTCAAATTGTGTGTGCTCTGCTTCAATGTAGTCAGAATTAGCTG
CTTCTATGTTTCATAGTTGGGGTCATAGATGTTTCCTTGCCTTGTTGAT
GTGGACATGAGCCATTTGAGGGGAGAGGGAACGGAAATAAAGGAGTT
ATTTGTAATGACTAA (SEQ ID NO: 1)

[0181] 在一些方面,本文提供了涉及BRAF基因的重排,以及BRAF融合核酸分子和多肽。

[0182] 如本文所用,“B-Raf原癌基因、丝氨酸/苏氨酸激酶”或“BRAF”是指编码BRAF mRNA或多肽的基因。BRAF基因编码BRAF丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白。BRAF也称为NS7、B-raf、BRAF1、RAFB1、B-RAF1和B-Raf原癌基因、丝氨酸/苏氨酸激酶。在一些实施例中,BRAF基因是人BRAF基因。示例性的BRAF基因由NCBI基因ID编号673表示。示例性的BRAF mRNA序列由NCBI参考序列NM_004333表示,如下提供为SEQ ID NO:2.BRAF多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004324表示。

CTTCCCCCAATCCCCTCAGGCTCGGCTGCGCCCGGGGCCGCGGGCCGG
TACCTGAGGTGGCCCAGGCGCCCTCCGCCCGCGGCGCCGCCCGGGCC
GCTCCTCCCCGCGCCCCCCGCGCCCCCCGCTCCTCCGCCTCCGCCTCC

[0183] GCCTCCGCCTCCCCCAGCTCTCCGCCTCCCTTCCCCCTCCCCGCCCGAC
AGCGGCCGCTCGGGCCCCGGCTCTCGGTTATAAGATGGCGGCGCTGA
GCGGTGGCGGTGGTGGCGGCGCGGAGCCGGGCCAGGCTCTGTTCAAC
GGGGACATGGAGCCCGAGGCCGGCGCCGGCGCCGGCGCCGCGGCCTC

[0184]

TTCGGCTGCGGACCCTGCCATTCCGGAGGAGGTGTGGAATATCAAAC
AAATGATTAAGTTGACACAGGAACATATAGAGGCCCTATTGGACAAA
TTTGGTGGGGAGCATAATCCACCATCAATATATCTGGAGGCCTATGAA
GAATACACCAGCAAGCTAGATGCACTCCAACAAAGAGAACAACAGTT
ATTGGAATCTCTGGGGAACGGAACTGATTTTTCTGTTTCTAGCTCTGCA
TCAATGGATACCGTTACATCTTCTTCCTCTTCTAGCCTTTCAGTGCTAC
CTTCATCTCTTTCAGTTTTTCAAAATCCCACAGATGTGGCACGGAGCA
ACCCCAAGTCACCACAAAAACCTATCGTTAGAGTCTTCCTGCCCAACA
AACAGAGGACAGTGGTACCTGCAAGGTGTGGAGTTACAGTCCGAGAC
AGTCTAAAGAAAGCACTGATGATGAGAGGTCTAATCCCAGAGTGCTG
TGCTGTTTACAGAATTCAGGATGGAGAGAAGAAACCAATTGGTTGGG
ACACTGATATTTCCTGGCTTACTGGAGAAGAATTGCATGTGGAAGTGT
TGGAGAATGTTCCACTTACAACACACAACTTTGTACGAAAAACGTTTT
TCACCTTAGCATTTTGTGACTTTTGTCGAAAGCTGCTTTTCCAGGGTTT
CCGCTGTCAAACATGTGGTTATAAATTTCACCAGCGTTGTAGTACAGA
AGTTCCACTGATGTGTGTTAATTATGACCAACTTGATTTGCTGTTTGTC
TCCAAGTTCTTTGAACACCACCCAATACCACAGGAAGAGGCGTCCTTA
GCAGAGACTGCCCTAACATCTGGATCATCCCCTTCCGCACCCGCCTCG
GACTCTATTGGGCCCCAAATTCTCACCAGTCCGTCTCCTTCAAAATCC
ATTCCAATTCCACAGCCCTTCCGACCAGCAGATGAAGATCATCGAAAT
CAATTTGGGCAACGAGACCGATCCTCATCAGCTCCCAATGTGCATATA
AACACAATAGAACCTGTCAATATTGATGACTTGATTAGAGACCAAGG
ATTTCGTGGTGATGGAGGATCAACCACAGGTTTGTCTGCTACCCCCCC
TGCCTCATTACCTGGCTCACTAACTAACGTGAAAGCCTTACAGAAATC
TCCAGGACCTCAGCGAGAAAGGAAGTCATCTTCATCCTCAGAAGACA
GGAATCGAATGAAAACACTTGGTAGACGGGACTCGAGTGATGATTGG
GAGATTCCTGATGGGCAGATTACAGTGGGACAAAGAATTGGATCTGG
ATCATTTGGAACAGTCTACAAGGGAAAGTGGCATGGTGATGTGGCAG
TGAAAATGTTGAATGTGACAGCACCTACACCTCAGCAGTTACAAGCCT
TCAAAAATGAAGTAGGAGTACTCAGGAAAACACGACATGTGAATATC

[0185]

CTACTCTTCATGGGCTATTCCACAAAGCCACAACTGGCTATTGTTACC
CAGTGGTGTGAGGGCTCCAGCTTGTATCACCATCTCCATATCATTGAG
ACCAAATTTGAGATGATCAAACTTATAGATATTGCACGACAGACTGCA
CAGGGCATGGATTACTTACACGCCAAGTCAATCATCCACAGAGACCTC
AAGAGTAATAATATATTTCTTCATGAAGACCTCACAGTAAAAATAGGT
GATTTTGGTCTAGCTACAGTGAAATCTCGATGGAGTGGGTCCCATCAG
TTTGAACAGTTGTCTGGATCCATTTTGTGGATGGCACCAGAAGTCATC
AGAATGCAAGATAAAAATCCATACAGCTTTCAGTCAGATGTATATGCA
TTTGGAATTGTTCTGTATGAATTGATGACTGGACAGTTACCTTATTCAA
ACATCAACAACAGGGACCAGATAATTTTTATGGTGGGACGAGGATAC
CTGTCTCCAGATCTCAGTAAGGTACGGAGTAACTGTCCAAAAGCCATG
AAGAGATTAATGGCAGAGTGCCTCAAAAAGAAAAGAGATGAGAGAC
CACTCTTTCCCCAAATTCTCGCCTCTATTGAGCTGCTGGCCCGCTCATT
GCCAAAAATTCACCGCAGTGCATCAGAACCCTCCTTGAATCGGGCTGG
TTTCCAAACAGAGGATTTTAGTCTATATGCTTGTGCTTCTCCAAAAAC
ACCCATCCAGGCAGGGGGATATGGTGCGTTTCCTGTCCACTGAAACAA
ATGAGTGAGAGAGTTCAGGAGAGTAGCAACAAAAGGAAAATAAATG
AACATATGTTTGCTTATATGTTAAATTGAATAAAATACTCTCTTTTTTT
TTAAGGTGAACCAAAGAACACTTGTGTGGTTAAAGACTAGATATAATT
TTTCCCCAAACTAAAATTTATACTTAACATTGGATTTTTAACATCCAAG
GGTTAAAATACATAGACATTGCTAAAAATTGGCAGAGCCTCTTCTAGA
GGCTTTACTTTCTGTTCCGGGTTTGTATCATTCACTTGGTTATTTTAAGT
AGTAAACTTCAGTTTCTCATGCAACTTTTGTTGCCAGCTATCACATGTC
CACTAGGGACTCCAGAAGAAGACCCTACCTATGCCTGTGTTTGCAGGT
GAGAAGTTGGCAGTCGGTTAGCCTGGGTTAGATAAGGCAAACTGAAC
AGATCTAATTTAGGAAGTCAGTAGAATTTAATAATTCTATTATTATTCT
TAATAATTTTTCTATAACTATTTCTTTTTATAACAATTTGGAAAATGTG
GATGTCTTTTATTTCCTTGAAGCAATAAACTAAGTTTCTTTTTATAAAT
TTTGAGTGCAGGTGACCAAAAATATTGCTGAGGAGTGGCACGTTTGAC
ATGAGTAAAATGTCTTAACTTCGGATTTTTAGCGGGAAAATGTTATAA

[0186]

ATTGGAGTTTCTTTTAAATAGCTTTTTTTAAAATACATTAAGGATGTCT
CGCTCATGTAGAAGTCAAATTTTGTTGCAAACGCATTGCTCCCTTCAC
ACCCAATCTCTCCCCTGCAAAAAATCTTCACAGAATTCTGTGAGAACT
TTTAGGTGTGTTTTTCTTTGAGATACCTCTGGTTGCCAAACACCAGGTA
ATAGATTTTTTAAAGTTGTTATTAGATTATTCTTACCTCTCATGATGCA
TATTTTAGCAATCACCTTATCATTGTGTCTCATGTTCTGTCCTCCTTAT
ATTCTTTGCCCAGCAAGATTCTACTTATGATGAATGAATGCTCTTCTCC
TTTTTTCATTCAATGGTATGAAGTATTTGTTAGGGTTCTTTAGTACTTA
CACTTTGTTGTGTAGAAAATGACTGTAATGTGGTGGTCAGTGTATTCTT
ACTGTGATTCAGAGGGAATCAAAAGTAGAAAGCAACAGCACGTGGTC
CTATCAAAGATTTGGCCATCTCTGCTTCACTGTCAGCCTCTTAACTATA
TCTTCACTTACTCAATTTGGTTTTGTCATGATTTTTAAATGTAGCCAAT
AGATCAAGGTTCTTCCAGTAAACACATATCTGCATAAATGCCTCCTTG
AAGTCAATAAAGAAGGAAATTGAGAAGACTTTAAATTAATGATAATT
TAGTTTTTAAGTACCCACAAATAAATTTTTGAAACATTTTCTTTATTTG
AATACTTAGATGTCATCCAGGAAAATCACTCAATAATAATTACGGCAA
ATCTTTAACCCCTCATTTGGGTAGCTTAAGATAAGTAATGCCATTATG
AATCAGAATTGATTCATGACTTTAGTTAAGAAAATGAAAAGGAACATT
TCACGTATTTTTAAAAATGATACTAAGGAATAAAGAAGTACAACTATT
GGAAAATATCTAAGTATATGATTTTTAAATCCTCCAGTGGCATTAAAT
ATATGATTATTAGTAATTGTTAGATAGGGTTTTATTCATTCACAAATAG
AAGACTAGCAAGCATGTAACTAACAAAGTTTTTACAAAATTGACTTTG
TGGAATGCTCCAAATGTTTGGCCATTTTGAGGCACAAGGTCAGGGGTC
TCTTTATTGATAGAGCTCCTTCTATAATTTCCCAGCATACCTGCCTCAC
AGTTATCTTCCTTTCATTGTTCACTCTCTTTTTCTTCTCAATGCCATCCT
GCCTAGGCTCCCATCATCTGCATCTGACACCTTTCCTTTCTTTCTTTAC
TAGTCTCCTTTGCGATGGGTGTGGCTAAGCTCTGTAGAGCCACTCAGA
AACTCATTGTTCCATTCTGTAGCCAGTAAAACATGCCTCCAAAGTGTC
ACAGAGTAATTCTACTCTCTCTTTTAAATTAGGTCCACCGGAAATGTT
AGTGAAAGGACATTAAAAATGTGACAGGTGACATGTTTAGCTAACAT

[0187]

GGATCTGGAGAAATAGGAAGCAGTAGAATTAAATGTTTCCCTTTCAGG
TTTAATTGTATTTGTTCTTGGGTTTTGTTTTATACTGAGTTTTAAATATA
TTCTCCAAATAAAAACATTATTTTTTCTAACCATATGTAGAGTTAATCT
CTTTGACTAAGTAATTGAAACAAAAGAACATTTGTTCTTTTGTGACTG
CTTTTTTCCTAAAACCTGAGCCCTCTTTTTTTTTTTTGAAATTAAAGTTG
ATTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGAC
AGAGTCTCGCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGGGATCTCGG
CTCACTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAG
CCTCCCAAGTAGCTGGGACTACAGGCGCCCGCCACTACGCCCGGCTA
ATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCGTTTTAGCCGGGAT
GGTCTCGATCTCCTGACCTCGTGATCCGCCCGCCTCGGCCTCCCAAAG
TGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCGCCCGGCCTTAAAAGTTGAT
TTCCTTCTTCAGTAAGGAAACCTTTTTATAAATTTGTTTTGCATTTTAA
AAGTTTTACTAATCAATGATGAGGAAAAAGATTTGTCTTCTTGATTTT
AAATAGTTTCAGGATCACAGGATGTAATCAGATGCTTCCAGTTTATTT
ATTTTCAGGTATTACACTAGCCATTTAATCTTTTTTATTTATTTATTTTC
TTCCTGCCCCTCGGATGGCATATACCAGCCATTTAGATACTAAACTCT
AATAGTTAAACCAATAGTTAAAATTGTCCTCTCTAAAACATTGGCTAT
TTAATATACCAGCTTAAATGGCCTTTCTCTCAAGTGAGTCACTCTTAGT
TTAAGAAAATTATGTGCCTTTTTAAAAAATATTATGAAATGGTACTTC
ATGACAGAAACATTTTATCAGTTATAGTCTTATTTGATTGAAAATTGTT
GAGCATTTCTGTAAAACTTTTTACTTTACTAAATATTTCATCTTTCCTG
TGACTGTTTTCTCAAAGAATTTAAAAGACTCGATGTGTCTATGCCAGA
ATGTTTCTCATCCTTTTGAAACTGCCTGGGCCAGGCGTAGTGGCTCAC
GCTGTAATCCCAGCACTTTTGGAGGCCAAGGTGGGCAGATCGCGTGA
GCCCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGACAACATGGCGAAACGGTGTCT
CTACAGAAAAATTTAAAAATTAGCCAAGCATAGTGGTGCACAACTGT
AGCCCCAGCCACTCGGGAGGCTGACGTGGGAGGATCCCTTGAACCTG
GGGGCGGAGGCTGCTGTGAGCCTTCATCATGCCACTGCACTCCAGCCT
GGGCAACAAAGCAAAACCCTGTCTCAAAAAAAGAAAAGAAAAAAAG

AAACTGCTTGAAAGTCATGACGAAGAATGTCAGGAGGGGACTTATTC
TGGCTGCAGTTGACTTTCTCCTTAAATGTCAAGTAGTGATTGATTTGGA
TAAGAAGTAAACTGTTACTTTTCATAACATACTTTAAGGAATTTATCA
AATTCTATGTATAATGCCCATTAAAATATACTCCATTCTGGAGTAAAG
GGTAAGAGTAATATTTTTAAACTAGTTAATAAAGTCTTTAGCTTTCAC
ATAAACCATGATATTTGAGGTGTCTAAAATCACAGGGTCTTTTTTTTTT
TTTTCAGTCTTCCCAGTTGTTCTCTGCTCTATTCCTAAATAAAGTTAAC
TTGAAAATGCA (SEQ ID NO: 2)

[0188] 在一些方面,本文提供了涉及EGFR基因的重排,以及EGFR融合核酸分子和多肽。

[0189] 如本文所用,“表皮生长因子受体”或“EGFR”是指编码EGFR mRNA或多肽的基因。EGFR基因编码EGFR受体酪氨酸激酶蛋白。EGFR也称为ERBB、ERRP、HER1、mENA、ERBB1、PIG61、NISBD2、表皮生长因子受体和EGFR受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,EGFR基因是人EGFR基因。示例性的EGFR基因由NCBI基因ID编号1956表示。示例性的EGFR mRNA序列由NCBI参考序列NM_005228表示,如下提供为SEQ ID NO:3.EGFR多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005219表示。

[0190]
AGACGTCCGGGCAGCCCCCGGCGCAGCGCGGCCGCAGCAGCCTCCGC
CCCCCGCACGGTGTGAGCGCCCGACGCGGCCGAGGCGGCCGGAGTCC
CGAGCTAGCCCCGGCGGCCGCCGCCGCCCAGACCGGACGACAGGCCA
CCTCGTCGGCGTCCGCCCGAGTCCCCGCCTCGCCGCCAACGCCACAAC
CACCGCGCACGGCCCCCTGACTCCGTCCAGTATTGATCGGGAGAGCCG
GAGCGAGCTCTTCGGGGAGCAGCGATGCGACCCTCCGGGACGGCCGG
GGCAGCGCTCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGC
TCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAGGCACGAGTAACAAGCTCACGC
AGTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCA
ATAACTGTGAGGTGGTCCTTGGGAATTTGGAAATTACCTATGTGCAGA
GGAATTATGATCTTTCCTTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTT
ATGTCCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCTTTGGAAAACC

[0191]

TGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCCTTAG
CAGTCTTATCTAACTATGATGCAAATAAAACCGGACTGAAGGAGCTG
CCCATGAGAAATTTACAGGAAATCCTGCATGGCGCCGTGCGGTTCAGC
AACAACCCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT
AGTCAGCAGTGACTTTCTCAGCAACATGTCGATGGACTTCCAGAACCA
CCTGGGCAGCTGCCAAAAGTGTGATCCAAGCTGTCCCAATGGGAGCT
GCTGGGGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAAACTGACCAAAATCATC
TGTGCCCAGCAGTGCTCCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCCAGTGAC
TGCTGCCACAACCAGTGTGCTGCAGGCTGCACAGGCCCCCGGGAGAG
CGACTGCCTGGTCTGCCGCAAATTCCGAGACGAAGCCACGTGCAAGG
ACACCTGCCCCCCACTCATGCTCTACAACCCCACCACGTACCAGATGG
ATGTGAACCCCGAGGGCAAATACAGCTTTGGTGCCACCTGCGTGAAG
AAGTGTCCCCGTAATTATGTGGTGACAGATCACGGCTCGTGCGTCCGA
GCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAA
GTGTAAGAAGTGCGAAGGGCCTTGCCGCAAAGTGTGTAACGGAATAG
GTATTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAATATTA
AACACTTCAAAAACTGCACCTCCATCAGTGGCGATCTCCACATCCTGC
CGGTGGCATTTAGGGGTGACTCCTTCACACATACTCCTCCTCTGGATC
CACAGGAACTGGATATTCTGAAAACCGTAAAGGAAATCACAGGGTTT
TTGCTGATTCAGGCTTGGCCTGAAAACAGGACGGACCTCCATGCCTTT
GAGAACCTAGAAATCATACGCGGCAGGACCAAGCAACATGGTCAGTT
TTCTCTTGCAGTCGTCAGCCTGAACATAACATCCTTGGGATTACGCTC
CCTCAAGGAGATAAGTGATGGAGATGTGATAATTTCAGGAAACAAAA
ATTTGTGCTATGCAAATACAATAAACTGGAAAAAACTGTTTGGGACCT
CCGGTCAGAAAACCAAAATTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGC
AAGGCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCCTTGTGCTCCCCCGAGGGCTGC
TGGGGCCCGGAGCCCAGGGACTGCGTCTCTTGCCGGAATGTCAGCCG
AGGCAGGGAATGCGTGGACAAGTGCAACCTTCTGGAGGGTGAGCCAA
GGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCCACCCAGAGTGC
CTGCCTCAGGCCATGAACATCACCTGCACAGGACGGGGACCAGACAA

[0192]

CTGTATCCAGTGTGCCCACTACATTGACGGCCCCCACTGCGTCAAGAC
CTGCCCGGCAGGAGTCATGGGAGAAAACAACACCCTGGTCTGGAAGT
ACGCAGACGCCGGCCATGTGTGCCACCTGTGCCATCCAAACTGCACCT
ACGGATGCACTGGGCCAGGTCTTGAAGGCTGTCCAACGAATGGGCCT
AAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGGCCCTCCTCTTGCTG
CTGGTGGTGGCCCTGGGGATCGGCCTCTTCATGCGAAGGCGCCACATC
GTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTGCAGGAGAGGGAGCTTGT
GGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCCAACCAAGCTCTCTTGAG
GATCTTGAAGGAAACTGAATTCAAAAAGATCAAAGTGCTGGGCTCCG
GTGCGTTCGGCACGGTGTATAAGGGACTCTGGATCCCAGAAGGTGAG
AAAGTTAAAATTCCCGTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATC
TCCGAAAGCCAACAAGGAAATCCTCGATGAAGCCTACGTGATGGCCA
GCGTGGACAACCCCCACGTGTGCCGCCTGCTGGGCATCTGCCTCACCT
CCACCGTGCAGCTCATCACGCAGCTCATGCCCTTCGGCTGCCTCCTGG
ACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGCTCCCAGTACCTGCTCA
ACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAGGGCATGAACTACTTGGAGGACCGT
CGCTTGGTGCACCGCGACCTGGCAGCCAGGAACGTACTGGTGAAAAC
ACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAAACTGCTGG
GTGCGGAAGAGAAAGAATACCATGCAGAAGGAGGCAAAGTGCCTATC
AAGTGGATGGCATTGGAATCAATTTTACACAGAATCTATACCCACCAG
AGTGATGTCTGGAGCTACGGGGTGACTGTTTGGGAGTTGATGACCTTT
GGATCCAAGCCATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCCTCCATC
CTGGAGAAAGGAGAACGCCTCCCTCAGCCACCCATATGTACCATCGA
TGTCTACATGATCATGGTCAAGTGCTGGATGATAGACGCAGATAGTCG
CCCAAAGTTCCGTGAGTTGATCATCGAATTCTCCAAAATGGCCCGAGA
CCCCCAGCGCTACCTTGTCATTCAGGGGGATGAAAGAATGCATTTGCC
AAGTCCTACAGACTCCAACTTCTACCGTGCCCTGATGGATGAAGAAGA
CATGGACGACGTGGTGGATGCCGACGAGTACCTCATCCCACAGCAGG
GCTTCTTCAGCAGCCCCTCCACGTCACGGACTCCCCTCCTGAGCTCTCT
GAGTGCAACCAGCAACAATTCCACCGTGGCTTGCATTGATAGAAATG

[0193]

GGCTGCAAAGCTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGCAGCGATAC
AGCTCAGACCCCACAGGCGCCTTGACTGAGGACAGCATAGACGACAC
CTTCCTCCCAGTGCCTGAATACATAAACCAGTCCGTTCCCAAAAGGCC
CGCTGGCTCTGTGCAGAATCCTGTCTATCACAATCAGCCTCTGAACCC
CGCGCCCAGCAGAGACCCACACTACCAGGACCCCCACAGCACTGCAG
TGGGCAACCCCGAGTATCTCAACACTGTCCAGCCCACCTGTGTCAACA
GCACATTCGACAGCCCTGCCCACTGGGCCCAGAAAGGCAGCCACCAA
ATTAGCCTGGACAACCCTGACTACCAGCAGGACTTCTTTCCCAAGGAA
GCCAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGA
ATACCTAAGGGTCGCGCCACAAAGCAGTGAATTTATTGGAGCATGAC
CACGGAGGATAGTATGAGCCCTAAAAATCCAGACTCTTTCGATACCCA
GGACCAAGCCACAGCAGGTCCTCCATCCCAACAGCCATGCCCGCATT
AGCTCTTAGACCCACAGACTGGTTTTGCAACGTTTACACCGACTAGCC
AGGAAGTACTTCCACCTCGGGCACATTTTGGGAAGTTGCATTCCTTTG
TCTTCAAACTGTGAAGCATTTACAGAAACGCATCCAGCAAGAATATTG
TCCCTTTGAGCAGAAATTTATCTTTCAAAGAGGTATATTTGAAAAAAA
AAAAAAGTATATGTGAGGATTTTTATTGATTGGGGATCTTGGAGTTTT
TCATTGTCGCTATTGATTTTTACTTCAATGGGCTCTTCCAACAAGGAAG
AAGCTTGCTGGTAGCACTTGCTACCCTGAGTTCATCCAGGCCCAACTG
TGAGCAAGGAGCACAAGCCACAAGTCTTCCAGAGGATGCTTGATTCC
AGTGGTTCTGCTTCAAGGCTTCCACTGCAAAACACTAAAGATCCAAGA
AGGCCTTCATGGCCCCAGCAGGCCGGATCGGTACTGTATCAAGTCATG
GCAGGTACAGTAGGATAAGCCACTCTGTCCCTTCCTGGGCAAAGAAG
AAACGGAGGGGATGGAATTCTTCCTTAGACTTACTTTTGTAAAAATGT
CCCCACGGTACTTACTCCCCACTGATGGACCAGTGGTTTCCAGTCATG
AGCGTTAGACTGACTTGTTTGTCTTCCATTCCATTGTTTTGAAACTCAG
TATGCTGCCCCTGTCTTGCTGTCATGAAATCAGCAAGAGAGGATGACA
CATCAAATAATAACTCGGATTCCAGCCCACATTGGATTCATCAGCATT
TGGACCAATAGCCCACAGCTGAGAATGTGGAATACCTAAGGATAGCA
CCGCTTTTGTTCTCGCAAAAACGTATCTCCTAATTTGAGGCTCAGATG

[0194]

AAATGCATCAGGTCCTTTGGGGCATAGATCAGAAGACTACAAAAATG
AAGCTGCTCTGAAATCTCCTTTAGCCATCACCCCAACCCCCCAAAATT
AGTTTGTGTTACTTATGGAAGATAGTTTTCTCCTTTTACTTCACTTCAA
AAGCTTTTTACTCAAAGAGTATATGTTCCCTCCAGGTCAGCTGCCCCC
AAACCCCCTCCTTACGCTTTGTCACACAAAAAGTGTCTCTGCCTTGAG
TCATCTATTCAAGCACTTACAGCTCTGGCCACAACAGGGCATTTTACA
GGTGCGAATGACAGTAGCATTATGAGTAGTGTGGAATTCAGGTAGTA
AATATGAAACTAGGGTTTGAAATTGATAATGCTTTCACAACATTTGCA
GATGTTTTAGAAGGAAAAAAGTTCCTTCCTAAAATAATTTCTCTACAA
TTGGAAGATTGGAAGATTCAGCTAGTTAGGAGCCCACCTTTTTTCCTA
ATCTGTGTGTGCCCTGTAACCTGACTGGTTAACAGCAGTCCTTTGTAA
ACAGTGTTTTAAACTCTCCTAGTCAATATCCACCCCATCCAATTTATCA
AGGAAGAAATGGTTCAGAAAATATTTTCAGCCTACAGTTATGTTCAGT
CACACACACATACAAAATGTTCCTTTTGCTTTTAAAGTAATTTTTGACT
CCCAGATCAGTCAGAGCCCCTACAGCATTGTTAAGAAAGTATTTGATT
TTTGTCTCAATGAAAATAAAACTATATTCATTTCCACTCTATTATGCTC
TCAAATACCCCTAAGCATCTATACTAGCCTGGTATGGGTATGAAAGAT
ACAAAGATAAATAAAACATAGTCCCTGATTCTAAGAAATTCACAATTT
AGCAAAGGAAATGGACTCATAGATGCTAACCTTAAAACAACGTGACA
AATGCCAGACAGGACCCATCAGCCAGGCACTGTGAGAGCACAGAGCA
GGGAGGTTGGGTCCTGCCTGAGGAGACCTGGAAGGGAGGCCTCACAG
GAGGATGACCAGGTCTCAGTCAGCGGGGAGGTGGAAAGTGCAGGTGC
ATCAGGGGCACCCTGACCGAGGAAACAGCTGCCAGAGGCCTCCACTG
CTAAAGTCCACATAAGGCTGAGGTCAGTCACCCTAAACAACCTGCTCC
CTCTAAGCCAGGGGATGAGCTTGGAGCATCCCACAAGTTCCCTAAAA
GTTGCAGCCCCCAGGGGGATTTTGAGCTATCATCTCTGCACATGCTTA
GTGAGAAGACTACACAACATTTCTAAGAATCTGAGATTTTATATTGTC
AGTTAACCACTTTCATTATTCATTCACCTCAGGACATGCAGAAATATT
TCAGTCAGAACTGGGAAACAGAAGGACCTACATTCTGCTGTCACTTAT
GTGTCAAGAAGCAGATGATCGATGAGGCAGGTCAGTTGTAAGTGAGT

[0195]

CACATTGTAGCATTAAATTCTAGTATTTTTGTAGTTTGAAACAGTAACT
TAATAAAAGAGCAAAAGCTATTCTAGCTTTCTTCTTCATATTTTAATTT
TCCACCATAAAGTTTAGTTGCTAAATTCTATTAATTTTAAGATTGTGCT
TCCCAAAATAGTTCTCACTTCATCTGTCCAGGGAGGCACAGTTCTGTC
TGGTAGAAGCCGCAAAGCCCTTAGCCTCTTCACGGATCTGGCGACTGT
GATGGGCAGGTCAGGAGAGGAGCTGCCCAAAGTCCCATGATTTTCAC
CTAACAGCCCTGATCAGTCAGTACTCAAAGCTTGGACTCCATCCCTGA
AGGTCTTCCTGATTGATAGCCTGGCCTTAATACCCTACAGAAAGCCTG
TCCATTGGCTGTTTCTTCCTCAGTCAGTTCCTGGAAGACCTTACCCCAT
GACCCCAGCTTCAGATGTGGTCTTTGGAAACAGAGGTCGAAGGAAAG
TAAGGAGCTGAGAGCTCACATTCATAGGTGCCGCCAGCCTTCGTGCAT
CTTCTTGCATCATCTCTAAGGAGCTCCTCTAATTACACCATGCCCGTCA
CCCCATGAGGGATCAGAGAAGGGATGAGTCTTCTAAACTCTATATTCG
CTGTGAGTCCAGGTTGTAAGGGGGAGCACTGTGGATGCATCCTATTGC
ACTCCAGCTGATGACACCAAAGCTTAGGTGTTTGCTGAAAGTTCTTGA
TGTTGTGACTTACCACCCCTGCCTCACAACTGCAGACATAAGGGGACT
ATGGATTGCTTAGCAGGAAAGGCACTGGTTCTCAAGGGCGGCTGCCCT
TGGGAATCTTCTGGTCCCAACCAGAAAGACTGTGGCTTGATTTTCTCA
GGTGCAGCCCAGCCGTAGGGCCTTTTCAGAGCACCCCCTGGTTATTGC
AACATTCATCAAAGTTTCTAGAACCTCTGGCCTAAAGGAAGGGCCTGG
TGGGATCTACTTGGCACTCGCTGGGGGGCCACCCCCCAGTGCCACTCT
CACTAGGCCTCTGATTGCACTTGTGTAGGATGAAGCTGGTGGGTGATG
GGAACTCAGCACCTCCCCTCAGGCAGAAAAGAATCATCTGTGGAGCT
TCAAAAGAAGGGGCCTGGAGTCTCTGCAGACCAATTCAACCCAAATC
TCGGGGGCTCTTTCATGATTCTAATGGGCAACCAGGGTTGAAACCCTT
ATTTCTAGGGTCTTCAGTTGTACAAGACTGTGGGTCTGTACCAGAGCC
CCCGTCAGAGTAGAATAAAAGGCTGGGTAGGGTAGAGATTCCCATGT
GCAGTGGAGAGAACAATCTGCAGTCACTGATAAGCCTGAGACTTGGC
TCATTTCAAAAGCGTTCAATTCATCCTCACCAGCAGTTCAGCTGGAAA
GGGGCAAATACCCCCACCTGAGCTTTGAAAACGCCCTGGGACCCTCTG

[0196]

CATTCTCTAAGTAAGTTATAGAAACCAGTCTCTTCCCTCCTTTGTGAGT
GAGCTGCTATTCCACGTAGGCAACACCTGTTGAAATTGCCCTCAATGT
CTACTCTGCATTTCTTTCTTGTGATAAGCACACACTTTTATTGCAACAT
AATGATCTGCTCACATTTCCTTGCCTGGGGGCTGTAAAACCTTACAGA
ACAGAAATCCTTGCCTCTTTCACCAGCCACACCTGCCATACCAGGGGT
ACAGCTTTGTACTATTGAAGACACAGACAGGATTTTTAAATGTAAATC
TATTTTTGTAACTTTGTTGCGGGATATAGTTCTCTTTATGTAGCACTGA
ACTTTGTACAATATATTTTTAGAAACTCATTTTTCTACTAAAACAAACA
CAGTTTACTTTAGAGAGACTGCAATAGAATCAAAATTTGAAACTGAAA
TCTTTGTTTAAAAGGGTTAAGTTGAGGCAAGAGGAAAGCCCTTTCTCT
CTCTTATAAAAAGGCACAACCTCATTGGGGAGCTAAGCTAGGTCATTG
TCATGGTGAAGAAGAGAAGCATCGTTTTTATATTTAGGAAATTTTAAA
AGATGATGGAAAGCACATTTAGCTTGGTCTGAGGCAGGTTCTGTTGGG
GCAGTGTTAATGGAAAGGGCTCACTGTTGTTACTACTAGAAAAATCCA
GTTGCATGCCATACTCTCATCATCTGCCAGTGTAACCCTGTACATGTA
AGAAAAGCAATAACATAGCACTTTGTTGGTTTATATATATAATGTGAC
TTCAATGCAAATTTTATTTTTATATTTACAATTGATATGCATTTACCAG
TATAAACTAGACATGTCTGGAGAGCCTAATAATGTTCAGCACACTTTG
GTTAGTTCACCAACAGTCTTACCAAGCCTGGGCCCAGCCACCCTAGAG
AAGTTATTCAGCCCTGGCTGCAGTGACATCACCTGAGGAGCTTTTAAA
AGCTTGAAGCCCAGCTACACCTCAGACCGATTAAACGCAAATCTCTGG
GGCTGAAACCCAAGCATTCGTAGTTTTTAAAGCTCCTGAGGTCATTCC
AATGTGCGGCCAAAGTTGAGAACTACTGGCCTAGGGATTAGCCACAA
GGACATGGACTTGGAGGCAAATTCTGCAGGTGTATGTGATTCTCAGGC
CTAGAGAGCTAAGACACAAAGACCTCCACATCTGTCGCTGAGAGTCA
AGAACCTGAACAGAGTTTCCATGAAGGTTCTCCAAGCACTAGAAGGG
AGAGTGTCTAAACAATGGTTGAAAAGCAAAGGAAATATAAAACAGAC
ACCTCTTTCCATTTCCTAAGGTTTCTCTCTTTATTAAGGGTGGACTAGT
AATAAAATATAATATTCTTGCTGCTTATGCAGCTGACATTGTTGCCCTC
CCTAAAGCAACCAAGTAGCCTTTATTTCCCACAGTGAAAGAAAACGCT

GGCCTATCAGTTACATTACAAAAGGCAGATTTCAAGAGGATTGAGTA
AGTAGTTGGATGGCTTTCATAAAAACAAGAATTCAAGAAGAGGATTC
ATGCTTTAAGAAACATTTGTTATACATTCCTCACAAATTATACCTGGG
ATAAAAACTATGTAGCAGGCAGTGTGTTTTCCTTCCATGTCTCTCTGC
ACTACCTGCAGTGTGTCCTCTGAGGCTGCAAGTCTGTCCTATCTGAAT
TCCCAGCAGAAGCACTAAGAAGCTCCACCCTATCACCTAGCAGATAA
AACTATGGGGAAAACTTAAATCTGTGCATACATTTCTGGATGCATTTA
CTTATCTTTAAAAAAAAAGGAATCCTATGACCTGATTTGGCCACAAAA
ATAATCTTGCTGTACAATACAATCTCTTGGAAATTAAGAGATCCTATG
GATTTGATGACTGGTATTAGAGGTGACAATGTAACCGATTAACAACAG
ACAGCAATAACTTCGTTTTAGAAACATTCAAGCAATAGCTTTATAGCT
TCAACATATGGTACGTTTTAACCTTGAAAGTTTTGCAATGATGAAAGC
AGTATTTGTACAAATGAAAAGCAGAATTCTCTTTTATATGGTTTATACT
GTTGATCAGAAATGTTGATTGTGCATTGAGTATTAAAAAATTAGATGT
ATATTATTCATTGTTCTTTACTCCTGAGTACCTTATAATAATAATAATG
TATTCTTTGTTAACAA (SEQ ID NO: 3)

[0197] 在一些方面,本文提供了涉及ERBB2基因的重排,以及ERBB2融合核酸分子和多肽。

[0198] 如本文所用,“erb-b2受体酪氨酸激酶2”或“ERBB2”是指编码ERBB2mRNA或多肽的基因。ERBB2基因编码ERBB2受体酪氨酸激酶蛋白。ERBB2也称为NEU、NGL、HER2、TKR1、CD340、HER-2、VSCN2、MLN 19、HER-2/neu、表皮生长因子和ERBB2受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,ERBB2基因是人ERBB2基因。示例性的ERBB2基因由NCBI基因ID编号2064表示。示例性的ERBB2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_004448表示,如下提供为SEQ ID NO:4。ERBB2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004439表示。

[0199] CCCCTCCATTGGGACCGGAGAAACCAGGGGAGCCCCCCGGGCAGCCG
CGCGCCCCTTCCCACGGGGCCCTTTACTGCGCCGCGCGCCCGGCCCCC
ACCCCTCGCAGCACCCCGCGCCCCGCGCCCTCCCAGCCGGGTCCAGCC
GGAGCCATGGGGCCGGAGCCGCAGTGAGCACCATGGAGCTGGCGGCC

[0200]

TTGTGCCGCTGGGGGCTCCTCCTCGCCCTCTTGCCCCCCGGAGCCGCG
AGCACCCAAGTGTGCACCGGCACAGACATGAAGCTGCGGCTCCCTGC
CAGTCCCGAGACCCACCTGGACATGCTCCGCCACCTCTACCAGGGCTG
CCAGGTGGTGCAGGGAAACCTGGAACTCACCTACCTGCCCACCAATG
CCAGCCTGTCCTTCCTGCAGGATATCCAGGAGGTGCAGGGCTACGTGC
TCATCGCTCACAACCAAGTGAGGCAGGTCCCACTGCAGAGGCTGCGG
ATTGTGCGAGGCACCCAGCTCTTTGAGGACAACTATGCCCTGGCCGTG
CTAGACAATGGAGACCCGCTGAACAATACCACCCCTGTCACAGGGGC
CTCCCCAGGAGGCCTGCGGGAGCTGCAGCTTCGAAGCCTCACAGAGA
TCTTGAAAGGAGGGGTCTTGATCCAGCGGAACCCCCAGCTCTGCTACC
AGGACACGATTTTGTGGAAGGACATCTTCCACAAGAACAACCAGCTG
GCTCTCACACTGATAGACACCAACCGCTCTCGGGCCTGCCACCCCTGT
TCTCCGATGTGTAAGGGCTCCCGCTGCTGGGGAGAGAGTTCTGAGGAT
TGTCAGAGCCTGACGCGCACTGTCTGTGCCGGTGGCTGTGCCCGCTGC
AAGGGGCCACTGCCCACTGACTGCTGCCATGAGCAGTGTGCTGCCGG
CTGCACGGGCCCCAAGCACTCTGACTGCCTGGCCTGCCTCCACTTCAA
CCACAGTGGCATCTGTGAGCTGCACTGCCCAGCCCTGGTCACCTACAA
CACAGACACGTTTGAGTCCATGCCCAATCCCGAGGGCCGGTATACATT
CGGCGCCAGCTGTGTGACTGCCTGTCCCTACAACTACCTTTCTACGGA
CGTGGGATCCTGCACCCTCGTCTGCCCCCTGCACAACCAAGAGGTGAC
AGCAGAGGATGGAACACAGCGGTGTGAGAAGTGCAGCAAGCCCTGTG
CCCGAGTGTGCTATGGTCTGGGCATGGAGCACTTGCGAGAGGTGAGG
GCAGTTACCAGTGCCAATATCCAGGAGTTTGCTGGCTGCAAGAAGATC
TTTGGGAGCCTGGCATTTCTGCCGGAGAGCTTTGATGGGGACCCAGCC
TCCAACACTGCCCCGCTCCAGCCAGAGCAGCTCCAAGTGTTTGAGACT
CTGGAAGAGATCACAGGTTACCTATACATCTCAGCATGGCCGGACAG
CCTGCCTGACCTCAGCGTCTTCCAGAACCTGCAAGTAATCCGGGGACG
AATTCTGCACAATGGCGCCTACTCGCTGACCCTGCAAGGGCTGGGCAT
CAGCTGGCTGGGGCTGCGCTCACTGAGGGAACTGGGCAGTGGACTGG
CCCTCATCCACCATAACACCCACCTCTGCTTCGTGCACACGGTGCCCT

[0201]

GGGACCAGCTCTTTCGGAACCCGCACCAAGCTCTGCTCCACACTGCCA
ACCGGCCAGAGGACGAGTGTGTGGGCGAGGGCCTGGCCTGCCACCAG
CTGTGCGCCCGAGGGCACTGCTGGGGTCCAGGGCCCACCCAGTGTGTC
AACTGCAGCCAGTTCCTTCGGGGCCAGGAGTGCGTGGAGGAATGCCG
AGTACTGCAGGGGCTCCCCAGGGAGTATGTGAATGCCAGGCACTGTTT
GCCGTGCCACCCTGAGTGTCAGCCCCAGAATGGCTCAGTGACCTGTTT
TGGACCGGAGGCTGACCAGTGTGTGGCCTGTGCCCACTATAAGGACC
CTCCCTTCTGCGTGGCCCGCTGCCCCAGCGGTGTGAAACCTGACCTCT
CCTACATGCCCATCTGGAAGTTTCCAGATGAGGAGGGCGCATGCCAG
CCTTGCCCCATCAACTGCACCCACTCCTGTGTGGACCTGGATGACAAG
GGCTGCCCCGCCGAGCAGAGAGCCAGCCCTCTGACGTCCATCATCTCT
GCGGTGGTTGGCATTCTGCTGGTCGTGGTCTTGGGGGTGGTCTTTGGG
ATCCTCATCAAGCGACGGCAGCAGAAGATCCGGAAGTACACGATGCG
GAGACTGCTGCAGGAAACGGAGCTGGTGGAGCCGCTGACACCTAGCG
GAGCGATGCCCAACCAGGCGCAGATGCGGATCCTGAAAGAGACGGAG
CTGAGGAAGGTGAAGGTGCTTGGATCTGGCGCTTTTGGCACAGTCTAC
AAGGGCATCTGGATCCCTGATGGGGAGAATGTGAAAATTCCAGTGGC
CATCAAAGTGTTGAGGGAAAACACATCCCCCAAAGCCAACAAAGAAA
TCTTAGACGAAGCATACGTGATGGCTGGTGTGGGCTCCCCATATGTCT
CCCGCCTTCTGGGCATCTGCCTGACATCCACGGTGCAGCTGGTGACAC
AGCTTATGCCCTATGGCTGCCTCTTAGACCATGTCCGGGAAAACCGCG
GACGCCTGGGCTCCCAGGACCTGCTGAACTGGTGTATGCAGATTGCCA
AGGGGATGAGCTACCTGGAGGATGTGCGGCTCGTACACAGGGACTTG
GCCGCTCGGAACGTGCTGGTCAAGAGTCCCAACCATGTCAAAATTAC
AGACTTCGGGCTGGCTCGGCTGCTGGACATTGACGAGACAGAGTACC
ATGCAGATGGGGGCAAGGTGCCCATCAAGTGGATGGCGCTGGAGTCC
ATTCTCCGCCGGCGGTTCACCCACCAGAGTGATGTGTGGAGTTATGGT
GTGACTGTGTGGGAGCTGATGACTTTTGGGGCCAAACCTTACGATGGG
ATCCCAGCCCGGGAGATCCCTGACCTGCTGGAAAAGGGGGAGCGGCT
GCCCCAGCCCCCCATCTGCACCATTGATGTCTACATGATCATGGTCAA

[0202] ATGTTGGATGATTGACTCTGAATGTCGGCCAAGATTCCGGGAGTTGGT
GTCTGAATTCTCCCGCATGGCCAGGGACCCCCAGCGCTTTGTGGTCAT
CCAGAATGAGGACTTGGGCCCAGCCAGTCCCTTGGACAGCACCTTCTA
CCGCTCACTGCTGGAGGACGATGACATGGGGGACCTGGTGGATGCTG
AGGAGTATCTGGTACCCCAGCAGGGCTTCTTCTGTCCAGACCCTGCCC
CGGGCGCTGGGGGCATGGTCCACCACAGGCACCGCAGCTCATCTACC
AGGAGTGGCGGTGGGGACCTGACACTAGGGCTGGAGCCCTCTGAAGA
GGAGGCCCCCAGGTCTCCACTGGCACCCTCCGAAGGGGCTGGCTCCG
ATGTATTTGATGGTGACCTGGGAATGGGGGCAGCCAAGGGGCTGCAA
AGCCTCCCCACACATGACCCCAGCCCTCTACAGCGGTACAGTGAGGA
CCCCACAGTACCCCTGCCCTCTGAGACTGATGGCTACGTTGCCCCCCT
GACCTGCAGCCCCCAGCCTGAATATGTGAACCAGCCAGATGTTCGGCC
CCAGCCCCCTTCGCCCCGAGAGGGCCCTCTGCCTGCTGCCCGACCTGC
TGGTGCCACTCTGGAAAGGCCCAAGACTCTCTCCCCAGGGAAGAATG
GGGTCGTCAAAGACGTTTTTGCCTTTGGGGGTGCCGTGGAGAACCCCG
AGTACTTGACACCCCAGGGAGGAGCTGCCCCTCAGCCCCACCCTCCTC
CTGCCTTCAGCCCAGCCTTCGACAACCTCTATTACTGGGACCAGGACC
CACCAGAGCGGGGGGCTCCACCCAGCACCTTCAAAGGGACACCTACG
GCAGAGAACCCAGAGTACCTGGGTCTGGACGTGCCAGTGTGAACCAG
AAGGCCAAGTCCGCAGAAGCCCTGATGTGTCCTCAGGGAGCAGGGAA
GGCCTGACTTCTGCTGGCATCAAGAGGTGGGAGGGCCCTCCGACCACT
TCCAGGGGAACCTGCCATGCCAGGAACCTGTCCTAAGGAACCTTCCTT
CCTGCTTGAGTTCCCAGATGGCTGGAAGGGGTCCAGCCTCGTTGGAAG
AGGAACAGCACTGGGGAGTCTTTGTGGATTCTGAGGCCCTGCCCAATG
AGACTCTAGGGTCCAGTGGATGCCACAGCCCAGCTTGGCCCTTTCCTT
CCAGATCCTGGGTACTGAAAGCCTTAGGGAAGCTGGCCTGAGAGGGG
AAGCGGCCCTAAGGGAGTGTCTAAGAACAAAAGCGACCCATTCAGAG
ACTGTCCCTGAAACCTAGTACTGCCCCCCATGAGGAAGGAACAGCAA
TGGTGTCAGTATCCAGGCTTTGTACAGAGTGCTTTTCTGTTTAGTTTTT
ACTTTTTTTGTTTTGTTTTTTTAAAGATGAAATAAAGACCCAGGGGGA
GAATGGGTGTTGTATGGGGAGGCAAGTGTGGGGGGTCCTTCTCCACAC
CCACTTTGTCCATTTGCAAATATATTTTGGAAAACA (SEQ ID NO: 4)

[0203] 在一些方面,本文提供了涉及FGFR1基因的重排,以及FGFR1融合核酸分子和多肽。

[0204] 如本文所用,“成纤维细胞生长因子受体1”或“FGFR1”是指编码FGFR1 mRNA或多肽的基因。FGFR1基因编码FGFR1受体酪氨酸激酶蛋白。FGFR1也称为CEK、FLG、HH2、OGD、ECCL、

FLT2、KAL2、BFGFR、CD331、FGFBR、FLT-2、HBGFR、N-SAM、FGFR-1、HRTFDS、bFGF-R-1、成纤维细胞生长因子受体1和FGFR1受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,FGFR1基因是人FGFR1基因。示例性的FGFR1基因由NCBI基因ID编号2260表示。示例性的FGFR1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_015850表示,如下提供为SEQ ID NO:5.FGFR1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_056934表示。

AGATGCAGGGGCGCAAACGCCAAAGGAGACCAGGCTGTAGGAAGAG
AAGGGCAGAGCGCCGGACAGCTCGGCCCGCTCCCCGTCCTTTGGGGC
CGCGGCTGGGGAACTACAAGGCCCAGCAGGCAGCTGCAGGGGGCGG
AGGCGGAGGAGGGACCAGCGCGGGTGGGAGTGAGAGAGCGAGCCCT
CGCGCCCCGCCGGCGCATAGCGCTCGGAGCGCTCTTGCGGCCACAGG
CGCGGCGTCCTCGGCGGCGGGCGGCAGCTAGCGGGAGCCGGGACGCC
GGTGCAGCCGCAGCGCGCGGAGGAACCCGGGTGTGCCGGGAGCTGGG
CGGCCACGTCCGGACGGGACCGAGACCCCTCGTAGCGCATTGCGGCG

[0205] ACCTCGCCTTCCCCGGCCGCGAGCGCGCCGCTGCTTGAAAAGCCGCGG
AACCCAAGGACTTTTCTCCGGTCCGAGCTCGGGGCGCCCCGCAGGGC
GCACGGTACCCGTGCTGCAGTCGGGCACGCCGCGGCGCCGGGGCCTC
CGCAGGGCGATGGAGCCCGGTCTGCAAGGAAAGTGAGGCGCCGCCGC
TGCGTTCTGGAGGAGGGGGGCACAAGGTCTGGAGACCCCGGGTGGCG
GACGGGAGCCCTCCCCCCGCCCCGCCTCCGGGGCACCAGCTCCGGCTC
CATTGTTCCCGCCCGGGCTGGAGGCGCCGAGCACCGAGCGCCGCCGG
GAGTCGAGCGCCGGCCGCGGAGCTCTTGCGACCCCGCCAGGACCCGA
ACAGAGCCCGGGGGCGGCGGGCCGGAGCCGGGGACGCGGGCACACG

[0206]

CCCGCTCGCACAAGCCACGGCGGACTCTCCCGAGGCGGAACCTCCAC
GCCGAGCGAGGGTCAGTTTGAAAAGGAGGATCGAGCTCACTGTGGAG
TATCCATGGAGATGTGGAGCCTTGTCACCAACCTCTAACTGCAGAACT
GGGATGTGGAGCTGGAAGTGCCTCCTCTTCTGGGCTGTGCTGGTCACA
GCCACACTCTGCACCGCTAGGCCGTCCCCGACCTTGCCTGAACAAGCC
CAGCCCTGGGGAGCCCCTGTGGAAGTGGAGTCCTTCCTGGTCCACCCC
GGTGACCTGCTGCAGCTTCGCTGTCGGCTGCGGGACGATGTGCAGAGC
ATCAACTGGCTGCGGGACGGGGTGCAGCTGGCGGAAAGCAACCGCAC
CCGCATCACAGGGGAGGAGGTGGAGGTGCAGGACTCCGTGCCCGCAG
ACTCCGGCCTCTATGCTTGCGTAACCAGCAGCCCCTCGGGCAGTGACA
CCACCTACTTCTCCGTCAATGTTTCAGATGCTCTCCCCTCCTCGGAGGA
TGATGATGATGATGATGACTCCTCTTCAGAGGAGAAAGAAACAGATA
ACACCAAACCAAACCCCGTAGCTCCATATTGGACATCCCCAGAAAAG
ATGGAAAAGAAATTGCATGCAGTGCCGGCTGCCAAGACAGTGAAGTT
CAAATGCCCTTCCAGTGGGACCCCAAACCCCACACTGCGCTGGTTGAA
AAATGGCAAAGAATTCAAACCTGACCACAGAATTGGAGGCTACAAGG
TCCGTTATGCCACCTGGAGCATCATAATGGACTCTGTGGTGCCCTCTG
ACAAGGGCAACTACACCTGCATTGTGGAGAATGAGTACGGCAGCATC
AACCACACATACCAGCTGGATGTCGTGGAGCGGTCCCCTCACCGGCCC
ATCCTGCAAGCAGGGTTGCCCGCCAACAAAACAGTGGCCCTGGGTAG
CAACGTGGAGTTCATGTGTAAGGTGTACAGTGACCCGCAGCCGCACA
TCCAGTGGCTAAAGCACATCGAGGTGAATGGGAGCAAGATTGGCCCA
GACAACCTGCCTTATGTCCAGATCTTGAAGACTGCTGGAGTTAATACC
ACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTTCACTTAAGAAATGTCTCCTTTGAG
GACGCAGGGGAGTATACGTGCTTGGCGGGTAACTCTATCGGACTCTCC
CATCACTCTGCATGGTTGACCGTTCTGGAAGCCCTGGAAGAGAGGCCG
GCAGTGATGACCTCGCCCCTGTACCTGGAGATCATCATCTATTGCACA
GGGGCCTTCCTCATCTCCTGCATGGTGGGGTCGGTCATCGTCTACAAG
ATGAAGAGTGGTACCAAGAAGAGTGACTTCCACAGCCAGATGGCTGT
GCACAAGCTGGCCAAGAGCATCCCTCTGCGCAGACAGGTAACAGTGT

[0207]

CTGCTGACTCCAGTGCATCCATGAACTCTGGGGTTCTTCTGGTTCGGC
CATCACGGCTCTCCTCCAGTGGGACTCCCATGCTAGCAGGGGTCTCTG
AGTATGAGCTTCCCGAAGACCCTCGCTGGGAGCTGCCTCGGGACAGA
CTGGTCTTAGGCAAACCCCTGGGAGAGGGCTGCTTTGGGCAGGTGGT
GTTGGCAGAGGCTATCGGGCTGGACAAGGACAAACCCAACCGTGTGA
CCAAAGTGGCTGTGAAGATGTTGAAGTCGGACGCAACAGAGAAAGAC
TTGTCAGACCTGATCTCAGAAATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAA
GCATAAGAATATCATCAACCTGCTGGGGGCCTGCACGCAGGATGGTC
CCTTGTATGTCATCGTGGAGTATGCCTCCAAGGGCAACCTGCGGGAGT
ACCTGCAGGCCCGGAGGCCCCCAGGGCTGGAATACTGCTACAACCCC
AGCCACAACCCAGAGGAGCAGCTCTCCTCCAAGGACCTGGTGTCCTG
CGCCTACCAGGTGGCCCGAGGCATGGAGTATCTGGCCTCCAAGAAGT
GCATACACCGAGACCTGGCAGCCAGGAATGTCCTGGTGACAGAGGAC
AATGTGATGAAGATAGCAGACTTTGGCCTCGCACGGGACATTCACCA
CATCGACTACTATAAAAAGACAACCAACGGCCGACTGCCTGTGAAGT
GGATGGCACCCGAGGCATTATTTGACCGGATCTACACCCACCAGAGT
GATGTGTGGTCTTTCGGGGTGCTCCTGTGGGAGATCTTCACTCTGGGC
GGCTCCCCATACCCCGGTGTGCCTGTGGAGGAACTTTTCAAGCTGCTG
AAGGAGGGTCACCGCATGGACAAGCCCAGTAACTGCACCAACGAGCT
GTACATGATGATGCGGGACTGCTGGCATGCAGTGCCCTCACAGAGAC
CCACCTTCAAGCAGCTGGTGGAAGACCTGGACCGCATCGTGGCCTTGA
CCTCCAACCAGGAGTACCTGGACCTGTCCATGCCCCTGGACCAGTACT
CCCCCAGCTTTCCCGACACCCGGAGCTCTACGTGCTCCTCAGGGGAGG
ATTCCGTCTTCTCTCATGAGCCGCTGCCCGAGGAGCCCTGCCTGCCCC
GACACCCAGCCCAGCTTGCCAATGGCGGACTCAAACGCCGCTGACTG
CCACCCACACGCCCTCCCCAGACTCCACCGTCAGCTGTAACCCTCACC
CACAGCCCCTGCTGGGCCCACCACCTGTCCGTCCCTGTCCCCTTTCCTG
CTGGCAGGAGCCGGCTGCCTACCAGGGGCCTTCCTGTGTGGCCTGCCT
TCACCCCACTCAGCTCACCTCTCCCTCCACCTCCTCTCCACCTGCTGGT
GAGAGGTGCAAAGAGGCAGATCTTTGCTGCCAGCCACTTCATCCCCTC

[0208]

CCAGATGTTGGACCAACACCCCTCCCTGCCACCAGGCACTGCCTGGAG
GGCAGGGAGTGGGAGCCAATGAACAGGCATGCAAGTGAGAGCTTCCT
GAGCTTTCTCCTGTCGGTTTGGTCTGTTTTGCCTTCACCCATAAGCCCC
TCGCACTCTGGTGGCAGGTGCCTTGTCCTCAGGGCTACAGCAGTAGGG
AGGTCAGTGCTTCGTGCCTCGATTGAAGGTGACCTCTGCCCCAGATAG
GTGGTGCCAGTGGCTTATTAATTCCGATACTAGTTTGCTTTGCTGACCA
AATGCCTGGTACCAGAGGATGGTGAGGCGAAGGCCAGGTTGGGGGCA
GTGTTGTGGCCCTGGGGCCCAGCCCCAAACTGGGGGCTCTGTATATAG
CTATGAAGAAAACACAAAGTGTATAAATCTGAGTATATATTTACATGT
CTTTTTAAAAGGGTCGTTACCAGAGATTTACCCATCGGGTAAGATGCT
CCTGGTGGCTGGGAGGCATCAGTTGCTATATATTAAAAACAAAAAAG
AAAAAAAAGGAAAATGTTTTTAAAAAGGTCATATATTTTTTGCTACTT
TTGCTGTTTTATTTTTTTAAATTATGTTCTAAACCTATTTTCAGTTTAGG
TCCCTCAATAAAAATTGCTGCTGCTTCATTTATCTATGGGCTGTATGAA
AAGGGTGGGAATGTCCACTGGAAAGAAGGGACACCCACGGGCCCTGG
GGCTAGGTCTGTCCCGAGGGCACCGCATGCTCCCGGCGCAGGTTCCTT
GTAACCTCTTCTTCCTAGGTCCTGCACCCAGACCTCACGACGCACCTC
CTGCCTCTCCGCTGCTTTTGGAAAGTCAGAAAAAGAAGATGTCTGCTT
CGAGGGCAGGAACCCCATCCATGCAGTAGAGGCGCTGGGCAGAGAGT
CAAGGCCCAGCAGCCATCGACCATGGATGGTTTCCTCCAAGGAAACC
GGTGGGGTTGGGCTGGGGAGGGGGCACCTACCTAGGAATAGCCACGG
GGTAGAGCTACAGTGATTAAGAGGAAAGCAAGGGCGCGGTTGCTCAC
GCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGACACCGAGGTGGGCAGATCACTTCA
GGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACTTAGTGAAACCCCATCTC
TACTAAAAATGCAAAAATTATCCAGGCATGGTGGCACACGCCTGTAA
TCCCAGCTCCACAGGAGGCTGAGGCAGAATCCCTTGAAGCTGGGAGG
CGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATTGCGCCATTGCACTCCAGCCTGGG
CAACAGAGAAAACAAAAAGGAAAACAAATGATGAAGGTCTGCAGAA
ACTGAAACCCAGACATGTGTCTGCCCCCTCTATGTGGGCATGGTTTTG
CCAGTGCTTCTAAGTGCAGGAGAACATGTCACCTGAGGCTAGTTTTGC

ATTCAGGTCCCTGGCTTCGTTTCTTGTTGGTATGCCTCCCCAGATCGTC
CTTCCTGTATCCATGTGACCAGACTGTATTTGTTGGGACTGTCGCAGA
TCTTGGCTTCTTACAGTTCTTCCTGTCCAAACTCCATCCTGTCCCTCAG
GAACGGGGGGAAAATTCTCCGAATGTTTTTGGTTTTTTGGCTGCTTGG
AATTTACTTCTGCCACCTGCTGGTCATCACTGTCCTCACTAAGTGGATT
CTGGCTCCCCCGTACCTCATGGCTCAAACTACCACTCCTCAGTCGCTA
TATTAAAGCTTATATTTTGCTGGATTACTGCTAAATACAAAAGAAAGT
TCAATATGTTTTCATTTCTGTAGGGAAAATGGGATTGCTGCTTTAAATT
TCTGAGCTAGGGATTTTTTGGCAGCTGCAGTGTTGGCGACTATTGTAA
AATTCTCTTTGTTTCTCTCTGTAAATAGCACCTGCTAACATTACAATTT
GTATTTATGTTTAAAGAAGGCATCATTTGGTGAACAGAACTAGGAAAT
GAATTTTTAGCTCTTAAAAGCATTTGCTTTGAGACCGCACAGGAGTGT
CTTTCCTTGTAAAACAGTGATGATAATTTCTGCCTTGGCCCTACCTTGA
AGCAATGTTGTGTGAAGGGATGAAGAATCTAAAAGTCTTCATAAGTCC
TTGGGAGAGGTGCTAGAAAAATATAAGGCACTATCATAATTACAGTG
ATGTCCTTGCTGTTACTACTCAAATCACCCACAAATTTCCCCAAAGAC
TGCGCTAGCTGTCAAATAAAAGACAGTGAAATTGACCTGAAAAAAAA
AAAAAAAAA(SEQ ID NO: 5)

[0209] 在一些方面,本文提供了涉及FGFR2基因的重排,以及FGFR2融合核酸分子和多肽。

[0210] 如本文所用,“成纤维细胞生长因子受体2”或“FGFR2”是指编码FGFR2 mRNA或多肽的基因。FGFR2基因编码FGFR2受体酪氨酸激酶蛋白。FGFR2也称为BBDS、BEK、BFR-1、CD332、CEK3、CFD1、ECT1、JWS、K-SAM、KGFR、TK14、TK25、成纤维细胞生长因子受体2和FGFR2受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,FGFR2基因是人FGFR2基因。示例性的FGFR2基因由NCBI基因ID编号2263表示。示例性的FGFR2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_000141表示,如下提供为SEQ ID NO:6.FGFR2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_000132表示。

[0211]

GAGAGCGCGGTGGAGAGCCGAGCGGGCGGGCGGCGGGTGCGGAGCG
GGCGAGGGAGCGCGCGCGGCCGCCACAAAGCTCGGGCGCCGCGGGG
CTGCATGCGGCGTACCTGGCCCGGCGCGGCGACTGCTCTCCGGGCTGG
CGGGGGCCGGCCGCGAGCCCCGGGGGCCCCGAGGCCGCAGCTTGCCT
GCGCGCTCTGAGCCTTCGCAACTCGCGAGCAAAGTTTGGTGGAGGCA
ACGCCAAGCCTGAGTCCTTTCTTCCTCTCGTTCCCCAAATCCGAGGGC
AGCCCGCGGGCGTCATGCCCGCGCTCCTCCGCAGCCTGGGGTACGCGT
GAAGCCCGGGAGGCTTGGCGCCGGCGAAGACCCAAGGACCACTCTTC
TGCGTTTGGAGTTGCTCCCCGCAACCCCGGGCTCGTCGCTTTCTCCATC
CCGACCCACGCGGGGCGCGGGGACAACACAGGTCGCGGAGGAGCGTT
GCCATTCAAGTGACTGCAGCAGCAGCGGCAGCGCCTCGGTTCCTGAG
CCCACCGCAGGCTGAAGGCATTGCGCGTAGTCCATGCCCGTAGAGGA
AGTGTGCAGATGGGATTAACGTCCACATGGAGATATGGAAGAGGACC
GGGGATTGGTACCGTAACCATGGTCAGCTGGGGTCGTTTCATCTGCCT
GGTCGTGGTCACCATGGCAACCTTGTCCCTGGCCCGGCCCTCCTTCAG
TTTAGTTGAGGATACCACATTAGAGCCAGAAGAGCCACCAACCAAAT
ACCAAATCTCTCAACCAGAAGTGTACGTGGCTGCGCCAGGGGAGTCG
CTAGAGGTGCGCTGCCTGTTGAAAGATGCCGCCGTGATCAGTTGGACT
AAGGATGGGGTGCACTTGGGGCCCAACAATAGGACAGTGCTTATTGG
GGAGTACTTGCAGATAAAGGGCGCCACGCCTAGAGACTCCGGCCTCT
ATGCTTGTACTGCCAGTAGGACTGTAGACAGTGAAACTTGGTACTTCA
TGGTGAATGTCACAGATGCCATCTCATCCGGAGATGATGAGGATGAC
ACCGATGGTGCGGAAGATTTTGTCAGTGAGAACAGTAACAACAAGAG
AGCACCATACTGGACCAACACAGAAAAGATGGAAAAGCGGCTCCATG
CTGTGCCTGCGGCCAACACTGTCAAGTTTCGCTGCCCAGCCGGGGGGA
ACCCAATGCCAACCATGCGGTGGCTGAAAAACGGGAAGGAGTTTAAG
CAGGAGCATCGCATTGGAGGCTACAAGGTACGAAACCAGCACTGGAG
CCTCATTATGGAAAGTGTGGTCCCATCTGACAAGGGAAATTATACCTG
TGTAGTGGAGAATGAATACGGGTCCATCAATCACACGTACCACCTGG
ATGTTGTGGAGCGATCGCCTCACCGGCCCATCCTCCAAGCCGGACTGC

[0212]

CGGCAAATGCCTCCACAGTGGTCGGAGGAGACGTAGAGTTTGTCTGC
AAGGTTTACAGTGATGCCCAGCCCCACATCCAGTGGATCAAGCACGT
GGAAAAGAACGGCAGTAAATACGGGCCCGACGGGCTGCCCTACCTCA
AGGTTCTCAAGGCCGCCGGTGTTAACACCACGGACAAAGAGATTGAG
GTTCTCTATATTCGGAATGTAACTTTTGAGGACGCTGGGGAATATACG
TGCTTGGCGGGTAATTCTATTGGGATATCCTTTCACTCTGCATGGTTGA
CAGTTCTGCCAGCGCCTGGAAGAGAAAAGGAGATTACAGCTTCCCCA
GACTACCTGGAGATAGCCATTTACTGCATAGGGGTCTTCTTAATCGCC
TGTATGGTGGTAACAGTCATCCTGTGCCGAATGAAGAACACGACCAA
GAAGCCAGACTTCAGCAGCCAGCCGGCTGTGCACAAGCTGACCAAAC
GTATCCCCCTGCGGAGACAGGTAACAGTTTCGGCTGAGTCCAGCTCCT
CCATGAACTCCAACACCCCGCTGGTGAGGATAACAACACGCCTCTCTT
CAACGGCAGACACCCCCATGCTGGCAGGGGTCTCCGAGTATGAACTT
CCAGAGGACCCAAAATGGGAGTTTCCAAGAGATAAGCTGACACTGGG
CAAGCCCCTGGGAGAAGGTTGCTTTGGGCAAGTGGTCATGGCGGAAG
CAGTGGGAATTGACAAAGACAAGCCCAAGGAGGCGGTCACCGTGGCC
GTGAAGATGTTGAAAGATGATGCCACAGAGAAAGACCTTTCTGATCT
GGTGTCAGAGATGGAGATGATGAAGATGATTGGGAAACACAAGAATA
TCATAAATCTTCTTGGAGCCTGCACACAGGATGGGCCTCTCTATGTCA
TAGTTGAGTATGCCTCTAAAGGCAACCTCCGAGAATACCTCCGAGCCC
GGAGGCCACCCGGGATGGAGTACTCCTATGACATTAACCGTGTTCCTG
AGGAGCAGATGACCTTCAAGGACTTGGTGTCATGCACCTACCAGCTG
GCCAGAGGCATGGAGTACTTGGCTTCCCAAAAATGTATTCATCGAGAT
TTAGCAGCCAGAAATGTTTTGGTAACAGAAAACAATGTGATGAAAAT
AGCAGACTTTGGACTCGCCAGAGATATCAACAATATAGACTATTACA
AAAAGACCACCAATGGGCGGCTTCCAGTCAAGTGGATGGCTCCAGAA
GCCCTGTTTGATAGAGTATACACTCATCAGAGTGATGTCTGGTCCTTC
GGGGTGTTAATGTGGGAGATCTTCACTTTAGGGGGCTCGCCCTACCCA
GGGATTCCCGTGGAGGAACTTTTTAAGCTGCTGAAGGAAGGACACAG
AATGGATAAGCCAGCCAACTGCACCAACGAACTGTACATGATGATGA

[0213]

GGGACTGTTGGCATGCAGTGCCCTCCCAGAGACCAACGTTCAAGCAG
TTGGTAGAAGACTTGGATCGAATTCTCACTCTCACAACCAATGAGGAA
TACTTGGACCTCAGCCAACCTCTCGAACAGTATTCACCTAGTTACCCT
GACACAAGAAGTTCTTGTTCTTCAGGAGATGATTCTGTTTTTTCTCCAG
ACCCCATGCCTTACGAACCATGCCTTCCTCAGTATCCACACATAAACG
GCAGTGTTAAAACATGAATGACTGTGTCTGCCTGTCCCCAAACAGGAC
AGCACTGGGAACCTAGCTACACTGAGCAGGGAGACCATGCCTCCCAG
AGCTTGTTGTCTCCACTTGTATATATGGATCAGAGGAGTAAATAATTG
GAAAAGTAATCAGCATATGTGTAAAGATTTATACAGTTGAAAACTTGT
AATCTTCCCCAGGAGGAGAAGAAGGTTTCTGGAGCAGTGGACTGCCA
CAAGCCACCATGTAACCCCTCTCACCTGCCGTGCGTACTGGCTGTGGA
CCAGTAGGACTCAAGGTGGACGTGCGTTCTGCCTTCCTTGTTAATTTT
GTAATAATTGGAGAAGATTTATGTCAGCACACACTTACAGAGCACAA
ATGCAGTATATAGGTGCTGGATGTATGTAAATATATTCAAATTATGTA
TAAATATATATTATATATTTACAAGGAGTTATTTTTTGTATTGATTTTA
AATGGATGTCCCAATGCACCTAGAAAATTGGTCTCTCTTTTTTTAATAG
CTATTTGCTAAATGCTGTTCTTACACATAATTTCTTAATTTTCACCGAG
CAGAGGTGGAAAAATACTTTTGCTTTCAGGGAAAATGGTATAACGTTA
ATTTATTAATAAATTGGTAATATACAAAACAATTAATCATTTATAGTTT
TTTTTGTAATTTAAGTGGCATTTCTATGCAGGCAGCACAGCAGACTAG
TTAATCTATTGCTTGGACTTAACTAGTTATCAGATCCTTTGAAAAGAG
AATATTTACAATATATGACTAATTTGGGGAAAATGAAGTTTTGATTTA
TTTGTGTTTAAATGCTGCTGTCAGACGATTGTTCTTAGACCTCCTAAAT
GCCCCATATTAAAAGAACTCATTCATAGGAAGGTGTTTCATTTTGGTG
TGCAACCCTGTCATTACGTCAACGCAACGTCTAACTGGACTTCCCAAG
ATAAATGGTACCAGCGTCCTCTTAAAAGATGCCTTAATCCATTCCTTG
AGGACAGACCTTAGTTGAAATGATAGCAGAATGTGCTTCTCTCTGGCA
GCTGGCCTTCTGCTTCTGAGTTGCACATTAATCAGATTAGCCTGTATTC
TCTTCAGTGAATTTTGATAATGGCTTCCAGACTCTTTGGCGTTGGAGAC
GCCTGTTAGGATCTTCAAGTCCCATCATAGAAAATTGAAACACAGAGT

TGTTCTGCTGATAGTTTTGGGGATACGTCCATCTTTTTAAGGGATTGCT
TTCATCTAATTCTGGCAGGACCTCACCAAAAGATCCAGCCTCATACCT
ACATCAGACAAAATATCGCCGTTGTTCCTTCTGTACTAAAGTATTGTG
TTTTGCTTTGGAAACACCCACTCACTTTGCAATAGCCGTGCAAGATGA
ATGCAGATTACACTGATCTTATGTGTTACAAAATTGGAGAAAGTATTT
AATAAAACCTGTTAATTTTTATACTGACAATAAAAATGTTTCTACAGA
TATTAATGTTAACAAGACAAAATAAATGTCACGCAACTTATTTTTTTA
A (SEQ ID NO: 6)

[0214] 在一些方面,本文提供了涉及FGFR3基因的重排,以及FGFR3融合核酸分子和多肽。

[0215] 如本文所用,“成纤维细胞生长因子受体3”或“FGFR3”是指编码FGFR3 mRNA或多肽的基因。FGFR3基因编码FGFR3受体酪氨酸激酶蛋白。FGFR3也称为ACH、CEK2、JTK4、CD333、HSFGFR3EX、成纤维细胞生长因子受体3和FGFR3受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,FGFR3基因是人FGFR3基因。示例性的FGFR3基因由NCBI基因ID编号2261表示。示例性的FGFR3 mRNA序列由NCBI参考序列NM_000142表示,如下提供为SEQ ID NO:7.FGFR3多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_000133表示。

[0216]
AGTGCGCGGTGGCGGCGGCGTCGCGGGCAGCTGGCGCCGCGCGGTCC
TGCTCTGCCGGTCGCACGGACGCACCGGCGGGCCGCCGGCCGGAGGG
ACGGGGCGGGAGCTGGGCCCGCGGACAGCGAGCCGGAGCGGGAGCC
GCGCGTAGCGAGCCGGGCTCCGGCGCTCGCCAGTCTCCCGAGCGGCG
CCCGCCTCCCGCCGGTGCCCGCGCCGGGCCGTGGGGGGCAGCATGCC
CGCGCGCGCTGCCTGAGGACGCCGCGGCCCCCGCCCCCGCCATGGGC
GCCCCTGCCTGCGCCCTCGCGCTCTGCGTGGCCGTGGCCATCGTGGCC
GGCGCCTCCTCGGAGTCCTTGGGGACGGAGCAGCGCGTCGTGGGGCG
AGCGGCAGAAGTCCCGGGCCCAGAGCCCGGCCAGCAGGAGCAGTTGG
TCTTCGGCAGCGGGGATGCTGTGGAGCTGAGCTGTCCCCCGCCCGGGG
GTGGTCCCATGGGGCCCACTGTCTGGGTCAAGGATGGCACAGGGCTG
GTGCCCTCGGAGCGTGTCCTGGTGGGGCCCCAGCGGCTGCAGGTGCTG

[0217]

AATGCCTCCCACGAGGACTCCGGGGCCTACAGCTGCCGGCAGCGGCT
CACGCAGCGCGTACTGTGCCACTTCAGTGTGCGGGTGACAGACGCTCC
ATCCTCGGGAGATGACGAAGACGGGGAGGACGAGGCTGAGGACACA
GGTGTGGACACAGGGGCCCCTTACTGGACACGGCCCGAGCGGATGGA
CAAGAAGCTGCTGGCCGTGCCGGCCGCCAACACCGTCCGCTTCCGCTG
CCCAGCCGCTGGCAACCCCACTCCCTCCATCTCCTGGCTGAAGAACGG
CAGGGAGTTCCGCGGCGAGCACCGCATTGGAGGCATCAAGCTGCGGC
ATCAGCAGTGGAGCCTGGTCATGGAAAGCGTGGTGCCCTCGGACCGC
GGCAACTACACCTGCGTCGTGGAGAACAAGTTTGGCAGCATCCGGCA
GACGTACACGCTGGACGTGCTGGAGCGCTCCCCGCACCGGCCCATCCT
GCAGGCGGGGCTGCCGGCCAACCAGACGGCGGTGCTGGGCAGCGACG
TGGAGTTCCACTGCAAGGTGTACAGTGACGCACAGCCCCACATCCAGT
GGCTCAAGCACGTGGAGGTGAATGGCAGCAAGGTGGGCCCGGACGGC
ACACCCTACGTTACCGTGCTCAAGACGGCGGGCGCTAACACCACCGA
CAAGGAGCTAGAGGTTCTCTCCTTGCACAACGTCACCTTTGAGGACGC
CGGGGAGTACACCTGCCTGGCGGGCAATTCTATTGGGTTTTCTCATCA
CTCTGCGTGGCTGGTGGTGCTGCCAGCCGAGGAGGAGCTGGTGGAGG
CTGACGAGGCGGGCAGTGTGTATGCAGGCATCCTCAGCTACGGGGTG
GGCTTCTTCCTGTTCATCCTGGTGGTGGCGGCTGTGACGCTCTGCCGCC
TGCGCAGCCCCCCCAAGAAAGGCCTGGGCTCCCCCACCGTGCACAAG
ATCTCCCGCTTCCCGCTCAAGCGACAGGTGTCCCTGGAGTCCAACGCG
TCCATGAGCTCCAACACACCACTGGTGCGCATCGCAAGGCTGTCCTCA
GGGGAGGGCCCCACGCTGGCCAATGTCTCCGAGCTCGAGCTGCCTGC
CGACCCCAAATGGGAGCTGTCTCGGGCCCGGCTGACCCTGGGCAAGC
CCCTTGGGGAGGGCTGCTTCGGCCAGGTGGTCATGGCGGAGGCCATC
GGCATTGACAAGGACCGGGCCGCCAAGCCTGTCACCGTAGCCGTGAA
GATGCTGAAAGACGATGCCACTGACAAGGACCTGTCGGACCTGGTGT
CTGAGATGGAGATGATGAAGATGATCGGGAAACACAAAAACATCATC
AACCTGCTGGGCGCCTGCACGCAGGGCGGGCCCCTGTACGTGCTGGT
GGAGTACGCGGCCAAGGGTAACCTGCGGGAGTTTCTGCGGGCGCGGC

[0218]

GGCCCCCGGGCCTGGACTACTCCTTCGACACCTGCAAGCCGCCCGAGG
AGCAGCTCACCTTCAAGGACCTGGTGTCCTGTGCCTACCAGGTGGCCC
GGGGCATGGAGTACTTGGCCTCCCAGAAGTGCATCCACAGGGACCTG
GCTGCCCGCAATGTGCTGGTGACCGAGGACAACGTGATGAAGATCGC
AGACTTCGGGCTGGCCCGGGACGTGCACAACCTCGACTACTACAAGA
AGACGACCAACGGCCGGCTGCCCGTGAAGTGGATGGCGCCTGAGGCC
TTGTTTGACCGAGTCTACACTCACCAGAGTGACGTCTGGTCCTTTGGG
GTCCTGCTCTGGGAGATCTTCACGCTGGGGGGCTCCCCGTACCCCGGC
ATCCCTGTGGAGGAGCTCTTCAAGCTGCTGAAGGAGGGCCACCGCAT
GGACAAGCCCGCCAACTGCACACACGACCTGTACATGATCATGCGGG
AGTGCTGGCATGCCGCGCCCTCCCAGAGGCCCACCTTCAAGCAGCTGG
TGGAGGACCTGGACCGTGTCCTTACCGTGACGTCCACCGACGAGTACC
TGGACCTGTCGGCGCCTTTCGAGCAGTACTCCCCGGGTGGCCAGGACA
CCCCCAGCTCCAGCTCCTCAGGGGACGACTCCGTGTTTGCCCACGACC
TGCTGCCCCCGGCCCCACCCAGCAGTGGGGGCTCGCGGACGTGAAGG
GCCACTGGTCCCCAACAATGTGAGGGGTCCCTAGCAGCCCACCCTGCT
GCTGGTGCACAGCCACTCCCCGGCATGAGACTCAGTGCAGATGGAGA
GACAGCTACACAGAGCTTTGGTCTGTGTGTGTGTGTGTGCGTGTGTGT
GTGTGTGTGTGCACATCCGCGTGTGCCTGTGTGCGTGCGCATCTTGCC
TCCAGGTGCAGAGGTACCCTGGGTGTCCCCGCTGCTGTGCAACGGTCT
CCTGACTGGTGCTGCAGCACCGAGGGGCCTTTGTTCTGGGGGGACCCA
GTGCAGAATGTAAGTGGGCCCACCCGGTGGGACCCCCGTGGGGCAGG
GAGCTGGGCCCGACATGGCTCCGGCCTCTGCCTTTGCACCACGGGACA
TCACAGGGTGGGCCTCGGCCCCTCCCACACCCAAAGCTGAGCCTGCA
GGGAAGCCCCACATGTCCAGCACCTTGTGCCTGGGGTGTTAGTGGCAC
CGCCTCCCCACCTCCAGGCTTTCCCACTTCCCACCCTGCCCCTCAGAG
ACTGAAATTACGGGTACCTGAAGATGGGAGCCTTTACCTTTTATGCAA
AAGGTTTATTCCGGAAACTAGTGTACATTTCTATAAATAGATGCTGTG
TATATGGTATATATACATATATATATATAACATATATGGAAGAGGAAA
AGGCTGGTACAACGGAGGCCTGCGACCCTGGGGGCACAGGAGGCAGG

CATGGCCCTGGGCGGGGCGTGGGGGGGCGTGGAGGGAGGCCCCAGG
GGGTCTCACCCATGCAAGCAGAGGACCAGGGCCTTTTCTGGCACCGC
AGTTTTGTTTTAAAACTGGACCTGTATATTTGTAAAGCTATTTATGGGC
CCCTGGCACTCTTGTTCCCACACCCCAACACTTCCAGCATTTAGCTGG
CCACATGGCGGAGAGTTTTAATTTTTAACTTATTGACAACCGAGAAGG
TTTATCCCGCCGATAGAGGGACGGCCAAGAATGTACGTCCAGCCTGCC
CCGGAGCTGGAGGATCCCCTCCAAGCCTAAAAGGTTGTTAATAGTTGG
AGGTGATTCCAGTGAAGATATTTTATTTCCTTTGTCCTTTTTCAGGAGA
ATTAGATTTCTATAGGATTTTTCTTTAGGAGATTTATTTTTTGGACTTC
AAAGCAAGCTGGTATTTTCATACAAATTCTTCTAATTGCTGTGTGTCCC
AGGCAGGGAGACGGTTTCCAGGGAGGGGCCGGCCCTGTGTGCAGGTT
CCGATGTTATTAGATGTTACAAGTTTATATATATCTATATATATAATTT
ATTGAGTTTTTACAAGATGTATTTGTTGTAGACTTAACACTTCTTACGC
AATGCTTCTAGAGTTTTATAGCCTGGACTGCTACCTTTCAAAGCTTGG
AGGGAAGCCGTGAATTCAGTTGGTTCGTTCTGTACTGTTACTGGGCCC
TGAGTCTGGGCAGCTGTCCCTTGCTTGCCTGCAGGGCCATGGCTCAGG
GTGGTCTCTTCTTGGGGCCCAGTGCATGGTGGCCAGAGGTGTCACCCA
AACCGGCAGGTGCGATTTTGTTAACCCAGCGACGAACTTTCCGAAAA
ATAAAGACACCTGGTTGCTAA (SEQ ID NO: 7)

[0219] 在一些方面,本文提供了涉及MET基因的重排,以及MET融合核酸分子和多肽。

[0220] 如本文所用,“间充质上皮转化”或“MET”是指编码MET mRNA或多肽的基因。MET基因编码MET受体酪氨酸激酶蛋白。MET也称为HGFR、AUTS9、RCCP2、c-Met、DFNB97、间充质上皮转化和MET受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,MET基因是人MET基因。示例性的MET基因由NCBI基因ID编号4233表示。示例性的MET mRNA序列由NCBI参考序列NM_000245表示,如下提供为SEQ ID NO:8.MET多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_000236表示。

[0221] AGACACGTGCTGGGGCGGGCAGGCGAGCGCCTCAGTCTGGTCGCCTG
GCGGTGCCTCCGGCCCCAACGCGCCCGGGCCGCCGCGGGCCGCGCGC

[0222]

GCCGATGCCCGGCTGAGTCACTGGCAGGGCAGCGCGCGTGTGGGAAG
GGGCGGAGGGAGTGCGGCCGGCGGGCGGGCGGGGCGCTGGGCTCAG
CCCGGCCGCAGGTGACCCGGAGGCCCTCGCCGCCCGCGGCGCCCCGA
GCGCTTTGTGAGCAGATGCGGAGCCGAGTGGAGGGCGCGAGCCAGAT
GCGGGGCGACAGCTGACTTGCTGAGAGGAGGCGGGGAGGCGCGGAG
CGCGCGTGTGGTCCTTGCGCCGCTGACTTCTCCACTGGTTCCTGGGCA
CCGAAAGATAAACCTCTCATAATGAAGGCCCCCGCTGTGCTTGCACCT
GGCATCCTCGTGCTCCTGTTTACCTTGGTGCAGAGGAGCAATGGGGAG
TGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGTA
TCAGCTTCCCAACTTCACCGCGGAAACACCCATCCAGAATGTCATTCT
ACATGAGCATCACATTTTCCTTGGTGCCACTAACTACATTTATGTTTTA
AATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACTGGGCCTGT
GCTGGAACACCCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCAGCAAAG
CCAATTTATCAGGAGGTGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTAG
TTGTCGACACCTACTATGATGATCAACTCATTAGCTGTGGCAGCGTCA
ACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAATCATACTGCTG
ACATACAGTCGGAGGTTCACTGCATATTCTCCCCACAGATAGAAGAGC
CCAGCCAGTGTCCTGACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCC
TTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAACTTCTTTGTAGGCAATACCA
TAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGATATCAGTGAG
AAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTTTTGACGGACCAGTC
CTACATTGATGTTTTACCTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTAT
GTCCATGCCTTTGAAAGCAACAATTTTATTTACTTCTTGACGGTCCAA
AGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAATCAGGTTC
TGTTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTGGAG
TGTATTCTCACAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCCACAAAGAAGGAAGT
GTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGCAAGCCTGGGGCCCAGCT
TGCTAGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGT
GTTCGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTG
CCATGTGTGCATTCCCTATCAAATATGTCAACGACTTCTTCAACAAGA

[0223]

TCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTTACGGACCCA
ATCATGAGCACTGCTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCT
GTGAAGCGCGCCGTGATGAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGC
AGCGCGTTGACTTATTCATGGGTCAATTCAGCGAAGTCCTCTTAACAT
CTATATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCTTGGGA
CATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTGGTTTCTCGATCAGGACCAT
CAACCCCTCATGTGAATTTTCTCCTGGACTCCCATCCAGTGTCTCCAGA
AGTGATTGTGGAGCATACATTAAACCAAAATGGCTACACACTGGTTAT
CACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGCTTGGGCTGCA
GACATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCCTTTGTTCA
GTGTGGCTGGTGCCACGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCTGA
GCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTGCAATCTACAAGGTTT
TCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGT
GGCTGGGACTTTGGATTTCGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAA
ACTAGAGTTCTCCTTGGAAATGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAG
AGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTGGTCCTGCCATGAATAA
GCATTTCAATATGTCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACA
ATACAGTACATTCTCCTATGTGGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCC
GAAATACGGTCCTATGGCTGGTGGCACTTTACTTACTTTAACTGGAAA
TTACCTAAACAGTGGGAATTCTAGACACATTTCAATTGGTGGAAAAAC
ATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTTGAATGTTATACCCC
AGCCCAAACCATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTT
AGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAGTTACCGTGAAGATCCCATTGT
CTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCACAAT
AACAGGTGTTGGGAAAAACCTGAATTCAGTTAGTGTCCCGAGAATGG
TCATAAATGTGCATGAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAA
CATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGTTGTACCACTCCTTCCCTGCAAC
AGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTTCATGTTAG
ATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGT
GTTTAAGCCTTTTGAAAAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGAAAA

[0224]

TGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATATTGACCCTGAAGCAGTTAAAG
GTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACTTA
CATTCTGAAGCCGTTTTATGCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTG
AACAGCGAGCTAAATATAGAGTGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGT
CCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCACAGGATTGAT
TGCTGGTGTTGTCTCAATATCAACAGCACTGTTATTACTACTTGGGTTT
TTCCTGTGGCTGAAAAAGAGAAAGCAAATTAAAGATCTGGGCAGTGA
ATTAGTTCGCTACGATGCAAGAGTACACACTCCTCATTTGGATAGGCT
TGTAAGTGCCCGAAGTGTAAGCCCAACTACAGAAATGGTTTCAAATG
AATCTGTAGACTACCGAGCTACTTTTCCAGAAGATCAGTTTCCTAATT
CATCTCAGAACGGTTCATGCCGACAAGTGCAGTATCCTCTGACAGACA
TGTCCCCCATCCTAACTAGTGGGGACTCTGATATATCCAGTCCATTAC
TGCAAAATACTGTCCACATTGACCTCAGTGCTCTAAATCCAGAGCTGG
TCCAGGCAGTGCAGCATGTAGTGATTGGGCCCAGTAGCCTGATTGTGC
ATTTCAATGAAGTCATAGGAAGAGGGCATTTTGGTTGTGTATATCATG
GGACTTTGTTGGACAATGATGGCAAGAAAATTCACTGTGCTGTGAAAT
CCTTGAACAGAATCACTGACATAGGAGAAGTTTCCCAATTTCTGACCG
AGGGAATCATCATGAAAGATTTTAGTCATCCCAATGTCCTCTCGCTCC
TGGGAATCTGCCTGCGAAGTGAAGGGTCTCCGCTGGTGGTCCTACCAT
ACATGAAACATGGAGATCTTCGAAATTTCATTCGAAATGAGACTCATA
ATCCAACTGTAAAAGATCTTATTGGCTTTGGTCTTCAAGTAGCCAAAG
GCATGAAATATCTTGCAAGCAAAAAGTTTGTCCACAGAGACTTGGCTG
CAAGAAACTGTATGCTGGATGAAAAATTCACAGTCAAGGTTGCTGATT
TTGGTCTTGCCAGAGACATGTATGATAAAGAATACTATAGTGTACACA
ACAAAACAGGTGCAAAGCTGCCAGTGAAGTGGATGGCTTTGGAAAGT
CTGCAAACTCAAAAGTTTACCACCAAGTCAGATGTGTGGTCCTTTGGC
GTGCTCCTCTGGGAGCTGATGACAAGAGGAGCCCCACCTTATCCTGAC
GTAAACACCTTTGATATAACTGTTTACTTGTTGCAAGGGAGAAGACTC
CTACAACCCGAATACTGCCCAGACCCCTTATATGAAGTAATGCTAAAA
TGCTGGCACCCTAAAGCCGAAATGCGCCCATCCTTTTCTGAACTGGTG

[0225]

TCCCGGATATCAGCGATCTTCTCTACTTTCATTGGGGAGCACTATGTCC
ATGTGAACGCTACTTATGTGAACGTAAAATGTGTCGCTCCGTATCCTT
CTCTGTTGTCATCAGAAGATAACGCTGATGATGAGGTGGACACACGA
CCAGCCTCCTTCTGGGAGACATCATAGTGCTAGTACTATGTCAAAGCA
ACAGTCCACACTTTGTCCAATGGTTTTTTCACTGCCTGACCTTTAAAAG
GCCATCGATATTCTTTGCTCTTGCCAAAATTGCACTATTATAGGACTTG
TATTGTTATTTAAATTACTGGATTCTAAGGAATTTCTTATCTGACAGAG
CATCAGAACCAGAGGCTTGGTCCCACAGGCCACGGACCAATGGCCTG
CAGCCGTGACAACACTCCTGTCATATTGGAGTCCAAAACTTGAATTCT
GGGTTGAATTTTTTAAAAATCAGGTACCACTTGATTTCATATGGGAAA
TTGAAGCAGGAAATATTGAGGGCTTCTTGATCACAGAAAACTCAGAA
GAGATAGTAATGCTCAGGACAGGAGCGGCAGCCCCAGAACAGGCCAC
TCATTTAGAATTCTAGTGTTTCAAAACACTTTTGTGTGTTGTATGGTCA
ATAACATTTTTCATTACTGATGGTGTCATTCACCCATTAGGTAAACATT
CCCTTTTAAATGTTTGTTTGTTTTTTGAGACAGGATCTCACTCTGTTGC
CAGGGCTGTAGTGCAGTGGTGTGATCATAGCTCACTGCAACCTCCACC
TCCCAGGCTCAAGCCTCCCGAATAGCTGGGACTACAGGCGCACACCA
CCATCCCCGGCTAATTTTTGTATTTTTTGTAGAGACGGGGTTTTGCCAT
GTTGCCAAGGCTGGTTTCAAACTCCTGGACTCAAGAAATCCACCCACC
TCAGCCTCCCAAAGTGCTAGGATTACAGGCATGAGCCACTGCGCCCA
GCCCTTATAAATTTTTGTATAGACATTCCTTTGGTTGGAAGAATATTTA
TAGGCAATACAGTCAAAGTTTCAAAATAGCATCACACAAAACATGTTT
ATAAATGAACAGGATGTAATGTACATAGATGACATTAAGAAAATTTG
TATGAAATAATTTAGTCATCATGAAATATTTAGTTGTCATATAAAAAC
CCACTGTTTGAGAATGATGCTACTCTGATCTAATGAATGTGAACATGT
AGATGTTTTGTGTGTATTTTTTTAAATGAAAACTCAAAATAAGACAAG
TAATTTGTTGATAAATATTTTTAAAGATAACTCAGCATGTTTGTAAAG
CAGGATACATTTTACTAAAAGGTTCATTGGTTCCAATCACAGCTCATA
GGTAGAGCAAAGAAAGGGTGGATGGATTGAAAAGATTAGCCTCTGTC
TCGGTGGCAGGTTCCCACCTCGCAAGCAATTGGAAACAAAACTTTTGG

GGAGTTTTATTTTGCATTAGGGTGTGTTTTATGTTAAGCAAAACATACT
TTAGAAACAAATGAAAAAGGCAATTGAAAATCCCAGCTATTTCACCT
AGATGGAATAGCCACCCTGAGCAGAACTTTGTGATGCTTCATTCTGTG
GAATTTTGTGCTTGCTACTGTATAGTGCATGTGGTGTAGGTTACTCTAA
CTGGTTTTGTCGACGTAAACATTTAAAGTGTTATATTTTTTATAAAAAT
GTTTATTTTTAATGATATGAGAAAAATTTTGTTAGGCCACAAAAACAC
TGCACTGTGAACATTTTAGAAAAGGTATGTCAGACTGGGATTAATGAC
AGCATGATTTTCAATGACTGTAAATTGCGATAAGGAAATGTACTGATT
GCCAATACACCCCACCCTCATTACATCATCAGGACTTGAAGCCAAGGG
TTAACCCAGCAAGCTACAAAGAGGGTGTGTCACACTGAAACTCAATA
GTTGAGTTTGGCTGTTGTTGCAGGAAAATGATTATAACTAAAAGCTCT
CTGATAGTGCAGAGACTTACCAGAAGACACAAGGAATTGTACTGAAG
AGCTATTACAATCCAAATATTGCCGTTTCATAAATGTAATAAGTAATA
CTAATTCACAGAGTATTGTAAATGGTGGATGACAAAAGAAAATCTGCT
CTGTGGAAAGAAAGAACTGTCTCTACCAGGGTCAAGAGCATGAACGC
ATCAATAGAAAGAACTCGGGGAAACATCCCATCAACAGGACTACACA
CTTGTATATACATTCTTGAGAACACTGCAATGTGAAAATCACGTTTGC
TATTTATAAACTTGTCCTTAGATTAATGTGTCTGGACAGATTGTGGGA
GTAAGTGATTCTTCTAAGAATTAGATACTTGTCACTGCCTATACCTGC
AGCTGAACTGAATGGTACTTCGTATGTTAATAGTTGTTCTGATAAATC
ATGCAATTAAAGTAAAGTGATGCAA (SEQ ID NO: 8)

[0226] 在一些方面,本文提供了涉及NTRK1基因的重排,以及NTRK1融合核酸分子和多肽。

[0227] 如本文所用,“神经营养受体酪氨酸激酶1”或“NTRK1”是指编码NTRK1 mRNA或多肽的基因。NTRK1基因编码NTRK1酪氨酸激酶蛋白。NTRK1也称为MTC、TRK、TRK1、TRKA、Trk-A、p140-TrkA和神经营养受体酪氨酸激酶1。在一些实施例中,NTRK1基因是人NTRK1基因。示例性的NTRK1基因由NCBI基因ID编号4914表示。示例性的NTRK1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_002529表示,如下提供为SEQ ID NO:12.NTRK1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002520表示。

[0228]

GGAGGCCTGGCAGCTGCAGCTGGGAGCGCACAGACGGCTGCCCCGCC
TGAGCGAGGCGGGCGCCGCCGCGATGCTGCGAGGCGGACGGCGCGGG
CAGCTTGGCTGGCACAGCTGGGCTGCGGGGCCGGGCAGCCTGCTGGC
TTGGCTGATACTGGCATCTGCGGGCGCCGCACCCTGCCCCGATGCCTG
CTGCCCCCACGGCTCCTCGGGACTGCGATGCACCCGGGATGGGGCCCT
GGATAGCCTCCACCACCTGCCCGGCGCAGAGAACCTGACTGAGCTCT
ACATCGAGAACCAGCAGCATCTGCAGCATCTGGAGCTCCGTGATCTG
AGGGGCCTGGGGGAGCTGAGAAACCTCACCATCGTGAAGAGTGGTCT
CCGTTTCGTGGCGCCAGATGCCTTCCATTTCACTCCTCGGCTCAGTCGC
CTGAATCTCTCCTTCAACGCTCTGGAGTCTCTCTCCTGGAAAACTGTGC
AGGGCCTCTCCTTACAGGAACTGGTCCTGTCGGGGAACCCTCTGCACT
GTTCTTGTGCCCTGCGCTGGCTACAGCGCTGGGAGGAGGAGGGACTG
GGCGGAGTGCCTGAACAGAAGCTGCAGTGTCATGGGCAAGGGCCCCT
GGCCCACATGCCCAATGCCAGCTGTGGTGTGCCCACGCTGAAGGTCCA
GGTGCCCAATGCCTCGGTGGATGTGGGGGACGACGTGCTGCTGCGGT
GCCAGGTGGAGGGGCGGGGCCTGGAGCAGGCCGGCTGGATCCTCACA
GAGCTGGAGCAGTCAGCCACGGTGATGAAATCTGGGGGTCTGCCATC
CCTGGGGCTGACCCTGGCCAATGTCACCAGTGACCTCAACAGGAAGA
ACGTGACGTGCTGGGCAGAGAACGATGTGGGCCGGGCAGAGGTCTCT
GTTCAGGTCAACGTCTCCTTCCCGGCCAGTGTGCAGCTGCACACGGCG
GTGGAGATGCACCACTGGTGCATCCCCTTCTCTGTGGATGGGCAGCCG
GCACCGTCTCTGCGCTGGCTCTTCAATGGCTCCGTGCTCAATGAGACC
AGCTTCATCTTCACTGAGTTCCTGGAGCCGGCAGCCAATGAGACCGTG
CGGCACGGGTGTCTGCGCCTCAACCAGCCCACCCACGTCAACAACGG
CAACTACACGCTGCTGGCTGCCAACCCCTTCGGCCAGGCCTCCGCCTC
CATCATGGCTGCCTTCATGGACAACCCTTTCGAGTTCAACCCCGAGGA
CCCCATCCCTGTCTCCTTCTCGCCGGTGGACACTAACAGCACATCTGG
AGACCCGGTGGAGAAGAAGGACGAAACACCTTTTGGGGTCTCGGTGG

CTGTGGGCCTGGCCGTCTTTGCCTGCCTCTTCCTTTCTACGCTGCTCCT
TGTGCTCAACAAATGTGGACGGAGAAACAAGTTTGGGATCAACCGCC
CGGCTGTGCTGGCTCCAGAGGATGGGCTGGCCATGTCCCTGCATTTCA
TGACATTGGGTGGCAGCTCCCTGTCCCCCACCGAGGGCAAAGGCTCTG
GGCTCCAAGGCCACATCATCGAGAACCCACAATACTTCAGTGATGCCT
GTGTTCACCACATCAAGCGCCGGGACATCGTGCTCAAGTGGGAGCTG
GGGGAGGGCGCCTTTGGGAAGGTCTTCCTTGCTGAGTGCCACAACCTC
CTGCCTGAGCAGGACAAGATGCTGGTGGCTGTCAAGGCACTGAAGGA
GGCGTCCGAGAGTGCTCGGCAGGACTTCCAGCGTGAGGCTGAGCTGC
TCACCATGCTGCAGCACCAGCACATCGTGCGCTTCTTCGGCGTCTGCA
CCGAGGGCCGCCCCCTGCTCATGGTCTTTGAGTATATGCGGCACGGGG
ACCTCAACCGCTTCCTCCGATCCCATGGACCTGATGCCAAGCTGCTGG
CTGGTGGGGAGGATGTGGCTCCAGGCCCCCTGGGTCTGGGGCAGCTG
CTGGCCGTGGCTAGCCAGGTCGCTGCGGGGATGGTGTACCTGGCGGG
[0229] TCTGCATTTTGTGCACCGGGACCTGGCCACACGCAACTGTCTAGTGGG
CCAGGGACTGGTGGTCAAGATTGGTGATTTTGGCATGAGCAGGGATAT
CTACAGCACCGACTATTACCGTGTGGGAGGCCGCACCATGCTGCCCAT
TCGCTGGATGCCGCCCGAGAGCATCCTGTACCGTAAGTTCACCACCGA
GAGCGACGTGTGGAGCTTCGGCGTGGTGCTCTGGGAGATCTTCACCTA
CGGCAAGCAGCCCTGGTACCAGCTCTCCAACACGGAGGCAATCGACT
GCATCACGCAGGGACGTGAGTTGGAGCGGCCACGTGCCTGCCCACCA
GAGGTCTACGCCATCATGCGGGGCTGCTGGCAGCGGGAGCCCCAGCA
ACGCCACAGCATCAAGGATGTGCACGCCCGGCTGCAAGCCCTGGCCC
AGGCACCTCCTGTCTACCTGGATGTCCTGGGCTAGGGGGCCGGCCCAG
GGGCTGGGAGTGGTTAGCCGGAATACTGGGGCCTGCCCTCAGCATCC
CCCATAGCTCCCAGCAGCCCCAGGGTGATCTCAAAGTATCTAATTCAC
CCTCAGCATGTGGGAAGGGACAGGTGGGGGCTGGGAGTAGAGGATGT
TCCTGCTTCTCTAGGCAAGGTCCCGTCATAGCAATTATATTTATTATCC
CTTG (SEQ ID NO: 12)

[0230] 在一些方面,本文提供了涉及RAF1基因的重排,以及RAF1融合核酸分子和多肽。

[0231] 如本文所用,“迅速加速纤维肉瘤”或“RAF1”是指编码RAF1 mRNA或多肽的基因。RAF1基因编码RAF1丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白。RAF1也称为NS5、CRAF、Raf-1、c-Raf、CMD1NN和迅速加速纤维肉瘤。在一些实施例中,RAF1基因是人RAF1基因。示例性的RAF1基因由NCBI基因ID编号5894表示。示例性的RAF1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_002880表示,如下提供为SEQ ID NO:9.RAF1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002871表示。

AATCGCGGGCGCTTGGGCCGCCATCTTAGATGGCGGGAGTAAGAGGA
AAACGATTGTGAGGCGGGAACGGCTTTCTGCTGCCTTTTTTGGGCCCC
GAAAAGGGTCAGCTGGCCGGGCTTTGGGGCGCGTGCCCTGAGGCGCG
GAGCGCGTTTGCTACGATGCGGGGGCTGCTCGGGGCTCCGTCCCCTGG
GCTGGGGACGCGCCGAATGTGACCGCCTCCCGCTCCCTCACCCGCCGC
GGGGAGGAGGAGCGGGCGAGAAGCTGCCGCCGAACGACAGGACGTT
GGGGCGGCCTGGCTCCCTCAGGTTTAAGAATTGTTTAAGCTGCATCAA
TGGAGCACATACAGGGAGCTTGGAAGACGATCAGCAATGGTTTTGGA
TTCAAAGATGCCGTGTTTGATGGCTCCAGCTGCATCTCTCCTACAATA
GTTCAGCAGTTTGGCTATCAGCGCCGGGCATCAGATGATGGCAAACTC

[0232] ACAGATCCTTCTAAGACAAGCAACACTATCCGTGTTTTCTTGCCGAAC
AAGCAAAGAACAGTGGTCAATGTGCGAAATGGAATGAGCTTGCATGA
CTGCCTTATGAAAGCACTCAAGGTGAGGGGCCTGCAACCAGAGTGCT
GTGCAGTGTTCAGACTTCTCCACGAACACAAAGGTAAAAAAGCACGC
TTAGATTGGAATACTGATGCTGCGTCTTTGATTGGAGAAGAACTTCAA
GTAGATTTCCTGGATCATGTTCCCCTCACAACACACAACTTTGCTCGG
AAGACGTTCCTGAAGCTTGCCTTCTGTGACATCTGTCAGAAATTCCTG
CTCAATGGATTTCGATGTCAGACTTGTGGCTACAAATTTCATGAGCAC
TGTAGCACCAAAGTACCTACTATGTGTGTGGACTGGAGTAACATCAGA
CAACTCTTATTGTTTCCAAATTCCACTATTGGTGATAGTGGAGTCCCA
GCACTACCTTCTTTGACTATGCGTCGTATGCGAGAGTCTGTTTCCAGG

[0233]

ATGCCTGTTAGTTCTCAGCACAGATATTCTACACCTCACGCCTTCACCT
TTAACACCTCCAGTCCCTCATCTGAAGGTTCCCTCTCCCAGAGGCAGA
GGTCGACATCCACACCTAATGTCCACATGGTCAGCACCACCCTGCCTG
TGGACAGCAGGATGATTGAGGATGCAATTCGAAGTCACAGCGAATCA
GCCTCACCTTCAGCCCTGTCCAGTAGCCCCAACAATCTGAGCCCAACA
GGCTGGTCACAGCCGAAAACCCCCGTGCCAGCACAAAGAGAGCGGGC
ACCAGTATCTGGGACCCAGGAGAAAAACAAAATTAGGCCTCGTGGAC
AGAGAGATTCAAGCTATTATTGGGAAATAGAAGCCAGTGAAGTGATG
CTGTCCACTCGGATTGGGTCAGGCTCTTTTGGAACTGTTTATAAGGGT
AAATGGCACGGAGATGTTGCAGTAAAGATCCTAAAGGTTGTCGACCC
AACCCCAGAGCAATTCCAGGCCTTCAGGAATGAGGTGGCTGTTCTGCG
CAAAACACGGCATGTGAACATTCTGCTTTTCATGGGGTACATGACAAA
GGACAACCTGGCAATTGTGACCCAGTGGTGCGAGGGCAGCAGCCTCT
ACAAACACCTGCATGTCCAGGAGACCAAGTTTCAGATGTTCCAGCTAA
TTGACATTGCCCGGCAGACGGCTCAGGGAATGGACTATTTGCATGCAA
AGAACATCATCCATAGAGACATGAAATCCAACAATATATTTCTCCATG
AAGGCTTAACAGTGAAAATTGGAGATTTTGGTTTGGCAACAGTAAAGT
CACGCTGGAGTGGTTCTCAGCAGGTTGAACAACCTACTGGCTCTGTCC
TCTGGATGGCCCCAGAGGTGATCCGAATGCAGGATAACAACCCATTC
AGTTTCCAGTCGGATGTCTACTCCTATGGCATCGTATTGTATGAACTG
ATGACGGGGGAGCTTCCTTATTCTCACATCAACAACCGAGATCAGATC
ATCTTCATGGTGGGCCGAGGATATGCCTCCCCAGATCTTAGTAAGCTA
TATAAGAACTGCCCCAAAGCAATGAAGAGGCTGGTAGCTGACTGTGT
GAAGAAAGTAAAGGAAGAGAGGCCTCTTTTTCCCCAGATCCTGTCTTC
CATTGAGCTGCTCCAACACTCTCTACCGAAGATCAACCGGAGCGCTTC
CGAGCCATCCTTGCATCGGGCAGCCCACACTGAGGATATCAATGCTTG
CACGCTGACCACGTCCCCGAGGCTGCCTGTCTTCTAGTTGACTTTGCA
CCTGTCTTCAGGCTGCCAGGGGAGGAGGAGAAGCCAGCAGGCACCAC
TTTTCTGCTCCCTTTCTCCAGAGGCAGAACACATGTTTTCAGAGAAGC
TGCTGCTAAGGACCTTCTAGACTGCTCACAGGGCCTTAACTTCATGTT

GCCTTCTTTTCTATCCCTTTGGGCCCTGGGAGAAGGAAGCCATTTGCA
GTGCTGGTGTGTCCTGCTCCCTCCCCACATTCCCCATGCTCAAGGCCC
AGCCTTCTGTAGATGCGCAAGTGGATGTTGATGGTAGTACAAAAAGC
AGGGGCCCAGCCCCAGCTGTTGGCTACATGAGTATTTAGAGGAAGTA
AGGTAGCAGGCAGTCCAGCCCTGATGTGGAGACACATGGGATTTTGG
AAATCAGCTTCTGGAGGAATGCATGTCACAGGCGGGACTTTCTTCAGA
GAGTGGTGCAGCGCCAGACATTTTGCACATAAGGCACCAAACAGCCC
AGGACTGCCGAGACTCTGGCCGCCCGAAGGAGCCTGCTTTGGTACTAT
GGAACTTTTCTTAGGGGACACGTCCTCCTTTCACAGCTTCTAAGGTGT
CCAGTGCATTGGGATGGTTTTCCAGGCAAGGCACTCGGCCAATCCGCA
TCTCAGCCCTCTCAGGGAGCAGTCTTCCATCATGCTGAATTTTGTCTTC
CAGGAGCTGCCCCTATGGGGCGGGGCCGCAGGGCCAGCCTTGTTTCTC
TAACAAACAAACAAACAAACAGCCTTGTTTCTCTAGTCACATCATGTG
TATACAAGGAAGCCAGGAATACAGGTTTTCTTGATGATTTGGGTTTTA
ATTTTGTTTTTATTGCACCTGACAAAATACAGTTATCTGATGGTCCCTC
AATTATGTTATTTTAATAAAATAAATTAAATTTAGGTGTAA(SEQ ID NO:
9)

[0234] 在一些方面,本文提供了涉及RET基因的重排,以及RET融合核酸分子和多肽。

[0235] 如本文所用,“转染过程中重排”或“RET”是指编码RET mRNA或多肽的基因。RET基因编码RET受体酪氨酸激酶蛋白。RET也称为PTC、MTC1、HSCR1、MEN2A、MEN2B、CDHF12、CDHR16、RET-ELE1、转染过程中重排和RET受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,RET基因是人RET基因。示例性的RET基因由NCBI基因ID编号5979表示。示例性的RET mRNA序列由NCBI参考序列NM_020630表示,如下提供为SEQ ID NO:10.RET多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_065681表示。

[0236]
AGTCCCGCGACCGAAGCAGGGCGCGCAGCAGCGCTGAGTGCCCCGGA
ACGTGCGTCGCGCCCCCAGTGTCCGTCGCGTCCGCCGCGCCCCGGGCG
GGGATGGGGCGGCCAGACTGAGCGCCGCACCCGCCATCCAGACCCGC
CGGCCCTAGCCGCAGTCCCTCCAGCCGTGGCCCCAGCGCGCACGGGC

[0237]

GATGGCGAAGGCGACGTCCGGTGCCGCGGGGCTGCGTCTGCTGTTGCT
GCTGCTGCTGCCGCTGCTAGGCAAAGTGGCATTGGGCCTCTACTTCTC
GAGGGATGCTTACTGGGAGAAGCTGTATGTGGACCAGGCGGCCGGCA
CGCCCTTGCTGTACGTCCATGCCCTGCGGGACGCCCCTGAGGAGGTGC
CCAGCTTCCGCCTGGGCCAGCATCTCTACGGCACGTACCGCACACGGC
TGCATGAGAACAACTGGATCTGCATCCAGGAGGACACCGGCCTCCTCT
ACCTTAACCGGAGCCTGGACCATAGCTCCTGGGAGAAGCTCAGTGTCC
GCAACCGCGGCTTTCCCCTGCTCACCGTCTACCTCAAGGTCTTCCTGTC
ACCCACATCCCTTCGTGAGGGCGAGTGCCAGTGGCCAGGCTGTGCCCG
CGTATACTTCTCCTTCTTCAACACCTCCTTTCCAGCCTGCAGCTCCCTC
AAGCCCCGGGAGCTCTGCTTCCCAGAGACAAGGCCCTCCTTCCGCATT
CGGGAGAACCGACCCCCAGGCACCTTCCACCAGTTCCGCCTGCTGCCT
GTGCAGTTCTTGTGCCCCAACATCAGCGTGGCCTACAGGCTCCTGGAG
GGTGAGGGTCTGCCCTTCCGCTGCGCCCCGGACAGCCTGGAGGTGAG
CACGCGCTGGGCCCTGGACCGCGAGCAGCGGGAGAAGTACGAGCTGG
TGGCCGTGTGCACCGTGCACGCCGGCGCGCGCGAGGAGGTGGTGATG
GTGCCCTTCCCGGTGACCGTGTACGACGAGGACGACTCGGCGCCCACC
TTCCCCGCGGGCGTCGACACCGCCAGCGCCGTGGTGGAGTTCAAGCG
GAAGGAGGACACCGTGGTGGCCACGCTGCGTGTCTTCGATGCAGACG
TGGTACCTGCATCAGGGGAGCTGGTGAGGCGGTACACAAGCACGCTG
CTCCCCGGGGACACCTGGGCCCAGCAGACCTTCCGGGTGGAACACTG
GCCCAACGAGACCTCGGTCCAGGCCAACGGCAGCTTCGTGCGGGCGA
CCGTACATGACTATAGGCTGGTTCTCAACCGGAACCTCTCCATCTCGG
AGAACCGCACCATGCAGCTGGCGGTGCTGGTCAATGACTCAGACTTCC
AGGGCCCAGGAGCGGGCGTCCTCTTGCTCCACTTCAACGTGTCGGTGC
TGCCGGTCAGCCTGCACCTGCCCAGTACCTACTCCCTCTCCGTGAGCA
GGAGGGCTCGCCGATTTGCCCAGATCGGGAAAGTCTGTGTGGAAAAC
TGCCAGGCATTCAGTGGCATCAACGTCCAGTACAAGCTGCATTCCTCT
GGTGCCAACTGCAGCACGCTAGGGGTGGTCACCTCAGCCGAGGACAC
CTCGGGGATCCTGTTTGTGAATGACACCAAGGCCCTGCGGCGGCCCAA

[0238]

GTGTGCCGAACTTCACTACATGGTGGTGGCCACCGACCAGCAGACCTC
TAGGCAGGCCCAGGCCCAGCTGCTTGTAACAGTGGAGGGGTCATATG
TGGCCGAGGAGGCGGGCTGCCCCCTGTCCTGTGCAGTCAGCAAGAGA
CGGCTGGAGTGTGAGGAGTGTGGCGGCCTGGGCTCCCCAACAGGCAG
GTGTGAGTGGAGGCAAGGAGATGGCAAAGGGATCACCAGGAACTTCT
CCACCTGCTCTCCCAGCACCAAGACCTGCCCCGACGGCCACTGCGATG
TTGTGGAGACCCAAGACATCAACATTTGCCCTCAGGACTGCCTCCGGG
GCAGCATTGTTGGGGGACACGAGCCTGGGGAGCCCCGGGGGGATTAAA
GCTGGCTATGGCACCTGCAACTGCTTCCCTGAGGAGGAGAAGTGCTTC
TGCGAGCCCGAAGACATCCAGGATCCACTGTGCGACGAGCTGTGCCG
CACGGTGATCGCAGCCGCTGTCCTCTTCTCCTTCATCGTCTCGGTGCTG
CTGTCTGCCTTCTGCATCCACTGCTACCACAAGTTTGCCCACAAGCCA
CCCATCTCCTCAGCTGAGATGACCTTCCGGAGGCCCGCCCAGGCCTTC
CCGGTCAGCTACTCCTCTTCCGGTGCCCGCCGGCCCTCGCTGGACTCC
ATGGAGAACCAGGTCTCCGTGGATGCCTTCAAGATCCTGGAGGATCC
AAAGTGGGAATTCCCTCGGAAGAACTTGGTTCTTGGAAAAACTCTAGG
AGAAGGCGAATTTGGAAAAGTGGTCAAGGCAACGGCCTTCCATCTGA
AAGGCAGAGCAGGGTACACCACGGTGGCCGTGAAGATGCTGAAAGA
GAACGCCTCCCCGAGTGAGCTTCGAGACCTGCTGTCAGAGTTCAACGT
CCTGAAGCAGGTCAACCACCCACATGTCATCAAATTGTATGGGGCCTG
CAGCCAGGATGGCCCGCTCCTCCTCATCGTGGAGTACGCCAAATACGG
CTCCCTGCGGGGCTTCCTCCGCGAGAGCCGCAAAGTGGGGCCTGGCTA
CCTGGGCAGTGGAGGCAGCCGCAACTCCAGCTCCCTGGACCACCCGG
ATGAGCGGGCCCTCACCATGGGCGACCTCATCTCATTTGCCTGGCAGA
TCTCACAGGGGATGCAGTATCTGGCCGAGATGAAGCTCGTTCATCGGG
ACTTGGCAGCCAGAAACATCCTGGTAGCTGAGGGGCGGAAGATGAAG
ATTTCGGATTTCGGCTTGTCCCGAGATGTTTATGAAGAGGATTCCTAC
GTGAAGAGGAGCCAGGGTCGGATTCCAGTTAAATGGATGGCAATTGA
ATCCCTTTTTGATCATATCTACACCACGCAAAGTGATGTATGGTCTTTT
GGTGTCCTGCTGTGGGAGATCGTGACCCTAGGGGGAAACCCCTATCCT

[0239] GGGATTCCTCCTGAGCGGCTCTTCAACCTTCTGAAGACCGGCCACCGG
ATGGAGAGGCCAGACAACTGCAGCGAGGAGATGTACCGCCTGATGCT
GCAATGCTGGAAGCAGGAGCCGGACAAAAGGCCGGTGTTTGCGGACA
TCAGCAAAGACCTGGAGAAGATGATGGTTAAGAGGAGAGACTACTTG
GACCTTGCGGCGTCCACTCCATCTGACTCCCTGATTTATGACGACGGC
CTCTCAGAGGAGGAGACACCGCTGGTGGACTGTAATAATGCCCCCCTC
CCTCGAGCCCTCCCTTCCACATGGATTGAAAACAAACTCTATGGTAGA
ATTTCCCATGCATTTACTAGATTCTAGCACCGCTGTCCCCTCTGCACTA
TCCTTCCTCTCTGTGATGCTTTTTAAAAATGTTTCTGGTCTGAACAAAA
CCAAAGTCTGCTCTGAACCTTTTTATTTGTAAATGTCTGACTTTGCATC
CAGTTTACATTTAGGCATTATTGCAACTATGTTTTTCTAAAAGGAAGT
GAAAATAAGTGTAATTACCACATTGCCCAGCAACTTAGGATGGTAGA
GGAAAAAACAGATCAGGGCGGAACTCTCAGGGGAGACCAAGAACAG
GTTGAATAAGGCGCTTCTGGGGTGGGAATCAAGTCATAGTACTTCTAC
TTTAACTAAGTGGATAAATATACAAATCTGGGGAGGTATTCAGTTGAG
AAAGGAGCCACCAGCACCACTCAGCCTGCACTGGGAGCACAGCCAGG
TTCCCCCAGACCCCTCCTGGGCAGGCAGGTGCCTCTCAGAGGCCACCC
GGCACTGGCGAGCAGCCACTGGCCAAGCCTCAGCCCCAGTCCCAGCC
ACATGTCCTCCATCAGGGGTAGCGAGGTTGCAGGAGCTGGCTGGCCCT
GGGAGGACGCACCCCCACTGCTGTTTTCACATCCTTTCCCTTACCCAC
CTTCAGGACGGTTGTCACTTATGAAGTCAGTGCTAAAGCTGGAGCAGT
TGCTTTTTGAAAGAACATGGTCTGTGGTGCTGTGGTCTTACAATGGAC
AGTAAATATGGTTCTTGCCAAAACTCCTTCTTTTGTCTTTGATTAAATA
CTAGAAATTTAAAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: 10)

[0240] 在一些方面,本文提供了涉及ROS1基因的重排,以及ROS1融合核酸分子和多肽。

[0241] 如本文所用,“c-ros致癌基因1”或“ROS1”是指编码ROS1 mRNA或多肽的基因。ROS1基因编码ROS1受体酪氨酸激酶蛋白。ROS1也称为ROS、MCF3、c-ros-1、c-ros致癌基因1和ROS1受体酪氨酸激酶。在一些实施例中,ROS1基因是人ROS1基因。示例性的ROS1基因由NCBI基因ID编号6098表示。示例性的ROS1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_002944表示,如下提供为SEQ ID NO:11.ROS1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002935表示。

GCACTTCTAAGAACTAACCTTTAGTCACTGGGTGACTTTATGGGAGTA
AAAGGAAGCTGTTATGAAATAGCTCTTATGGAACTGTTACAAGCTTTC
AAGCATTCAAAGGTCTAAATGAAAAAGGCTAAGTATTATTTCAAAAG
GCAAGTATATCCTAATATAGCAAAACAAACAAAGCAAAATCCATCAG
CTACTCCTCCAATTGAAGTGATGAAGCCCAAATAATTCATATAGCAAA
ATGGAGAAAATTAGACCGGCCATCTAAAAATCTGCCATTGGTGAAGT
GATGAAGAACATTTACTGTCTTATTCCGAAGCTTGTCAATTTTGCAACT
CTTGGCTGCCTATGGATTTCTGTGGTGCAGTGTACAGTTTTAAATAGCT
GCCTAAAGTCGTGTGTAACTAATCTGGGCCAGCAGCTTGACCTTGGCA
CACCACATAATCTGAGTGAACCGTGTATCCAAGGATGTCACTTTTGGA
ACTCTGTAGATCAGAAAAACTGTGCTTTAAAGTGTCGGGAGTCGTGTG
AGGTTGGCTGTAGCAGCGCGGAAGGTGCATATGAAGAGGAAGTACTG
GAAAATGCAGACCTACCAACTGCTCCCTTTGCTTCTTCCATTGGAAGC

[0242] CACAATATGACATTACGATGGAAATCTGCAAACTTCTCTGGAGTAAAA
TACATCATTCAGTGGAAATATGCACAACTTCTGGGAAGCTGGACTTAT
ACTAAGACTGTGTCCAGACCGTCCTATGTGGTCAAGCCCCTGCACCCC
TTCACTGAGTACATTTTCCGAGTGGTTTGGATCTTCACAGCGCAGCTG
CAGCTCTACTCCCCTCCAAGTCCCAGTTACAGGACTCATCCTCATGGA
GTTCCTGAAACTGCACCTTTGATTAGGAATATTGAGAGCTCAAGTCCC
GACACTGTGGAAGTCAGCTGGGATCCACCTCAATTCCCAGGTGGACCT
ATTTTGGGTTATAACTTAAGGCTGATCAGCAAAAATCAAAAATTAGAT
GCAGGGACACAGAGAACCAGTTTCCAGTTTTACTCCACTTTACCAAAT
ACTATCTACAGGTTTTCTATTGCAGCAGTAAATGAAGTTGGTGAGGGT
CCAGAAGCAGAATCTAGTATTACCACTTCATCTTCAGCAGTTCAACAA
GAGGAACAGTGGCTCTTTTTATCCAGAAAAACTTCTCTAAGAAAGAGA
TCTTTAAAACATTTAGTAGATGAAGCACATTGCCTTCGGTTGGATGCT
ATATACCATAATATTACAGGAATATCTGTTGATGTCCACCAGCAAATT

[0243]

GTTTATTTCTCTGAAGGAACTCTCATATGGGCGAAGAAGGCTGCCAAC
ATGTCTGATGTATCTGACCTGAGAATTTTTTACAGAGGTTCAGGATTA
ATTTCTTCTATCTCCATAGATTGGCTTTATCAAAGAATGTATTTCATCA
TGGATGAACTGGTATGTGTCTGTGATTTAGAGAACTGCTCAAACATCG
AGGAAATTACTCCACCCTCTATTAGTGCACCTCAAAAAATTGTGGCTG
ATTCATACAATGGGTATGTCTTTTACCTCCTGAGAGATGGCATTTATA
GAGCAGACCTTCCTGTACCATCTGGCCGGTGTGCAGAAGCTGTGCGTA
TTGTGGAGAGTTGCACGTTAAAGGACTTTGCAATCAAGCCACAAGCC
AAGCGAATCATTTACTTCAATGACACTGCCCAAGTCTTCATGTCAACA
TTTCTGGATGGCTCTGCTTCCCATCTCATCCTACCTCGCATCCCCTTTG
CTGATGTGAAAAGTTTTGCTTGTGAAAACAATGACTTTCTTGTCACAG
ATGGCAAGGTCATTTTCCAACAGGATGCTTTGTCTTTTAATGAATTCAT
CGTGGGATGTGACCTGAGTCACATAGAAGAATTTGGGTTTGGTAACTT
GGTCATCTTTGGCTCATCCTCCCAGCTGCACCCTCTGCCAGGCCGCCC
GCAGGAGCTTTCGGTGCTGTTTGGCTCTCACCAGGCTCTTGTTCAATG
GAAGCCTCCTGCCCTTGCCATAGGAGCCAATGTCATCCTGATCAGTGA
TATTATTGAACTCTTTGAATTAGGCCCTTCTGCCTGGCAGAACTGGAC
CTATGAGGTGAAAGTATCCACCCAAGACCCTCCTGAAGTCACTCATAT
TTTCTTGAACATAAGTGGAACCATGCTGAATGTACCTGAGCTGCAGAG
TGCTATGAAATACAAGGTTTCTGTGAGAGCAAGTTCTCCAAAGAGGCC
AGGCCCCTGGTCAGAGCCCTCAGTGGGTACTACCCTGGTGCCAGCTAG
TGAACCACCATTTATCATGGCTGTGAAAGAAGATGGGCTTTGGAGTAA
ACCATTAAATAGCTTTGGCCCAGGAGAGTTCTTATCCTCTGATATAGG
AAATGTGTCAGACATGGATTGGTATAACAACAGCCTCTACTACAGTGA
CACGAAAGGCGACGTTTTTGTGTGGCTGCTGAATGGGACGGATATCTC
AGAGAATTATCACCTACCCAGCATTGCAGGAGCAGGGGCTTTAGCTTT
TGAGTGGCTGGGTCACTTTCTCTACTGGGCTGGAAAGACATATGTGAT
ACAAAGGCAGTCTGTGTTGACGGGACACACAGACATTGTTACCCACG
TGAAGCTATTGGTGAATGACATGGTGGTGGATTCAGTTGGTGGATATC
TCTACTGGACCACACTCTATTCAGTGGAAAGCACCAGACTAAATGGG

[0244]

GAAAGTTCCCTTGTACTACAGACACAGCCTTGGTTTTCTGGGAAAAAG
GTAATTGCTCTAACTTTAGACCTCAGTGATGGGCTCCTGTATTGGTTGG
TTCAAGACAGTCAATGTATTCACCTGTACACAGCTGTTCTTCGGGGAC
AGAGCACTGGGGATACCACCATCACAGAATTTGCAGCCTGGAGTACT
TCTGAAATTTCCCAGAATGCACTGATGTACTATAGTGGTCGGCTGTTC
TGGATCAATGGCTTTAGGATTATCACAACTCAAGAAATAGGTCAGAA
AACCAGTGTCTCTGTTTTGGAACCAGCCAGATTTAATCAGTTCACAAT
TATTCAGACATCCCTTAAGCCCCTGCCAGGGAACTTTTCCTTTACCCCT
AAGGTTATTCCAGATTCTGTTCAAGAGTCTTCATTTAGGATTGAAGGA
AATGCTTCAAGTTTTCAAATCCTGTGGAATGGTCCCCCTGCGGTAGAC
TGGGGTGTAGTTTTCTACAGTGTAGAATTTAGTGCTCATTCTAAGTTCT
TGGCTAGTGAACAACACTCTTTACCTGTATTTACTGTGGAAGGACTGG
AACCTTATGCCTTATTTAATCTTTCTGTCACTCCTTATACCTACTGGGG
AAAGGGCCCCAAAACATCTCTGTCACTTCGAGCACCTGAAACAGTTCC
ATCAGCACCAGAGAACCCCAGAATATTTATATTACCAAGTGGAAAAT
GCTGCAACAAGAATGAAGTTGTGGTGGAATTTAGGTGGAACAAACCT
AAGCATGAAAATGGGGTGTTAACAAAATTTGAAATTTTCTACAATATA
TCCAATCAAAGTATTACAAACAAAACATGTGAAGACTGGATTGCTGTC
AATGTCACTCCCTCAGTGATGTCTTTTCAACTTGAAGGCATGAGTCCC
AGATGCTTTATTGCCTTCCAGGTTAGGGCCTTTACATCTAAGGGGCCA
GGACCATATGCTGACGTTGTAAAGTCTACAACATCAGAAATCAACCC
ATTTCCTCACCTCATAACTCTTCTTGGTAACAAGATAGTTTTTTTAGAT
ATGGATCAAAATCAAGTTGTGTGGACGTTTTCAGCAGAAAGAGTTATC
AGTGCCGTTTGCTACACAGCTGATAATGAGATGGGATATTATGCTGAA
GGGGACTCACTCTTTCTTCTGCACTTGCACAATCGCTCTAGCTCTGAGC
TTTTCCAAGATTCACTGGTTTTTGATATCACAGTTATTACAATTGACTG
GATTTCAAGGCACCTCTACTTTGCACTGAAAGAATCACAAAATGGAAT
GCAAGTATTTGATGTTGATCTTGAACACAAGGTGAAATATCCCAGAGA
GGTGAAGATTCACAATAGGAATTCAACAATAATTTCTTTTTCTGTATA
TCCTCTTTTAAGTCGCTTGTATTGGACAGAAGTTTCCAATTTTGGCTAC

[0245]

CAGATGTTCTACTACAGTATTATCAGTCACACCTTGCACCGAATTCTG
CAACCCACAGCTACAAACCAACAAAACAAAAGGAATCAATGTTCTTG
TAATGTGACTGAATTTGAGTTAAGTGGAGCAATGGCTATTGATACCTC
TAACCTAGAGAAACCATTGATATACTTTGCCAAAGCACAAGAGATCT
GGGCAATGGATCTGGAAGGCTGTCAGTGTTGGAGAGTTATCACAGTA
CCTGCTATGCTCGCAGGAAAAACCCTTGTTAGCTTAACTGTGGATGGA
GATCTTATATACTGGATCATCACAGCAAAGGACAGCACACAGATTTAT
CAGGCAAAGAAAGGAAATGGGGCCATCGTTTCCCAGGTGAAGGCCCT
AAGGAGTAGGCATATCTTGGCTTACAGTTCAGTTATGCAGCCTTTTCC
AGATAAAGCGTTTCTGTCTCTAGCTTCAGACACTGTGGAACCAACTAT
ACTTAATGCCACTAACACTAGCCTCACAATCAGATTACCTCTGGCCAA
GACAAACCTCACATGGTATGGCATCACCAGCCCTACTCCAACATACCT
GGTTTATTATGCAGAAGTTAATGACAGGAAAAACAGCTCTGACTTGAA
ATATAGAATTCTGGAATTTCAGGACAGTATAGCTCTTATTGAAGATTT
ACAACCATTTTCAACATACATGATACAGATAGCTGTAAAAAATTATTA
TTCAGATCCTTTGGAACATTTACCACCAGGAAAAGAGATTTGGGGAAA
AACTAAAAATGGAGTACCAGAGGCAGTGCAGCTCATTAATACAACTG
TGCGGTCAGACACCAGCCTCATTATATCTTGGAGAGAATCTCACAAGC
CAAATGGACCTAAAGAATCAGTCCGTTATCAGTTGGCAATCTCACACC
TGGCCCTAATTCCTGAAACTCCTCTAAGACAAAGTGAATTTCCAAATG
GAAGGCTCACTCTCCTTGTTACTAGACTGTCTGGTGGAAATATTTATGT
GTTAAAGGTTCTTGCCTGCCACTCTGAGGAAATGTGGTGTACAGAGAG
TCATCCTGTCACTGTGGAAATGTTTAACACACCAGAGAAACCTTATTC
CTTGGTTCCAGAGAACACTAGTTTGCAATTTAATTGGAAGGCTCCATT
GAATGTTAACCTCATCAGATTTTGGGTTGAGCTACAGAAGTGGAAATA
CAATGAGTTTTACCATGTTAAAACTTCATGCAGCCAAGGTCCTGCTTA
TGTCTGTAATATCACAAATCTACAACCTTATACTTCATATAATGTCAG
AGTAGTGGTGGTTTATAAGACGGGAGAAAATAGCACCTCACTTCCAG
AAAGCTTTAAGACAAAAGCTGGAGTCCCAAATAAACCAGGCATTCCC
AAATTACTAGAAGGGAGTAAAAATTCAATACAGTGGGAGAAAGCTGA

[0246]

AGATAATGGATGTAGAATTACATACTATATCCTTGAGATAAGAAAGA
GCACTTCAAATAATTTACAGAACCAGAATTTAAGGTGGAAGATGACA
TTTAATGGATCCTGCAGTAGTGTTTGCACATGGAAGTCCAAAAACCTG
AAAGGAATATTTCAGTTCAGAGTAGTAGCTGCAAATAATCTAGGGTTT
GGTGAATATAGTGGAATCAGTGAGAATATTATATTAGTTGGAGATGAT
TTTTGGATACCAGAAACAAGTTTCATACTTACTATTATAGTTGGAATA
TTTCTGGTTGTTACAATCCCACTGACCTTTGTCTGGCATAGAAGATTAA
AGAATCAAAAAAGTGCCAAGGAAGGGGTGACAGTGCTTATAAACGAA
GACAAAGAGTTGGCTGAGCTGCGAGGTCTGGCAGCCGGAGTAGGCCT
GGCTAATGCCTGCTATGCAATACATACTCTTCCAACCCAAGAGGAGAT
TGAAAATCTTCCTGCCTTCCCTCGGGAAAAACTGACTCTGCGTCTCTT
GCTGGGAAGTGGAGCCTTTGGAGAAGTGTATGAAGGAACAGCAGTGG
ACATCTTAGGAGTTGGAAGTGGAGAAATCAAAGTAGCAGTGAAGACT
TTGAAGAAGGGTTCCACAGACCAGGAGAAGATTGAATTCCTGAAGGA
GGCACATCTGATGAGCAAATTTAATCATCCCAACATTCTGAAGCAGCT
TGGAGTTTGTCTGCTGAATGAACCCCAATACATTATCCTGGAACTGAT
GGAGGGAGGAGACCTTCTTACTTATTTGCGTAAAGCCCGGATGGCAA
CGTTTTATGGTCCTTTACTCACCTTGGTTGACCTTGTAGACCTGTGTGT
AGATATTTCAAAAGGCTGTGTCTACTTGGAACGGATGCATTTCATTCA
CAGGGATCTGGCAGCTAGAAATTGCCTTGTTTCCGTGAAAGACTATAC
CAGTCCACGGATAGTGAAGATTGGAGACTTTGGACTCGCCAGAGACA
TCTATAAAAATGATTACTATAGAAAGAGAGGGGAAGGCCTGCTCCCA
GTTCGGTGGATGGCTCCAGAAAGTTTGATGGATGGAATCTTCACTACT
CAATCTGATGTATGGTCTTTTGGAATTCTGATTTGGGAGATTTTAACTC
TTGGTCATCAGCCTTATCCAGCTCATTCCAACCTTGATGTGTTAAACTA
TGTGCAAACAGGAGGGAGACTGGAGCCACCAAGAAATTGTCCTGATG
ATCTGTGGAATTTAATGACCCAGTGCTGGGCTCAAGAACCCGACCAA
AGACCTACTTTTCATAGAATTCAGGACCAACTTCAGTTATTCAGAAAT
TTTTTCTTAAATAGCATTTATAAGTCCAGAGATGAAGCAAACAACAGT
GGAGTCATAAATGAAAGCTTTGAAGGTGAAGATGGCGATGTGATTTG

[0247] TTTGAATTCAGATGACATTATGCCAGTTGCTTTAATGGAAACGAAGAA
CCGAGAAGGGTTAAACTATATGGTACTTGCTACAGAATGTGGCCAAG
GTGAAGAAAAGTCTGAGGGTCCTCTAGGCTCCCAGGAATCTGAATCTT
GTGGTCTGAGGAAAGAAGAGAAGGAACCACATGCAGACAAAGATTTC
TGCCAAGAAAAACAAGTGGCTTACTGCCCTTCTGGCAAGCCTGAAGG
CCTGAACTATGCCTGTCTCACTCACAGTGGATATGGAGATGGGTCTGA
TTAATAGCGTTGTTTGGGAAATAGAGAGTTGAGATAAACACTCTCATT
CAGTAGTTACTGAAAGAAAACTCTGCTAGAATGATAAATGTCATGGTG
GTCTATAACTCCAAATAAACAATGCAACGTTCCTGATTTCTAATCTTG
GTTCTGAGAGCCATTTGGTTTCAGTTGTAGCAATCCCCATACCAGCTG
CCTGACTTTCAGTAGAATTATGAGATGAACACTAAGCATGTGGAAAGC
TTAGGAAGACTCAGAAGTCTGGAAGGGAAACACTGCTCTCCCTTCTCC
CTTGAGGTGCTTTAGGCTCTTACCCACCTTTCAGTTTGGGCTGTAATAA
AAATATCTTGGCCACATGTTTAGAGACAGAATAGGTGTGTTCAGCGAT
ATAAAGAAGAGGCTAAGGAGTAGGCTCAGGGGGGTCAACTGAACTAC
AGATAATCTCAAATGGGACCAAGGAAATGAGAAATAATTTCACACAT
ACAGAAGAAACCAGCACCTGTGACTTGAGAAATCACTTGGAAAGCTG
TTACTGCAATGATATATATATTATCTTTTTTTAATTTTTTTTTTTTTTTT
TGAGACGAAGTCTTGCTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTTCAATGGCACGA
TCTCGGCACTGCAAACTCCACCTCCTGGGTTCAAGCAATTCTCGTGCC
TCAGCCTCCTAAGTAGCTGGGATTACAGGCGTGTGCCACCACGCCCGG
CTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGATGAGGTTTCACCATATTGGCCAGG
CTGGTCTAGAACTCCTGACCTCGGGATCCACCTGCCTTGGCCTCCCAA
AGTGCTGGATTACAGGTGTGAGCCACCATGCCTAGCCGATATATATTG
TCTTTAATCACTACTGTAAAATATTTTGTAGTTTTGAGGCTTACAACAG
TAGATTCAGTCATGTTGAAAATAAGACTGTGAAGATCTTTTAAGTCCT
GAAGTTTTGCATTCTGTAATCTTCAGTTGTATAAAATCACTCTGACTTG
TGTGCTATTATGGAAATTAACTAGTATAAAGATTGCTATTTGCCATAT
CTATTTTATGTATAAAATACTTAAGATTACATTTTGTATCAAATTATGC
TTAAAATTAAATATAAATGATTATACAATGTTAA (SEQ ID NO: 11)

[0248] (i)激酶融合核酸分子

[0249] 在一些实施例中,ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1重排导致基因融合,从而产生包含ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因的至少一部分和另一基因的至少一部分的融合核酸分子。

[0250] 在一些方面,本文提供了包含ALK的至少一部分和另一个基因的至少一部分的ALK

融合核酸分子。

[0251] 在一些实施例中,本公开的ALK融合核酸分子包含ALK的至少一部分和AGAP1、ARHGEF7、BRE、EPS8、GPR113、HDAC9、MIPOL1、PELI1、SLC39A10、VKORC1L1、PLEKHA7、SPINK5、GCC2、HIP1、KANK1、KLC1、PPFIBP1、SORBS1、TFG或TPM3的至少一部分。例如,在一些实施例中,ALK融合核酸分子选自AGAP1-ALK、ARHGEF7-ALK、BRE-ALK、EPS8-ALK、GPR113-ALK、HDAC9-ALK、MIPOL1-ALK、PELI1-ALK、SLC39A10-ALK、VKORC1L1-ALK、ALK-SORBS1、ALK-SPINK5、GCC2-ALK、HIP1-ALK、KANK1-ALK、PLEKHA7-ALK、KLC1-ALK、TFG-ALK、TPM3-ALK或PPFIBP1-ALK,其中基因的顺序为5'到3'方向。示例性且非限制性的ALK融合核酸分子在本文中和/或表1至6中任一者中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0252] 如本文所用,"AGAP1"是指编码AGAP1 mRNA或多肽的基因。AGAP1基因编码具有GTPase、ANK重复序列和含PH结构域的蛋白1的Arf-GAP。AGAP1也称为CENTG2和KIAA1099。在一些实施例中,AGAP1基因是人AGAP1基因。示例性的AGAP1基因由NCBI基因ID编号116987表示。示例性的AGAP1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_014914表示。AGAP1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055729表示。

[0253] 如本文所用,"ARHGEF7"是指编码ARHGEF7 mRNA或多肽的基因。ARHGEF7基因编码Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子7蛋白。ARHGEF7也称为P50、P85、PAK3、PIXB、COOL1、P50BP、COOL-1、P85SPR、BETA-PIX、P85COOL1和Nbla10314。在一些实施例中,ARHGEF7基因是人ARHGEF7基因。示例性的ARHGEF7基因由NCBI基因ID编号8874表示。示例性的ARHGEF7 mRNA序列由NCBI参考序列NM_145735表示。ARHGEF7多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_663788表示。

[0254] 如本文所用,"BRE"是指编码BRE mRNA或多肽的基因。BRE基因编码脑和生殖器官表达的蛋白。BRE也称为BABAM2、BRCC4和BRCC45。在一些实施例中,BRE基因是人BRE基因。示例性的BRE基因由NCBI基因ID编号9577表示。示例性的BRE mRNA序列由NCBI参考序列NM_004899表示。BRE多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004890表示。

[0255] 如本文所用,"EPS8"是指编码EPS8 mRNA或多肽的基因。EPS8基因编码表皮生长因子受体途径底物8蛋白。EPS8也称为DFNB102。在一些实施例中,EPS8基因是人EPS8基因。示例性的EPS8基因由NCBI基因ID编号2059表示。示例性的EPS8 mRNA序列由NCBI参考序列NM_004447表示。EPS8多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004438表示。

[0256] 如本文所用,"GPR113"是指编码GPR113 mRNA或多肽的基因。GPR113基因编码G蛋白偶联受体113蛋白。GPR113也称为ADGRF3和PGR23。在一些实施例中,GPR113基因是人GPR113基因。示例性的GPR113基因由NCBI基因ID编号165082表示。示例性的GPR113 mRNA序列由NCBI参考序列NM_153835表示。GPR113多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_722577表示。

[0257] 如本文所用,"HDAC9"是指编码HDAC9 mRNA或多肽的基因。HDAC9基因编码组蛋白去乙酰化酶9蛋白。HDAC9也称为HD7、HD9、HD7b、HDAC、HDRP、MITR、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B和HDAC9FL。在一些实施例中,HDAC9基因是人HDAC9基因。示例性的HDAC9基因由NCBI基因ID编号9734表示。示例性的HDAC9 mRNA序列由NCBI参考序列NM_058176表示。HDAC9多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_478056表示。

[0258] 如本文所用,"MIPOL1"是指编码MIPOL1 mRNA或多肽的基因。MIPOL1基因编码镜像

多指畸形1蛋白。MIPOL1也称为CCDC193。在一些实施例中,MIPOL1基因是人MIPOL1基因。示例性的MIPOL1基因由NCBI基因ID编号145282表示。示例性的MIPOL1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_138731表示。MIPOL1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_620059表示。

[0259] 如本文所用,“PELI1”是指编码PELI1 mRNA或多肽的基因。PELI1基因编码镜像多指畸形1蛋白。在一些实施例中,PELI1基因是人PELI1基因。示例性的PELI1基因由NCBI基因ID编号57162表示。示例性的PELI1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_020651表示。PELI1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_065702表示。

[0260] 如本文所用,“SLC39A10”是指编码SLC39A10 mRNA或多肽的基因。SLC39A10基因编码溶质载体家族39成员10蛋白。SLC39A10也称为LZT-Hs2。在一些实施例中,SLC39A10基因是人SLC39A10基因。示例性的SLC39A10基因由NCBI基因ID编号57181表示。示例性的SLC39A10 mRNA序列由NCBI参考序列NM_020342表示。SLC39A10多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_065075表示。

[0261] 如本文所用,“VKORC1L1”是指编码VKORC1L1 mRNA或多肽的基因。VKORC1L1基因编码维生素K环氧化物还原酶复合物亚基1样1蛋白。在一些实施例中,VKORC1L1基因是人VKORC1L1基因。示例性的VKORC1L1基因由NCBI基因ID编号154807表示。示例性的VKORC1L1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_173517表示。VKORC1L1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_775788表示。

[0262] 如本文所用,“SORBS1”是指编码SORBS1 mRNA或多肽的基因。SORBS1基因编码山梨糖和含有SH3结构域的1蛋白。SORBS1也称为CAP、FLAF2、R85FL、SH3D5、SORB1和SH3P12。在一些实施例中,SORBS1基因是人SORBS1基因。示例性的SORBS1基因由NCBI基因ID编号10580表示。示例性的SORBS1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006434表示。SORBS1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006425表示。

[0263] 如本文所用,“SPINK5”是指编码SPINK5 mRNA或多肽的基因。SPINK5基因编码丝氨酸肽酶抑制剂Kazal 5型蛋白。SPINK5也称为NS、NETS、LEKTI、LETKI和VAKTI。在一些实施例中,SPINK5基因是人SPINK5基因。示例性的SPINK5基因由NCBI基因ID编号11005表示。示例性的SPINK5 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006846表示。SPINK5多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006837表示。

[0264] 如本文所用,“GCC2”是指编码GCC2 mRNA或多肽的基因。GCC2基因编码GRIP和含有卷曲螺旋结构域的2蛋白。GCC2也称为REN53、GCC185和RANBP2L4。在一些实施例中,GCC2基因是人GCC2基因。示例性的GCC2基因由NCBI基因ID编号9648表示。示例性的GCC2mRNA序列由NCBI参考序列NM_181453表示。GCC2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_852118表示。

[0265] 如本文所用,“HIP1”是指编码HIP1 mRNA或多肽的基因。HIP1基因编码亨廷顿蛋白相互作用蛋白1蛋白。HIP1也称为SHON、HIP-I、ILWEQ、SHONβ和SHONγ。在一些实施例中,HIP1基因是人HIP1基因。示例性的HIP1基因由NCBI基因ID编号3092表示。示例性的HIP1mRNA序列由NCBI参考序列NM_005338表示。HIP1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005329表示。

[0266] 如本文所用,“KANK1”是指编码KANK1 mRNA或多肽的基因。KANK1基因编码KN基序和锚蛋白重复结构域1蛋白。KANK1也称为KANK、CPSQ2和ANKRD15。在一些实施例中,KANK1基

因是人KANK1基因。示例性的KANK1基因由NCBI基因ID编号23189表示。示例性的KANK1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_015158表示。KANK1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055973表示。

[0267] 如本文所用,“PLEKHA7”是指编码PLEKHA7 mRNA或多肽的基因。PLEKHA7基因编码含有普列克底物蛋白(pleckstrin)同源结构域的A7蛋白。PLEKHA7也称为DKFZp686M22243。在一些实施例中,PLEKHA7基因是人PLEKHA7基因。示例性的PLEKHA7基因由NCBI基因ID编号144100表示。示例性的PLEKHA7 mRNA序列由NCBI参考序列NM_001329630表示。PLEKHA7多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001316559表示。

[0268] 如本文所用,“KLC1”是指编码KLC1 mRNA或多肽的基因。KLC1基因编码驱动蛋白轻链1蛋白。KLC1也称为KLC、KNS2和KNS2A。在一些实施例中,KLC1基因是人KLC1基因。示例性的KLC1基因由NCBI基因ID编号3831表示。示例性的KLC1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_005552表示。KLC1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005543表示。

[0269] 如本文所用,“TFG”是指编码TFG mRNA或多肽的基因。TFG基因编码从ER到高尔基体的运输调节蛋白。TFG也称为TF6、HMSNP、SPG57和TRKT3。在一些实施例中,TFG基因是人TFG基因。示例性的TFG基因由NCBI基因ID编号10342表示。示例性的TFG mRNA序列由NCBI参考序列NM_006070表示。TFG多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006061表示。

[0270] 如本文所用,“TPM3”是指编码TPM3 mRNA或多肽的基因。TPM3基因编码原肌球蛋白3蛋白。TPM3也称为TM3、TM5、TRK、CFTD、NEM1、TM-5、TM30、CAPM1、TM30nm、TPM3nu、TPMsk3、hscp30、HEL-189、HEL-S-82p和OK/SW-cl.5。在一些实施例中,TPM3基因是人TPM3基因。示例性的TPM3基因由NCBI基因ID编号7170表示。示例性的TPM3 mRNA序列由NCBI参考序列NM_152263表示。TPM3多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_689476表示。

[0271] 如本文所用,“PPFIBP1”是指编码PPFIBP1 mRNA或多肽的基因。PPFIBP1基因编码PPFIA结合蛋白1蛋白。PPFIBP1也称为L2、SGT2、hSGT2和hSgt2p。在一些实施例中,PPFIBP1基因是人PPFIBP1基因。示例性的PPFIBP1基因由NCBI基因ID编号8496表示。示例性的PPFIBP1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_003622表示。PPFIBP1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003613表示。

[0272] 在一些方面,本文提供了包含BRAF的至少一部分和另一个基因的至少一部分的BRAF融合核酸分子。

[0273] 在一些实施例中,BRAF融合核酸分子包含BRAF的至少一部分和CCDC88C、COBLL1、CREB3L2、DLC1、GOLGA3、MSI2、TNS3、DOCK4、RAD51、AKAP9、ARMC10、DENND2A、JHDM1D、KIAA1549、MKRN1、NRF1、SLC45A3、SND1、ZC3HAV1、ZNF277或TRIM24的至少一部分。例如,在一些实施例中,BRAF融合核酸分子选自CCDC88C-BRAF、COBLL1-BRAF、CREB3L2-BRAF、DLC1-BRAF、GOLGA3-BRAF、MSI2-BRAF、TNS3-BRAF、BRAF-DOCK4、BRAF-RAD51、AKAP9-BRAF、ARMC10-BRAF、DENND2A-BRAF、JHDM1D-BRAF、KIAA1549-BRAF、MKRN1-BRAF、NRF1-BRAF、SLC45A3-BRAF、SND1-BRAF、BRAF-TRIM24、ZC3HAV1-BRAF或ZNF277-BRAF,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的BRAF融合核酸分子在本文中和/或表1至6中任一者中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0274] 如本文所用,“CCDC88C”是指编码CCDC88C mRNA或多肽的基因。CCDC88C基因编码含有卷曲螺旋结构域的88C蛋白。CCDC88C也称为HYC1、DAPLE、HKRP2、SCA40和KIAA1509。在

一些实施例中,CCDC88C基因是人CCDC88C基因。示例性的CCDC88C基因由NCBI基因ID编号440193表示。示例性的CCDC88C mRNA序列由NCBI参考序列NM_001080414表示。CCDC88C多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001073883表示。

[0275] 如本文所用,“COBLL1”是指编码COBLL1 mRNA或多肽的基因。COBLL1基因编码cordon-bleu WH2重复蛋白样1蛋白。COBLL1也称为COBLR1和KIAA0977。在一些实施例中,COBLL1基因是人COBLL1基因。示例性的COBLL1基因由NCBI基因ID编号22837表示。示例性的COBLL1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_014900表示。COBLL1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055715表示。

[0276] 如本文所用,“CREB3L2”是指编码CREB3L2 mRNA或多肽的基因。CREB3L2基因编码cAMP应答元件结合蛋白3样2蛋白。CREB3L2也称为BBF2H7和TCAG_1951439。在一些实施例中,CREB3L2基因是人CREB3L2基因。示例性的CREB3L2基因由NCBI基因ID编号64764表示。示例性的CREB3L2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_194071表示。CREB3L2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_919047表示。

[0277] 如本文所用,“DLC1”是指编码DLC1 mRNA或多肽的基因。DLC1基因编码DLC1 Rho GTPase活化蛋白。DLC1也称为HP、ARHGAP7、STARD12和p122-RhoGAP。在一些实施例中,DLC1基因是人DLC1基因。示例性的DLC1基因由NCBI基因ID编号10395表示。示例性的DLC1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_024767表示。DLC1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_079043表示。

[0278] 如本文所用,“GOLGA3”是指编码GOLGA3 mRNA或多肽的基因。GOLGA3基因编码高尔基体蛋白A3蛋白。GOLGA3也称为MEA-2和GCP170。在一些实施例中,GOLGA3基因是人GOLGA3基因。示例性的GOLGA3基因由NCBI基因ID编号2802表示。示例性的GOLGA3 mRNA序列由NCBI参考序列NM_005895表示。GOLGA3多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005886表示。

[0279] 如本文所用,“MSI2”是指编码MSI2 mRNA或多肽的基因。MSI2基因编码musashi RNA结合蛋白2蛋白。MSI2也称为MSI2H。在一些实施例中,MSI2基因是人MSI2基因。示例性的MSI2基因由NCBI基因ID编号124540表示。示例性的MSI2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_138962表示。MSI2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_620412表示。

[0280] 如本文所用,“TNS3”是指编码TNS3 mRNA或多肽的基因。TNS3基因编码张力蛋白3蛋白。TNS3也称为TEM6、H_NH0549I23.2、FLJ13732和TENS1。在一些实施例中,TNS3基因是人TNS3基因。示例性的TNS3基因由NCBI基因ID编号64759表示。示例性的TNS3 mRNA序列由NCBI参考序列NM_022748表示。TNS3多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_073585表示。

[0281] 如本文所用,“DOCK4”是指编码DOCK4 mRNA或多肽的基因。DOCK4基因编码胞质分裂4蛋白的促分裂原蛋白。DOCK4也称为FLJ34238和KIAA0716。在一些实施例中,DOCK4基因是人DOCK4基因。示例性的DOCK4基因由NCBI基因ID编号9732表示。示例性的DOCK4 mRNA序列由NCBI参考序列NM_014705表示。DOCK4多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055520表示。

[0282] 如本文所用,“RAD51”是指编码RAD51 mRNA或多肽的基因。RAD51基因编码RAD51重组酶蛋白。RAD51也称为RECA、BRCC5、FANCR、MRMV2、HRAD51、RAD51A、HsRad51和HsT16930。在

一些实施例中,RAD51基因是人RAD51基因。示例性的RAD51基因由NCBI基因ID编号5888表示。示例性的RAD51 mRNA序列由NCBI参考序列NM_002875表示。RAD51多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002866表示。

[0283] 如本文所用,“AKAP9”是指编码AKAP9 mRNA或多肽的基因。AKAP9基因编码A-激酶锚定蛋白9蛋白。AKAP9也称为LQT11、PRKA9、AKAP-9、CG-NAP、YOTIAO、AKAP350、AKAP450、PPP1R45、HYPERION和MU-RMS-40.16A。在一些实施例中,AKAP9基因是人AKAP9基因。示例性的AKAP9基因由NCBI基因ID编号10142表示。示例性的AKAP9 mRNA序列由NCBI参考序列NM_005751表示。AKAP9多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005742表示。

[0284] 如本文所用,“ARMC10”是指编码ARMC10 mRNA或多肽的基因。ARMC10基因编码含有犰狳重复序列的10蛋白。ARMC10也称为SVH、PNAS112、PNAS-112和PSEC0198。在一些实施例中,ARMC10基因是人ARMC10基因。示例性的ARMC10基因由NCBI基因ID编号83787表示。示例性的ARMC10 mRNA序列由NCBI参考序列NM_031905表示。ARMC10多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_114111表示。

[0285] 如本文所用,“DENND2A”是指编码DENND2A mRNA或多肽的基因。DENND2A基因编码含有DENN结构域的2A蛋白。DENND2A也称为FAM31D和KIAA1277。在一些实施例中,DENND2A基因是人DENND2A基因。示例性的DENND2A基因由NCBI基因ID编号27147表示。示例性的DENND2A mRNA序列由NCBI参考序列NM_015689表示。DENND2A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_056504表示。

[0286] 如本文所用,“JHDM1D”是指编码JHDM1D mRNA或多肽的基因。JHDM1D基因编码含有jumonji C结构域的组蛋白去甲基化酶1同源物D蛋白。JHDM1D也称为KDM7A。在一些实施例中,JHDM1D基因是人JHDM1D基因。示例性的JHDM1D基因由NCBI基因ID编号80853表示。示例性的JHDM1D mRNA序列由NCBI参考序列NM_030647表示。JHDM1D多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_085150表示。

[0287] 如本文所用,“KIAA1549”是指编码KIAA1549 mRNA或多肽的基因。KIAA1549基因编码KIAA1549蛋白。KIAA1549也称为RP86。在一些实施例中,KIAA1549基因是人KIAA1549基因。示例性的KIAA1549基因由NCBI基因ID编号57670表示。示例性的KIAA1549 mRNA序列由NCBI参考序列NM_020910表示。KIAA1549多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_065961表示。

[0288] 如本文所用,“MKRN1”是指编码MKRN1 mRNA或多肽的基因。MKRN1基因编码makorin环指蛋白1蛋白。MKRN1也称为RNF61。在一些实施例中,MKRN1基因是人MKRN1基因。示例性的MKRN1基因由NCBI基因ID编号23608表示。示例性的MKRN1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_013446表示。MKRN1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_038474表示。

[0289] 如本文所用,“NRF1”是指编码NRF1 mRNA或多肽的基因。NRF1基因编码核呼吸因子1蛋白。NRF1也称为ALPHA-PAL和EWG。在一些实施例中,NRF1基因是人NRF1基因。示例性的NRF1基因由NCBI基因ID编号4899表示。示例性的NRF1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_005011表示。NRF1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005002表示。

[0290] 如本文所用,“SLC45A3”是指编码SLC45A3 mRNA或多肽的基因。SLC45A3基因编码溶质载体家族45成员3蛋白。SLC45A3也称为PRST、IPCA6、IPCA-2、IPCA-6、IPCA-8、PCANAP2、PCANAP6和PCANAP8。在一些实施例中,SLC45A3基因是人SLC45A3基因。示例性的SLC45A3基

因由NCBI基因ID编号85414表示。示例性的SLC45A3mRNA序列由NCBI参考序列NM_033102表示。SLC45A3多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_149093表示。

[0291] 如本文所用,“SND1”是指编码SND1 mRNA或多肽的基因。SND1基因编码葡萄球菌核酸酶和含有tudor结构域的1蛋白。SND1也称为p100、TDRD11、p100 EBNA2共活化剂和Tudor-SN。在一些实施例中,SND1基因是人SND1基因。示例性的SND1基因由NCBI基因ID编号27044表示。示例性的SND1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_014390表示。SND1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055205表示。

[0292] 如本文所用,“TRIM24”是指编码TRIM24 mRNA或多肽的基因。TRIM24基因编码含有三重基序的24蛋白。TRIM24也称为PTC6、TF1A、TIF1、RNF82、TIF1A、hTIF1和TIF1ALPHA。在一些实施例中,TRIM24基因是人TRIM24基因。示例性的TRIM24基因由NCBI基因ID编号8805表示。示例性的TRIM24 mRNA序列由NCBI参考序列NM_003852表示。TRIM24多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003843表示。

[0293] 如本文所用,“ZC3HAV1”是指编码ZC3HAV1 mRNA或多肽的基因。ZC3HAV1基因编码含有CCCH型锌指的抗病毒1蛋白。ZC3HAV1也称为ZAP、ZC3H2、ARTD13、PARP13、FLB6421和ZC3HDC2。在一些实施例中,ZC3HAV1基因是人ZC3HAV1基因。示例性的ZC3HAV1基因由NCBI基因ID编号56829表示。示例性的ZC3HAV1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_020119表示。ZC3HAV1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_064504表示。

[0294] 如本文所用,“ZNF277”是指编码ZNF277 mRNA或多肽的基因。ZNF277基因编码锌指蛋白277蛋白。ZNF277也称为NRIF4和ZNF277P。在一些实施例中,ZNF277基因是人ZNF277基因。示例性的ZNF277基因由NCBI基因ID编号11179表示。示例性的ZNF277 mRNA序列由NCBI参考序列NM_021994表示。ZNF277多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_068834表示。

[0295] 在一些方面,本文提供了包含EGFR的至少一部分和另一个基因的至少一部分的EGFR融合核酸分子。

[0296] 在一些实施例中,EGFR融合核酸分子包含EGFR的至少一部分和ABCB1、PDE7A、EZH2、FLJ45974或ZNF479的至少一部分。例如,在一些实施例中,EGFR融合核酸分子选自ABCB1-EGFR、PDE7A-EGFR、EGFR-EZH2、EGFR-FLJ45974或EGFR-ZNF479,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的EGFR融合核酸分子在本文中和/或表1和3至5中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0297] 如本文所用,“ABCB1”是指编码ABCB1 mRNA或多肽的基因。ABCB1基因编码ATP结合盒亚家族B成员17蛋白。ABCB1也称为CLCS、MDR1、P-GP、PGY1、ABC20、CD243、GP170和p-170。在一些实施例中,ABCB1基因是人ABCB1基因。示例性的ABCB1基因由NCBI基因ID编号5243表示。示例性的ABCB1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_000927表示。ABCB1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_000918表示。

[0298] 如本文所用,“PDE7A”是指编码PDE7A mRNA或多肽的基因。PDE7A基因编码磷酸二酯酶7A蛋白。PDE7A也称为HCP1和PDE7。在一些实施例中,PDE7A基因是人PDE7A基因。示例性的PDE7A基因由NCBI基因ID编号5150表示。示例性的PDE7A mRNA序列由NCBI参考序列NM_002603表示。PDE7A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002594表示。

[0299] 如本文所用,“EZH2”是指编码EZH2 mRNA或多肽的基因。EZH2基因编码zeste 2多

梳抑制复合物2亚基蛋白的增强子。EZH2也称为EZH1、WVS、ENX1、KMT6、WVS2、ENX-1、EZH2b和KMT6A。在一些实施例中,EZH2基因是人EZH2基因。示例性的EZH2基因由NCBI基因ID编号2146表示。示例性的EZH2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_004456表示。EZH2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004447表示。

[0300] 如本文所用,“FLJ45974”是指编码FLJ45974 ncRNA的基因。FLJ45974基因编码长基因间非蛋白编码RNA 1446。FLJ45974也称为LINC01446。在一些实施例中,FLJ45974基因是人FLJ45974基因。示例性的FLJ45974基因由NCBI基因ID编号401337表示。示例性的FLJ45974 ncRNA序列由NCBI参考序列NR_038371表示。

[0301] 如本文所用,“ZNF479”是指编码ZNF479 mRNA或多肽的基因。ZNF479基因编码锌指蛋白479蛋白。ZNF479也称为KR19和HKr19。在一些实施例中,ZNF479基因是人ZNF479基因。示例性的ZNF479基因由NCBI基因ID编号90827表示。示例性的ZNF479 mRNA序列由NCBI参考序列NM_033273表示。ZNF479多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_150376表示。

[0302] 在一些方面,本文提供了包含ERBB2的至少一部分和另一基因的至少一部分的ERBB2融合核酸分子。

[0303] 在一些实施例中,ERBB2融合核酸分子包含ERBB2的至少一部分和FBXL20、GRB7、MSI2、RANBP10、SEC14L1、WIPF2、PRKCA或PPP1R1B的至少一部分。例如,在一些实施例中,ERBB2融合核酸分子选自FBXL20-ERBB2、GRB7-ERBB2、MSI2-ERBB2、RANBP10-ERBB2、SEC14L1-ERBB2、WIPF2-ERBB2、ERBB2-GRB7、ERBB2-PRKCA或ERBB2-PPP1R1B,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的ERBB2融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0304] 如本文所用,“FBXL20”是指编码FBXL20 mRNA或多肽的基因。FBXL20基因编码F-box和亮氨酸富集重复蛋白20蛋白。FBXL20也称为Fbl2和Fbl20。在一些实施例中,FBXL20基因是人FBXL20基因。示例性的FBXL20基因由NCBI基因ID编号84961表示。示例性的FBXL20mRNA序列由NCBI参考序列NM_032875表示。FBXL20多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_116264表示。

[0305] 如本文所用,“MSI2”是指编码MSI2 mRNA或多肽的基因。MSI2基因编码musashi RNA结合蛋白2蛋白。MSI2也称为MSI2H。在一些实施例中,MSI2基因是人MSI2基因。示例性的MSI2基因由NCBI基因ID编号124540表示。示例性的MSI2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_138962表示。MSI2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_620412表示。

[0306] 如本文所用,“RANBP10”是指编码RANBP10 mRNA或多肽的基因。RANBP10基因编码RAN结合蛋白10蛋白。RANBP10也称为KIAA1464。在一些实施例中,RANBP10基因是人RANBP10基因。示例性的RANBP10基因由NCBI基因ID编号57610表示。示例性的RANBP10 mRNA序列由NCBI参考序列NM_020850表示。RANBP10多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_065901表示。

[0307] 如本文所用,“SEC14L1”是指编码SEC14L1 mRNA或多肽的基因。SEC14L1基因编码SEC14样脂质结合1蛋白。SEC14L1也称为SEC14L和PRELID4A。在一些实施例中,SEC14L1基因是人SEC14L1基因。示例性的SEC14L1基因由NCBI基因ID编号6397表示。示例性的SEC14L1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_003003表示。SEC14L1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002994表示。

[0308] 如本文所用,“WIPF2”是指编码WIPF2 mRNA或多肽的基因。WIPF2基因编码WAS/WASL相互作用蛋白家族成员2蛋白。WIPF2也称为WICH和WIRE。在一些实施例中,WIPF2基因是人WIPF2基因。示例性的WIPF2基因由NCBI基因ID编号147179表示。示例性的WIPF2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_133264表示。WIPF2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_57357表示。

[0309] 如本文所用,“GRB7”是指编码GRB7 mRNA或多肽的基因。GRB7基因编码生长因子受体结合蛋白7蛋白。在一些实施例中,GRB7基因是人GRB7基因。示例性的GRB7基因由NCBI基因ID编号2886表示。示例性的GRB7 mRNA序列由NCBI参考序列NM_005310表示。GRB7多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005301表示。

[0310] 如本文所用,“PRKCA”是指编码PRKCA mRNA或多肽的基因。PRKCA基因编码蛋白激酶Cα蛋白。PRKCA也称为AAG6、PKCA、PRKACA、PKCI+/-、PKCα和PKC-α。在一些实施例中,PRKCA基因是人PRKCA基因。示例性的PRKCA基因由NCBI基因ID编号5578表示。示例性的PRKCA mRNA序列由NCBI参考序列NM_002737表示。PRKCA多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002728表示。

[0311] 如本文所用,“PPP1R1B”是指编码PPP1R1B mRNA或多肽的基因。PPP1R1B基因编码蛋白磷酸酶1调节抑制剂亚基1B蛋白。PPP1R1B也称为DARPP32、DARPP-32和FLJ20940。在一些实施例中,PPP1R1B基因是人PPP1R1B基因。示例性的PPP1R1B基因由NCBI基因ID编号84152表示。示例性的PPP1R1B mRNA序列由NCBI参考序列NM_032192表示。PPP1R1B多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_115568表示。

[0312] 在一些方面,本文提供了包含FGFR1的至少一部分和另一基因的至少一部分的FGFR1融合核酸分子。

[0313] 在一些实施例中,FGFR1融合核酸分子包含FGFR1的至少一部分和ADAM32、SLC12A8、ADAM18、BAG4或TACC1的至少一部分。例如,在一些实施例中,FGFR1融合核酸分子选自FGFR1-ADAM32、FGFR1-SLC12A8、ADAM18-FGFR1、BAG4-FGFR1或FGFR1-TACC1,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的FGFR1融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0314] 如本文所用,“ADAM32”是指编码ADAM32 mRNA或多肽的基因。ADAM32基因编码ADAM金属肽酶结构域32蛋白。在一些实施例中,ADAM32基因是人ADAM32基因。示例性的ADAM32基因由NCBI基因ID编号203102表示。示例性的ADAM32 mRNA序列由NCBI参考序列NM_145004表示。ADAM32多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_659441表示。

[0315] 如本文所用,“SLC12A8”是指编码SLC12A8 mRNA或多肽的基因。SLC12A8基因编码溶质载体家族12成员8蛋白。SLC12A8也称为CCC9。在一些实施例中,SLC12A8基因是人SLC12A8。示例性的SLC12A8基因由NCBI基因ID编号84561表示。示例性的SLC12A8mRNA序列由NCBI参考序列NM_024628表示。SLC12A8多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_78904表示。

[0316] 如本文所用,“ADAM18”是指编码ADAM18 mRNA或多肽的基因。ADAM18基因编码ADAM金属肽酶结构域18蛋白。ADAM18也称为ADAM27和tMDCIII。在一些实施例中,ADAM18基因是人ADAM18。示例性的ADAM18基因由NCBI基因ID编号8749表示。示例性的ADAM18 mRNA序列由NCBI参考序列NM_14237表示。ADAM18多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055052

表示。

[0317] 如本文所用,“BAG4”是指编码BAG4 mRNA或多肽的基因。BAG4基因编码BAG伴侣蛋白4蛋白。BAG4也称为SODD和BAG-4。在一些实施例中,BAG4基因是人BAG4。示例性的BAG4基因由NCBI基因ID编号9530表示。示例性的BAG4 mRNA序列由NCBI参考序列NM_004874表示。BAG4多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004865表示。

[0318] 如本文所用,“TACC1”是指编码TACC1 mRNA或多肽的基因。TACC1基因编码转化酸性含卷曲螺旋蛋白1蛋白。TACC1也称为Ga55。在一些实施例中,TACC1基因是人TACC1。示例性的TACC1基因由NCBI基因ID编号6867表示。示例性的TACC1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006283表示。TACC1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006274表示。

[0319] 在一些方面,本文提供了包含FGFR2的至少一部分和另一基因的至少一部分的FGFR2融合核酸分子。

[0320] 在一些实施例中,FGFR2融合核酸分子包含FGFR2的至少一部分和AARSD1、ARMS2、ATF7、BAIAP2L1、CCAR1、CCSER2、CGNL1、EBF1、FANK1、FOXP1、CAMK2G、FLJ40288、GUCY2D、IQGAP2、PAWR、FLNB、IKZF2、KHDRBS1、MYOZ1、PCDH15、PRKAR1A、PRRC2A、RABGAP1、SCIN、STAU1、STK4、TIFA、TLK1、TRIM54、APIP、ATE1、BICC1、TFEC、GRB2、KIAA1217、KIAA1598、MACF1、MYH9、NRAP、RBM20、SPICE1、TACC2、VTI1A、WAC、WARS或ZMYM4的至少一部分。例如,在一些实施例中,FGFR2融合核酸分子选自FGFR2-AARSD1、FGFR2-ARMS2、FGFR2-ATF7、FGFR2-BAIAP2L1、FGFR2-CCAR1、FGFR2-CCSER2、FGFR2-CGNL1、FGFR2-EBF1、FGFR2-FANK1、CAMK2G-FGFR2、FLJ40288-FGFR2、GUCY2D-FGFR2、IQGAP2-FGFR2、PAWR-FGFR2、FGFR2-FLNB、FGFR2-FOXP1、FGFR2-IKZF2、FGFR2-KHDRBS1、FGFR2-MYOZ1、FGFR2-PCDH15、FGFR2-PRKAR1A、FGFR2-PRRC2A、FGFR2-RABGAP1、FGFR2-SCIN、FGFR2-STAU1、FGFR2-STK4、FGFR2-TIFA、FGFR2-TLK1、FGFR2-TRIM54、FGFR2-APIP、FGFR2-ATE1、FGFR2-BICC1、TFEC-FGFR2、FGFR2-GRB2、FGFR2-KIAA1217、FGFR2-KIAA1598、FGFR2-MACF1、FGFR2-MYH9、FGFR2-NRAP、FGFR2-RBM20、FGFR2-SPICE1、FGFR2-TACC2、FGFR2-VTI1A、FGFR2-WAC、FGFR2-WARS或FGFR2-ZMYM4,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的FGFR2融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0321] 如本文所用,“AARSD1”是指编码AARSD1 mRNA或多肽的基因。AARSD1基因编码含有丙氨酰-tRNA合成酶结构域的1蛋白。AARSD1也称为MGC2744和AlaXp。在一些实施例中,AARSD1基因是人AARSD1。示例性的AARSD1基因由NCBI基因ID编号80755表示。示例性的AARSD1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_001261434表示。AARSD1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001248363表示。

[0322] 如本文所用,“ARMS2”是指编码ARMS2 mRNA或多肽的基因。ARMS2基因编码年龄相关性黄斑病变易感性2蛋白。ARMS2也称为ARMD8和LOC387715。在一些实施例中,ARMS2基因是人ARMS2。示例性的ARMS2基因由NCBI基因ID编号387715表示。示例性的ARMS2mRNA序列由NCBI参考序列NM_001099667表示。ARMS2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001093137表示。

[0323] 如本文所用,“ATF7”是指编码ATF7 mRNA或多肽的基因。ATF7基因编码活化转录因子7蛋白。ATF7也称为ATFA。在一些实施例中,ATF7基因是人ATF7。示例性的ATF7基因由NCBI基因ID编号11016表示。示例性的ATF7 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006856表示。ATF7多肽

的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006847表示。

[0324] 如本文所用,“BAIAP2L1”是指编码BAIAP2L1 mRNA或多肽的基因。BAIAP2L1基因编码含有BAR/IMD结构域的衔接蛋白2样1蛋白。BAIAP2L1也称为IRTKS。在一些实施例中,BAIAP2L1基因是人BAIAP2L1。示例性的BAIAP2L1基因由NCBI基因ID编号55971表示。示例性的BAIAP2L1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_018842表示。BAIAP2L1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_061330表示。

[0325] 如本文所用,“CCAR1”是指编码CCAR1 mRNA或多肽的基因。CCAR1基因编码细胞分裂周期和凋亡调节剂1蛋白。CCAR1也称为FLJ10590、CARP-1和CARP1。在一些实施例中,CCAR1基因是人CCAR1。示例性的CCAR1基因由NCBI基因ID编号55749表示。示例性的CCAR1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_018237表示。CCAR1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_060707表示。

[0326] 如本文所用,“CCSER2”是指编码CCSER2 mRNA或多肽的基因。CCSER2基因编码卷曲螺旋丝氨酸富集蛋白2蛋白。CCSER2也称为Gcap14、FAM190B、KIAA1128和bA486022.1。在一些实施例中,CCSER2基因是人CCSER2。示例性的CCSER2基因由NCBI基因ID编号54462表示。示例性的CCSER2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_018999表示。CCSER2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_061872表示。

[0327] 如本文所用,“CGNL1”是指编码CGNL1 mRNA或多肽的基因。CGNL1基因编码扣带蛋白样1蛋白。CGNL1也称为JACOP、FLJ14957、KIAA1749和PCING。在一些实施例中,CGNL1基因是人CGNL1。示例性的CGNL1基因由NCBI基因ID编号84952表示。示例性的CGNL1mRNA序列由NCBI参考序列NM_032866表示。CGNL1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_116255表示。

[0328] 如本文所用,“EBF1”是指编码EBF1 mRNA或多肽的基因。EBF1基因编码EBF转录因子1蛋白。EBF1也称为EBF、COE1、OLF1和O/E-1。在一些实施例中,EBF1基因是人EBF1。示例性的EBF1基因由NCBI基因ID编号1879表示。示例性的EBF1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_024007表示。EBF1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_076870表示。

[0329] 如本文所用,“FANK1”是指编码FANK1 mRNA或多肽的基因。FANK1基因编码纤连蛋白III型和锚蛋白重复结构域1蛋白。FANK1也称为HSD13。在一些实施例中,FANK1基因是人FANK1。示例性的FANK1基因由NCBI基因ID编号92565表示。示例性的FANK1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_145235表示。FANK1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_660278表示。

[0330] 如本文所用,“FOXP1”是指编码FOXP1 mRNA或多肽的基因。FOXP1基因编码叉头框P1蛋白。FOXP1也称为MFH、QRF1、12CC4、hFKH1B和HSPC215。在一些实施例中,FOXP1基因是人FOXP1。示例性的FOXP1基因由NCBI基因ID编号27086表示。示例性的FOXP1mRNA序列由NCBI参考序列NM_032682表示。FOXP1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_116071表示。

[0331] 如本文所用,“CAMK2G”是指编码CAMK2G mRNA或多肽的基因。CAMK2G基因编码钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II γ蛋白。CAMK2G也称为CAMK、CAMKG、MRD59和CAMK-II。在一些实施例中,CAMK2G基因是人CAMK2G。示例性的CAMK2G基因由NCBI基因ID编号818表示。示例性的CAMK2G mRNA序列由NCBI参考序列NM_001222表示。CAMK2G多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001213表示。

[0332] 如本文所用,“FLJ40288”是指编码FLJ40288 ncRNA的基因。在一些实施例中,

FLJ40288基因是人FLJ40288基因。示例性的FLJ40288基因由NCBI基因ID编号286023表示。示例性的FLJ40288 ncRNA序列由NCBI参考序列NR_046323表示。

[0333] 如本文所用,“GUCY2D”是指编码GUCY2D mRNA或多肽的基因。GUCY2D基因编码鸟苷酸环化酶2D蛋白。GUCY2D也称为LCA、CG-E、CYGD、LCA1、RCD2、CACD1、CORD5、CORD6、GUC2D、ROSGC、retGC、CSNB1I、GUC1A4、RETGC-1和ROS-GC1。在一些实施例中,GUCY2D基因是人GUCY2D。示例性的GUCY2D基因由NCBI基因ID编号3000表示。示例性的GUCY2D mRNA序列由NCBI参考序列NM_000180表示。GUCY2D多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_000171表示。

[0334] 如本文所用,“IQGAP2”是指编码IQGAP2 mRNA或多肽的基因。IQGAP2基因编码含有IQ基序的GTPase活化蛋白2蛋白。IQGAP2也称为LCA、CG-E、CYGD、LCA1、RCD2、CACD1、CORD5、CORD6、GUC2D、ROSGC、retGC、CSNB1I、GUC1A4、RETGC-1和ROS-GC1。在一些实施例中,IQGAP2基因是人IQGAP2。示例性的IQGAP2基因由NCBI基因ID编号10788表示。示例性的IQGAP2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006633表示。IQGAP2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006624表示。

[0335] 如本文所用,“PAWR”是指编码PAWR mRNA或多肽的基因。PAWR基因编码促细胞凋亡的WT1调节蛋白。PAWR也称为PAR4和Par-4。在一些实施例中,PAWR基因是人PAWR。示例性的PAWR基因由NCBI基因ID编号5074表示。示例性的PAWR mRNA序列由NCBI参考序列NM_002583表示。PAWR多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002574表示。

[0336] 如本文所用,“FLNB”是指编码FLNB mRNA或多肽的基因。FLNB基因编码细丝蛋白B蛋白。FLNB也称为AOI、FH1、SCT、TAP、LRS1、TABP、FLN-B、FLN1L、ABP-278和ABP-280。在一些实施例中,FLNB基因是人FLNB。示例性的FLNB基因由NCBI基因ID编号2317表示。示例性的FLNB mRNA序列由NCBI参考序列NM_001457表示。FLNB多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001448表示。

[0337] 如本文所用,“IKZF2”是指编码IKZF2 mRNA或多肽的基因。IKZF2基因编码IKAROS家族锌指2蛋白。IKZF2也称为ANF1A2、HELIOS、ZNF1A2和ZNFN1A2。在一些实施例中,IKZF2基因是人IKZF2。示例性的IKZF2基因由NCBI基因ID编号22807表示。示例性的IKZF2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_001079526表示。IKZF2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001072994表示。

[0338] 如本文所用,“KHDRBS1”是指编码KHDRBS1 mRNA或多肽的基因。KHDRBS1基因编码含有KH RNA结合结构域、信号转导相关1蛋白。KHDRBS1也称为p62、p68和Sam68。在一些实施例中,KHDRBS1基因是人KHDRBS1。示例性的KHDRBS1基因由NCBI基因ID编号10657表示。示例性的KHDRBS1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006559表示。KHDRBS1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006550表示。

[0339] 如本文所用,“MYOZ1”是指编码MYOZ1 mRNA或多肽的基因。MYOZ1基因编码肌肽1蛋白。MYOZ1也称为p62、p68和Sam68。在一些实施例中,MYOZ1基因是人MYOZ1。示例性的MYOZ1基因由NCBI基因ID编号58529表示。示例性的MYOZ1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_021245表示。MYOZ1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_067068表示。

[0340] 如本文所用,“PCDH15”是指编码PCDH15 mRNA或多肽的基因。PCDH15基因编码原钙粘蛋白相关15蛋白。PCDH15也称为USH1F、CDHR15和DFNB23。在一些实施例中,PCDH15基因是

人PCDH15。示例性的PCDH15基因由NCBI基因ID编号65217表示。示例性的PCDH15mRNA序列由NCBI参考序列NM_033056表示。PCDH15多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_149045表示。

[0341] 如本文所用,“PRKAR1A”是指编码PRKAR1A mRNA或多肽的基因。PRKAR1A基因编码蛋白激酶cAMP依赖性I型调节亚基α蛋白。PRKAR1A也称为CAR、CNC、CNC1、PKR1、TSE1、ADOHR、PPNAD1、PRKAR1和ACRDYS1。在一些实施例中,PRKAR1A基因是人PRKAR1A。示例性的PRKAR1A基因由NCBI基因ID编号5573表示。示例性的PRKAR1A mRNA序列由NCBI参考序列NM_001278433表示。PRKAR1A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001265362表示。

[0342] 如本文所用,“PRRC2A”是指编码PRRC2A mRNA或多肽的基因。PRRC2A基因编码脯氨酸富集卷曲螺旋2A蛋白。PRRC2A也称为CAR、CNC、CNC1、PKR1、TSE1、ADOHR、PPNAD1、PRKAR1和ACRDYS1。在一些实施例中,PRRC2A基因是人PRRC2A。示例性的PRRC2A基因由NCBI基因ID编号7916表示。示例性的PRRC2A mRNA序列由NCBI参考序列NM_004638表示。PRRC2A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004629表示。

[0343] 如本文所用,“RABGAP1”是指编码RABGAP1 mRNA或多肽的基因。RABGAP1基因编码RAB GTPase活化蛋白1蛋白。RABGAP1也称为GAPCENA和TBC1D11。在一些实施例中,RABGAP1基因是人RABGAP1。示例性的RABGAP1基因由NCBI基因ID编号23637表示。示例性的RABGAP1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_012197表示。RABGAP1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_036329表示。

[0344] 如本文所用,“SCIN”是指编码SCIN mRNA或多肽的基因。SCIN基因编码肌切蛋白。SCIN也称为KIAA1905。在一些实施例中,SCIN基因是人SCIN。示例性的SCIN基因由NCBI基因ID编号85477表示。示例性的SCIN mRNA序列由NCBI参考序列NM_033128表示。SCIN多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_149119表示。

[0345] 如本文所用,“STAU1”是指编码STAU1 mRNA或多肽的基因。STAU1基因编码staufen双链RNA结合蛋白1蛋白。STAU1也称为STAU和PPP1R150。在一些实施例中,STAU1基因是人STAU1。示例性的STAU1基因由NCBI基因ID编号6780表示。示例性的STAU1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_004602表示。STAU1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004593表示。

[0346] 如本文所用,“STK4”是指编码STK4 mRNA或多肽的基因。STK4基因编码丝氨酸/苏氨酸激酶4蛋白。STK4也称为KRS2、MST1和YSK3。在一些实施例中,STK4基因是人STK4。示例性的STK4基因由NCBI基因ID编号6789表示。示例性的STK4 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006282表示。STK4多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006273表示。

[0347] 如本文所用,“TIFA”是指编码TIFA mRNA或多肽的基因。TIFA基因编码具有叉头相关结构域蛋白的TRAF相互作用蛋白。TIFA也称为T2BP、T6BP和TIFAA。在一些实施例中,TIFA基因是人TIFA。示例性的TIFA基因由NCBI基因ID编号92610表示。示例性的TIFA mRNA序列由NCBI参考序列NM_052864表示。TIFA多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_443096表示。

[0348] 如本文所用,“TLK1”是指编码TLK1 mRNA或多肽的基因。TLK1基因编码凌乱样激酶1蛋白。TLK1也称为PKU-β。在一些实施例中,TLK1基因是人TLK1。示例性的TLK1基因由NCBI基因ID编号9874表示。示例性的TLK1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_012290表示。TLK1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_036422表示。

[0349] 如本文所用,“TRIM54”是指编码TRIM54 mRNA或多肽的基因。TRIM54基因编码含有三重基序的54蛋白。TRIM54也称为MURF、MURF-3、RNF30和muRF3。在一些实施例中,TRIM54基因是人TRIM54。示例性的TRIM54基因由NCBI基因ID编号57159表示。示例性的TRIM54 mRNA序列由NCBI参考序列NM_032546表示。TRIM54多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_115935表示。

[0350] 如本文所用,“APIP”是指编码APIP mRNA或多肽的基因。APIP基因编码APAF1相互作用蛋白。APIP也称为APIP2、CGI-29、CGI29、MMRP19和hAPIP。在一些实施例中,APIP基因是人APIP。示例性的APIP基因由NCBI基因ID编号51074表示。示例性的APIP mRNA序列由NCBI参考序列NM_015957表示。APIP多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_057041表示。

[0351] 如本文所用,“ATE1”是指编码ATE1 mRNA或多肽的基因。ATE1基因编码精氨酰转移酶1蛋白。ATE1也称为APIP2、CGI-29、CGI29、MMRP19和hAPIP。在一些实施例中,ATE1基因是人ATE1。示例性的ATE1基因由NCBI基因ID编号11101表示。示例性的ATE1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_007041表示。ATE1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_008972表示。

[0352] 如本文所用,“BICC1”是指编码BICC1 mRNA或多肽的基因。BICC1基因编码BicC家族RNA结合蛋白1蛋白。BICC1也称为BICC和CYSRD。在一些实施例中,BICC1基因是人BICC1。示例性的BICC1基因由NCBI基因ID编号80114表示。示例性的BICC1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_001080512表示。BICC1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001073981表示。

[0353] 如本文所用,“TFEC”是指编码TFEC mRNA或多肽的基因。TFEC基因编码转录因子EC蛋白。TFEC也称为TCFEC、TFE-C、TFEC-L、TFECL、bHLHe34和hTFEC-L。在一些实施例中,TFEC基因是人TFEC。示例性的TFEC基因由NCBI基因ID编号22797表示。示例性的TFEC mRNA序列由NCBI参考序列NM_012252表示。TFEC多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_036384表示。

[0354] 如本文所用,“GRB2”是指编码GRB2 mRNA或多肽的基因。GRB2基因编码生长因子受体结合蛋白2蛋白。GRB2也称为ASH、EGFRBP-GRB2、Grb3-3、MST084、MSTP084和NCKAP2。在一些实施例中,GRB2基因是人GRB2。示例性的GRB2基因由NCBI基因ID编号2885表示。示例性的GRB2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_002086表示。GRB2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002077表示。

[0355] 如本文所用,“KIAA1217”是指编码KIAA1217 mRNA或多肽的基因。KIAA1217基因编码KIAA1217蛋白。KIAA1217也称为ETL4和SKT。在一些实施例中,KIAA1217基因是人KIAA1217。示例性的KIAA1217基因由NCBI基因ID编号56243表示。示例性的KIAA1217mRNA序列由NCBI参考序列NM_019590表示。KIAA1217多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_062536表示。

[0356] 如本文所用,“KIAA1598”是指编码KIAA1598 mRNA或多肽的基因。KIAA1598基因编码KIAA1598蛋白。KIAA1598也称为shootin-1和SHTN1。在一些实施例中,KIAA1598基因是人KIAA1598。示例性的KIAA1598基因由NCBI基因ID编号57698表示。示例性的KIAA1598mRNA序列由NCBI参考序列NM_018330表示。KIAA1598多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_060800表示。

[0357] 如本文所用,“MACF1”是指编码MACF1 mRNA或多肽的基因。MACF1基因编码微管肌动蛋白交联因子1蛋白。MACF1也称为ABP620、ACF7、LIS9、Lnc-PMIF、MACF和OFC4。在一些实

施例中,MACF1基因是人MACF1。示例性的MACF1基因由NCBI基因ID编号23499表示。示例性的MACF1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_012090表示。MACF1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_036222表示。

[0358] 如本文所用,“MYH9”是指编码MYH9 mRNA或多肽的基因。MYH9基因编码肌球蛋白重链9蛋白。MYH9也称为BDPLT6、DFNA17、EPSTS、FTNS、MATINS、MHA、NMHC-II-A、NMMHC-IIA和NMMHCA。在一些实施例中,MYH9基因是人MYH9。示例性的MYH9基因由NCBI基因ID编号4627表示。示例性的MYH9 mRNA序列由NCBI参考序列NM_002473表示。MYH9多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002464表示。

[0359] 如本文所用,“NRAP”是指编码NRAP mRNA或多肽的基因。NRAP基因编码伴肌动蛋白相关锚定蛋白。NRAP也称为N-RAP。在一些实施例中,NRAP基因是人NRAP。示例性的NRAP基因由NCBI基因ID编号4892表示。示例性的NRAP mRNA序列由NCBI参考序列NM_006175表示。NRAP多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006166表示。

[0360] 如本文所用,“RBM20”是指编码RBM20 mRNA或多肽的基因。RBM20基因编码RNA结合基序蛋白20蛋白。在一些实施例中,RBM20基因是人RBM20。示例性的RBM20基因由NCBI基因ID编号282996表示。示例性的RBM20 mRNA序列由NCBI参考序列NM_001134363表示。RBM20多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001127835表示。

[0361] 如本文所用,“SPICE1”是指编码SPICE1 mRNA或多肽的基因。SPICE1基因编码纺锤体和中心粒相关蛋白1蛋白。SPICE1也称为CCDC52和SPICE。在一些实施例中,SPICE1基因是人SPICE1。示例性的SPICE1基因由NCBI基因ID编号152185表示。示例性的SPICE1mRNA序列由NCBI参考序列NM_144718表示。SPICE1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_653319表示。

[0362] 如本文所用,“TACC2”是指编码TACC2 mRNA或多肽的基因。TACC2基因编码转化酸性含卷曲螺旋蛋白2蛋白。TACC2也称为AZU-1和ECTACC。在一些实施例中,TACC2基因是人TACC2。示例性的TACC2基因由NCBI基因ID编号10579表示。示例性的TACC2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006997表示。TACC2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_008928表示。

[0363] 如本文所用,“VTI1A”是指编码VTI1A mRNA或多肽的基因。VTI1A基因通过与t-SNAREs 1A蛋白相互作用来编码囊泡运输。VTI1A也称为MMDS3、MVti1、VTI1RP2和Vti1-rp2。在一些实施例中,VTI1A基因是人VTI1A。示例性的VTI1A基因由NCBI基因ID编号143187表示。示例性的VTI1A mRNA序列由NCBI参考序列NM_145206表示。VTI1A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_660207表示。

[0364] 如本文所用,“WAC”是指编码WAC mRNA或多肽的基因。WAC基因编码具有卷曲螺旋蛋白的含WW结构域的衔接子。WAC也称为BM-016、DESSH、PRO1741和Wwp4。在一些实施例中,WAC基因是人WAC。示例性的WAC基因由NCBI基因ID编号51322表示。示例性的WAC mRNA序列由NCBI参考序列NM_016628表示。WAC多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_057712表示。

[0365] 如本文所用,“WARS”是指编码WARS mRNA或多肽的基因。WARS基因编码色氨酰-tRNA合成酶蛋白。WARS也称为TrpRS、WRS和Wars1。在一些实施例中,WARS基因是人WARS。示例性的WARS基因由NCBI基因ID编号7453表示。示例性的WARS mRNA序列由NCBI参考序列NM_004184表示。WARS多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004175表示。

[0366] 如本文所用,“ZMYM4”是指编码ZMYM4 mRNA或多肽的基因。ZMYM4基因编码含锌指MYM型的4蛋白。ZMYM4也称为CDIR、MYM、ZNF198L3和ZNF262。在一些实施例中,ZMYM4基因是人ZMYM4。示例性的ZMYM4基因由NCBI基因ID编号9202表示。示例性的ZMYM4 mRNA序列由NCBI参考序列NM_005095表示。ZMYM4多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005086表示。

[0367] 在一些方面,本文提供了包含FGFR3的至少一部分和另一基因的至少一部分的FGFR3融合核酸分子。

[0368] 在一些实施例中,FGFR3融合核酸分子包含FGFR3的至少一部分和CCT5、CNOT4、TNIP2、IGH、TACC3、ADD1或WHSC1的至少一部分。例如,在一些实施例中,FGFR3融合核酸分子选自FGFR3-CCT5、FGFR3-CNOT4、FGFR3-TNIP2、FGFR3-ADD1、FGFR3-IGH、FGFR3-TACC3或FGFR3-WHSC1,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的FGFR3融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0369] 如本文所用,“CCT5”是指编码CCT5 mRNA或多肽的基因。CCT5基因编码含有伴侣蛋白的TCP1亚基5蛋白。CCT5也称为CCT-ε、CCTE、HEL-S-69、PNAS-102和TCP-1-ε。在一些实施例中,CCT5基因是人CCT5。示例性的CCT5基因由NCBI基因ID编号22948表示。示例性的CCT5 mRNA序列由NCBI参考序列NM_012073表示。CCT5多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_036205表示。

[0370] 如本文所用,“CNOT4”是指编码CNOT4 mRNA或多肽的基因。CNOT4基因编码CCR4-NOT转录复合物亚基4蛋白。CNOT4也称为CLONE243、NOT4和NOT4H。在一些实施例中,CNOT4基因是人CNOT4。示例性的CNOT4基因由NCBI基因ID编号4850表示。示例性的CNOT4 mRNA序列由NCBI参考序列NM_013316表示。CNOT4多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_037448表示。

[0371] 如本文所用,“TNIP2”是指编码TNIP2 mRNA或多肽的基因。TNIP2基因编码TNFAIP3相互作用蛋白2蛋白。TNIP2也称为ABIN2、FLIP1和KLIP。在一些实施例中,TNIP2基因是人TNIP2。示例性的TNIP2基因由NCBI基因ID编号79155表示。示例性的TNIP2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_024309表示。TNIP2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_077285表示。

[0372] 如本文所用,“IGH”是指编码IGH mRNA或多肽的基因。IGH基因编码免疫球蛋白重链蛋白。IGH也称为IGD1、IGH.1@、IGH@、IGHD@、IGHDY1、IGHJ、IGHJ@、IGHV和IGHV@。在一些实施例中,IGH基因是人IGH。示例性的IGH基因由NCBI基因ID编号3492表示。示例性的IGH DNA序列由NCBI参考序列NG_001019表示。

[0373] 如本文所用,“TACC3”是指编码TACC3 mRNA或多肽的基因。TACC3基因编码转化酸性含卷曲螺旋蛋白3蛋白。TACC3也称为ERIC-1、ERIC1、Tacc4和maskin。在一些实施例中,TACC3基因是人TACC3。示例性的TACC3基因由NCBI基因ID编号10460表示。示例性的TACC3 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006342表示。TACC3多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006333表示。

[0374] 如本文所用,“ADD1”是指编码ADD1 mRNA或多肽的基因。ADD1基因编码内收蛋白1蛋白。ADD1也称为ADDA。在一些实施例中,ADD1基因是人ADD1。示例性的ADD1基因由NCBI基因ID编号118表示。示例性的ADD1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_001119表示。ADD1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001110表示。

[0375] 如本文所用,“WHSC1”是指编码WHSC1 mRNA或多肽的基因。WHSC1基因编码Wolf-Hirschhorn综合征候选基因1蛋白。WHSC1也称为KMT3F、KMT3G、MMSET、REIIBP、TRX5、WHS和NSD2。在一些实施例中,WHSC1基因是人WHSC1。示例性的WHSC1基因由NCBI基因ID编号7468表示。示例性的WHSC1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_133330表示。WHSC1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_579877表示。

[0376] 在一些方面,本文提供了包含MET的至少一部分和另一个基因的至少一部分的MET融合核酸分子。

[0377] 在一些实施例中,MET融合核酸分子包含MET的至少一部分和LDHA、CNTNAP2、HBP1、SNRNP70、CAPZA2或ST7的至少一部分。例如,在一些实施例中,MET融合核酸分子选自MET-LDHA、CNTNAP2-MET、HBP1-MET、SNRNP70-MET、MET-CAPZA2或ST7-MET,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的MET融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0378] 如本文所用,“LDHA”是指编码LDHA mRNA或多肽的基因。LDHA基因编码乳酸脱氢酶A蛋白。LDHA也称为GSD11、HEL-S-133P、LDHM和PIG19。在一些实施例中,LDHA基因是人LDHA。示例性的LDHA基因由NCBI基因ID编号3939表示。示例性的LDHA mRNA序列由NCBI参考序列NM_005566表示。LDHA多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005557表示。

[0379] 如本文所用,“CNTNAP2”是指编码CNTNAP2 mRNA或多肽的基因。CNTNAP2基因编码接触蛋白相关蛋白2蛋白。CNTNAP2也称为AUTS15、CASPR2、CDFE、NRXN4和PTHSL1。在一些实施例中,CNTNAP2基因是人CNTNAP2。示例性的CNTNAP2基因由NCBI基因ID编号26047表示。示例性的CNTNAP2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_014141表示。CNTNAP2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_054860表示。

[0380] 如本文所用,“HBP1”是指编码HBP1 mRNA或多肽的基因。HBP1基因编码HMG-box转录因子1蛋白。在一些实施例中,HBP1基因是人HBP1。示例性的HBP1基因由NCBI基因ID编号26959表示。示例性的HBP1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_012257表示。HBP1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_036389表示。

[0381] 如本文所用,“SNRNP70”是指编码SNRNP70 mRNA或多肽的基因。SNRNP70基因编码小核核糖核蛋白U1亚基70蛋白。SNRNP70也称为RNPU1Z、RPU1、SNRP70、Snp1、U1-70K、U170K、U1AP和U1RNP。在一些实施例中,SNRNP70基因是人SNRNP70。示例性的SNRNP70基因由NCBI基因ID编号6625表示。示例性的SNRNP70 mRNA序列由NCBI参考序列NM_003089表示。SNRNP70多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003080表示。

[0382] 如本文所用,“CAPZA2”是指编码CAPZA2 mRNA或多肽的基因。CAPZA2基因编码肌肉Z线亚基α2的封盖肌动蛋白蛋白。CAPZA2也称为CAPPA2和CAPZ。在一些实施例中,CAPZA2基因是人CAPZA2。示例性的CAPZA2基因由NCBI基因ID编号830表示。示例性的CAPZA2mRNA序列由NCBI参考序列NM_006136表示。CAPZA2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006127表示。

[0383] 如本文所用,“ST7”是指编码ST7 mRNA或多肽的基因。ST7基因编码抑制致瘤性7蛋白。ST7也称为ETS7q、FAM4A、FAM4A1、HELG、RAY1、SEN4和TSG7。在一些实施例中,ST7基因是人ST7。示例性的ST7基因由NCBI基因ID编号7982表示。示例性的ST7 mRNA序列由NCBI参考序列NM_018412表示。ST7多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_060882表示。

[0384] 在一些方面,本文提供了包含NTRK1的至少一部分和另一基因的至少一部分的NTRK1融合核酸分子。

[0385] 在一些实施例中,NTRK1融合核酸分子包含NTRK1的至少一部分和MEF2D的至少一部分。例如,在一些实施例中,NTRK1融合核酸分子为NTRK1-MEF2D融合核酸分子,其中基因的顺序为5'到3'方向。示例性且非限制性的NTRK1融合核酸分子在本文中和/或表2和6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0386] 如本文所用,"MEF2D"是指编码MEF2D mRNA或多肽的基因。MEF2D基因编码肌细胞增强因子2D蛋白。在一些实施例中,MEF2D基因是人MEF2D。示例性的MEF2D基因由NCBI基因ID编号4209表示。示例性的MEF2D mRNA序列由NCBI参考序列NM_005920表示。MEF2D多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005911表示。

[0387] 在一些方面,本文提供了包含RAF1的至少一部分和另一基因的至少一部分的RAF1融合核酸分子。

[0388] 在一些实施例中,RAF1融合核酸分子包含RAF1的至少一部分和POC1A、SYN2、TRAK1或ZFYVE20的至少一部分。例如,在一些实施例中,RAF1融合核酸分子选自POC1A-RAF1、SYN2-RAF1、ZFYVE20-RAF1或RAF1-TRAK1,其中基因的顺序为5'到3'方向。示例性且非限制性的RAF1融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0389] 如本文所用,"POC1A"是指编码POC1A mRNA或多肽的基因。POC1A基因编码POC1中心粒蛋白A蛋白。POC1A也称为PIX2、SOFT和WDR51A。在一些实施例中,POC1A基因是人POC1A。示例性的POC1A基因由NCBI基因ID编号25886表示。示例性的POC1A mRNA序列由NCBI参考序列NM_015426表示。POC1A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_056241表示。

[0390] 如本文所用,"SYN2"是指编码SYN2 mRNA或多肽的基因。SYN2基因编码突触蛋白II蛋白。SYN2也称为SYNII。在一些实施例中,SYN2基因是人SYN2。示例性的SYN2基因由NCBI基因ID编号6854表示。示例性的SYN2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_003178表示。SYN2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003169表示。

[0391] 如本文所用,"TRAK1"是指编码TRAK1 mRNA或多肽的基因。TRAK1基因编码运输驱动蛋白1蛋白。TRAK1也称为DEE68、EIEE68、MILT1和OIP106。在一些实施例中,TRAK1基因是人TRAK1。示例性的TRAK1基因由NCBI基因ID编号22906表示。示例性的TRAK1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_014965表示。TRAK1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055780表示。

[0392] 如本文所用,"ZFYVE20"是指编码ZFYVE20 mRNA或多肽的基因。ZFYVE20基因编码Rabenosyn-5蛋白。ZFYVE20也称为Rabenosyn-5和RBSN。在一些实施例中,ZFYVE20基因是人ZFYVE20。示例性的ZFYVE20基因由NCBI基因ID编号64145表示。示例性的ZFYVE20mRNA序列由NCBI参考序列NM_022340表示。ZFYVE20多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_071735表示。

[0393] 在一些方面,本文提供了包含RET的至少一部分和另一个基因的至少一部分的RET融合核酸分子。

[0394] 在一些实施例中,RET融合核酸分子包含RET的至少一部分和ADCY1、NPY4R、PAWR、ALOX5、ARID5B、DHX32、PDE5A、ZNF365、BAIAP2L1、CSGALNACT2、GPHN、NCOA4、RASGEF1A、KIAA1217、CCDC6、ERC1、KIF5B、TRIM24或VCL的至少一部分。例如,在一些实施例中,RET融合

核酸分子选自RET-ADCY1、RET-NPY4R、RET-PAWR、ALOX5-RET、ARID5B-RET、DHX32-RET、PDE5A-RET、ZNF365-RET、BAIAP2L1-RET、RET-CSGALNACT2、RET-GPHN、NCOA4-RET、RET-RASGEF1A、KIAA1217-RET、CCDC6-RET、ERC1-RET、KIF5B-RET、TRIM24-RET或VCL-RET,其中基因的顺序为5'到3'方向。示例性且非限制性的RET融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0395] 如本文所用,"ADCY1"是指编码ADCY1 mRNA或多肽的基因。ADCY1基因编码腺苷酸环化酶1蛋白。ADCY1也称为AC1和DFNB44。在一些实施例中,ADCY1基因是人ADCY1。示例性的ADCY1基因由NCBI基因ID编号107表示。示例性的ADCY1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_021116表示。ADCY1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_066939表示。

[0396] 如本文所用,"NPY4R"是指编码NPY4R mRNA或多肽的基因。NPY4R基因编码神经肽Y受体Y4蛋白。NPY4R也称为NPY4-R、PP1、PPYR1和Y4。在一些实施例中,NPY4R基因是人NPY4R。示例性的NPY4R基因由NCBI基因ID编号5540表示。示例性的NPY4R mRNA序列由NCBI参考序列NM_005972表示。NPY4R多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005963表示。

[0397] 如本文所用,"PAWR"是指编码PAWR mRNA或多肽的基因。PAWR基因编码促细胞凋亡的WT1调节蛋白。PAWR也称为PAR4和Par-4。在一些实施例中,PAWR基因是人PAWR。示例性的PAWR基因由NCBI基因ID编号5074表示。示例性的PAWR mRNA序列由NCBI参考序列NM_002583表示。PAWR多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002574表示。

[0398] 如本文所用,"ALOX5"是指编码ALOX5 mRNA或多肽的基因。ALOX5基因编码花生四烯酸5-脂氧合酶蛋白。ALOX5也称为5-LO、5-LOX、5LPG和LOG5。在一些实施例中,ALOX5基因是人ALOX5。示例性的ALOX5基因由NCBI基因ID编号240表示。示例性的ALOX5mRNA序列由NCBI参考序列NM_000698表示。ALOX5多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_000689表示。

[0399] 如本文所用,"ARID5B"是指编码ARID5B mRNA或多肽的基因。ARID5B基因编码AT富集相互作用结构域5B蛋白。ARID5B也称为5DESRT、MRF-2和MRF2。在一些实施例中,ARID5B基因是人ARID5B。示例性的ARID5B基因由NCBI基因ID编号84159表示。示例性的ARID5B mRNA序列由NCBI参考序列NM_032199表示。ARID5B多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_115575表示。

[0400] 如本文所用,"DHX32"是指编码DHX32 mRNA或多肽的基因。DHX32基因编码DEAH-box解旋酶32蛋白。DHX32也称为DDX32和DHLP1。在一些实施例中,DHX32基因是人DHX32。示例性的DHX32基因由NCBI基因ID编号55760表示。示例性的DHX32 mRNA序列由NCBI参考序列NM_018180表示。DHX32多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_060650表示。

[0401] 如本文所用,"PDE5A"是指编码PDE5A mRNA或多肽的基因。PDE5A基因编码磷酸二酯酶5A蛋白。PDE5A也称为CGB-PDE、CN5A和PDE5。在一些实施例中,PDE5A基因是人PDE5A。示例性的PDE5A基因由NCBI基因ID编号8654表示。示例性的PDE5A mRNA序列由NCBI参考序列NM_001083表示。PDE5A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001074表示。

[0402] 如本文所用,"ZNF365"是指编码ZNF365 mRNA或多肽的基因。ZNF365基因编码锌指蛋白365蛋白。ZNF365也称为Su48、UAN和ZNF365D。在一些实施例中,ZNF365基因是人ZNF365。示例性的ZNF365基因由NCBI基因ID编号22891表示。示例性的ZNF365 mRNA序列由NCBI参考序列NM_014951表示。ZNF365多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_055766

表示。

[0403] 如本文所用,“BAIAP2L1”是指编码BAIAP2L1 mRNA或多肽的基因。BAIAP2L1基因编码含有BAR/IMD结构域的衔接蛋白2样1蛋白。BAIAP2L1也称为IRTKS。在一些实施例中,BAIAP2L1基因是人BAIAP2L1。示例性的BAIAP2L1基因由NCBI基因ID编号55971表示。示例性的BAIAP2L1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_018842表示。BAIAP2L1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_061330表示。

[0404] 如本文所用,“CSGALNACT2”是指编码CSGALNACT2 mRNA或多肽的基因。CSGALNACT2基因编码硫酸软骨素N-乙酰半乳糖胺转移酶2蛋白。CSGALNACT2也称为CHGN2、ChGn-2、GALNACT-2、GALNACT2、PRO0082和β4GalNAcT。在一些实施例中,CSGALNACT2基因是人CSGALNACT2。示例性的CSGALNACT2基因由NCBI基因ID编号55454表示。示例性的CSGALNACT2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_018590表示。CSGALNACT2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_061060表示。

[0405] 如本文所用,“GPHN”是指编码GPHN mRNA或多肽的基因。GPHN基因编码桥尾蛋白。GPHN也称为GEPH、GPH、GPHRYN、HKPX1和MOCODC。在一些实施例中,GPHN基因是人GPHN。示例性的GPHN基因由NCBI基因ID编号10243表示。示例性的GPHN mRNA序列由NCBI参考序列NM_020806表示。GPHN多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_065857表示。

[0406] 如本文所用,“NCOA4”是指编码NCOA4 mRNA或多肽的基因。NCOA4基因编码核受体共活化剂4蛋白。NCOA4也称为ARA70、ELE1、PTC3和RFG。在一些实施例中,NCOA4基因是人NCOA4。示例性的NCOA4基因由NCBI基因ID编号8031表示。示例性的NCOA4mRNA序列由NCBI参考序列NM_005437表示。NCOA4多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005428表示。

[0407] 如本文所用,“RASGEF1A”是指编码RASGEF1A mRNA或多肽的基因。RASGEF1A基因编码RasGEF结构域家族成员1A蛋白。RASGEF1A也称为CG4853。在一些实施例中,RASGEF1A基因是人RASGEF1A。示例性的RASGEF1A基因由NCBI基因ID编号221002表示。示例性的RASGEF1A mRNA序列由NCBI参考序列NM_145313表示。RASGEF1A多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_660356表示。

[0408] 如本文所用,“CCDC6”是指编码CCDC6 mRNA或多肽的基因。CCDC6基因编码含有卷曲螺旋结构域的6蛋白。CCDC6也称为D10S170、H4、PTC、TPC和TST1。在一些实施例中,CCDC6基因是人CCDC6。示例性的CCDC6基因由NCBI基因ID编号8030表示。示例性的CCDC6 mRNA序列由NCBI参考序列NM_005436表示。CCDC6多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_005427表示。

[0409] 如本文所用,“ERC1”是指编码ERC1 mRNA或多肽的基因。ERC1基因编码含有卷曲螺旋结构域的6蛋白。ERC1也称为Cast2、ELKS、ERC-1和RAB6IP2。在一些实施例中,ERC1基因是人ERC1。示例性的ERC1基因由NCBI基因ID编号23085表示。示例性的ERC1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_178039表示。ERC1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_829883表示。

[0410] 如本文所用,“KIAA1217”是指编码KIAA1217 mRNA或多肽的基因。KIAA1217基因编码KIAA1217蛋白。KIAA1217也称为ETL4和SKT。在一些实施例中,KIAA1217基因是人KIAA1217。示例性的KIAA1217基因由NCBI基因ID编号56243表示。示例性的KIAA1217mRNA序列由NCBI参考序列NM_019590表示。KIAA1217多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_062536表示。

[0411] 如本文所用,“KIF5B”是指编码KIF5B mRNA或多肽的基因。KIF5B基因编码驱动蛋白家族成员5B蛋白。KIF5B也称为HEL-S-61、KINH、KNS、KNS1和UKHC。在一些实施例中,KIF5B基因是人KIF5B。示例性的KIF5B基因由NCBI基因ID编号3799表示。示例性的KIF5B mRNA序列由NCBI参考序列NM_004521表示。KIF5B多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004512表示。

[0412] 如本文所用,“TRIM24”是指编码TRIM24 mRNA或多肽的基因。TRIM24基因编码含有三重基序的24蛋白。TRIM24也称为PTC6、TF1A、TIF1、RNF82、TIF1A、hTIF1和TIF1ALPHA。在一些实施例中,TRIM24基因是人TRIM24基因。示例性的TRIM24基因由NCBI基因ID编号8805表示。示例性的TRIM24 mRNA序列由NCBI参考序列NM_003852表示。TRIM24多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003843表示。

[0413] 如本文所用,“VCL”是指编码VCL mRNA或多肽的基因。VCL基因编码黏着斑蛋白。VCL也称为CMD1W、CMH15、HEL114、MV和MVCL。在一些实施例中,VCL基因是人VCL基因。示例性的VCL基因由NCBI基因ID编号7414表示。示例性的VCL mRNA序列由NCBI参考序列NM_003373表示。VCL多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003364表示。

[0414] 在一些方面,本文提供了包含ROS1的至少一部分和另一基因的至少一部分的ROS1融合核酸分子。

[0415] 在一些实施例中,ROS1融合核酸分子包含ROS1的至少一部分和ABR、ASCC3、ELOVL4、QKI、REV3L、MED23、SLC30A8、SLC38A11、TLN1、SLC26A2、SYNGR1、EZR、GOPC、MYO5C、TPD52L1或TRPC6的至少一部分。例如,在一些实施例中,ROS1融合核酸分子选自ROS1-ABR、ROS1-ASCC3、ROS1-ELOVL4、ROS1-QKI、ROS1-REV3L、MED23-ROS1、SLC30A8-ROS1、SLC38A11-ROS1、TLN1-ROS1、ROS1-SLC26A2、ROS1-SYNGR1、ROS1-TRPC6、EZR-ROS1、GOPC-ROS1、MYO5C-ROS1或ROS1-TPD52L1,其中基因的顺序为5’到3’方向。示例性且非限制性的ROS1融合核酸分子在本文中和/或表1至6中描述,和/或在本文的实例中描述。

[0416] 如本文所用,“ABR”是指编码ABR mRNA或多肽的基因。ABR基因编码RhoGEF和GTPase蛋白的ABR活化剂。ABR也称为为MDB。在一些实施例中,ABR基因是人ABR基因。示例性的ABR基因由NCBI基因ID编号29表示。示例性的ABR mRNA序列由NCBI参考序列NM_001092表示。ABR多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001083表示。

[0417] 如本文所用,“ASCC3”是指编码ASCC3 mRNA或多肽的基因。ASCC3基因编码活化信号辅整合素1复合物亚基3蛋白。ASCC3也称为ASC1p200、HELIC1和RNAH。在一些实施例中,ASCC3基因是人ASCC3基因。示例性的ASCC3基因由NCBI基因ID编号10973表示。示例性的ASCC3 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006828表示。ASCC3多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006819表示。

[0418] 如本文所用,“ELOVL4”是指编码ELOVL4 mRNA或多肽的基因。ELOVL4基因编码ELOVL脂肪酸延长酶4蛋白。ELOVL4也称为ADMD、CT118、ISQMR、SCA34、STGD2和STGD3。在一些实施例中,ELOVL4基因是人ELOVL4基因。示例性的ELOVL4基因由NCBI基因ID编号6785表示。示例性的ELOVL4 mRNA序列由NCBI参考序列NM_022726表示。ELOVL4多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_073563表示。

[0419] 如本文所用,“QKI”是指编码QKI mRNA或多肽的基因。QKI基因编码含有QKI、KH结构域的RNA结合蛋白。QKI也称为Hqk、QK、QK1、QK3和hqkI。在一些实施例中,QKI基因是人QKI

基因。示例性的QKI基因由NCBI基因ID编号9444表示。示例性的QKI mRNA序列由NCBI参考序列NM_006775、QKI多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006766表示。

[0420] 如本文所用,“REV3L”是指编码REV3L mRNA或多肽的基因。REV3L基因编码REV3样DNA指导的聚合酶ζ催化亚基蛋白。REV3L也称为POLZ和REV3。在一些实施例中,REV3L基因是人REV3L基因。示例性的REV3L基因由NCBI基因ID编号5980表示。示例性的REV3LmRNA序列由NCBI参考序列NM_002912表示。REV3L多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_002903表示。

[0421] 如本文所用,“MED23”是指编码MED23 mRNA或多肽的基因。MED23基因编码MED23样DNA指导的聚合酶ζ催化亚基蛋白。MED23也称为ARC130、CRSP130、CRSP133、CRSP3、DRIP130、MRT18、SUR-2和SUR2。在一些实施例中,MED23基因是人MED23基因。示例性的MED23基因由NCBI基因ID编号9439表示。示例性的MED23mRNA序列由NCBI参考序列NM_004830表示。MED23多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004821表示。

[0422] 如本文所用,“SLC30A8”是指编码SLC30A8 mRNA或多肽的基因。SLC30A8基因编码溶质载体家族30成员8蛋白。SLC30A8也称为ZNT8和ZnT-8。在一些实施例中,SLC30A8基因是人SLC30A8基因。示例性的SLC30A8基因由NCBI基因ID编号169026表示。示例性的SLC30A8mRNA序列由NCBI参考序列NM_001172811表示。SLC30A8多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_001166282表示。

[0423] 如本文所用,“SLC38A11”是指编码SLC38A11 mRNA或多肽的基因。SLC38A11基因编码溶质载体家族38成员11蛋白。SLC38A11也称为AVT2。在一些实施例中,SLC38A11基因是人SLC38A11基因。示例性的SLC38A11基因由NCBI基因ID编号151258表示。示例性的SLC38A11 mRNA序列由NCBI参考序列NM_173512表示。SLC38A11多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_775783表示。

[0424] 如本文所用,“TLN1”是指编码TLN1 mRNA或多肽的基因。TLN1基因编码talin 1蛋白。TLN1也称为ILWEQ、TLN和talin-1。在一些实施例中,TLN1基因是人TLN1基因。示例性的TLN1基因由NCBI基因ID编号7094表示。示例性的TLN1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_006289表示。TLN1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_006280表示。

[0425] 如本文所用,“SLC26A2”是指编码SLC26A2 mRNA或多肽的基因。SLC26A2基因编码溶质载体家族26成员2蛋白。SLC26A2也称为D5S1708、DTD、DTDST、EDM4、MST153和MSTP157。在一些实施例中,SLC26A2基因是人SLC26A2基因。示例性的SLC26A2基因由NCBI基因ID编号1836表示。示例性的SLC26A2 mRNA序列由NCBI参考序列NM_000112表示。SLC26A2多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_000103表示。

[0426] 如本文所用,“SYNGR1”是指编码SYNGR1 mRNA或多肽的基因。SYNGR1基因编码突触蛋白1蛋白。在一些实施例中,SYNGR1基因是人SYNGR1基因。示例性的SYNGR1基因由NCBI基因ID编号9145表示。示例性的SYNGR1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_004711表示。SYNGR1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004702表示。

[0427] 如本文所用,“EZR”是指编码EZR mRNA或多肽的基因。EZR基因编码突触蛋白1蛋白。EZR也称为CVIL、CVL、HEL-S-105和VIL2。在一些实施例中,EZR基因是人EZR基因。示例性的EZR基因由NCBI基因ID编号7430表示。示例性的EZR mRNA序列由NCBI参考序列NM_003379表示。EZR多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003370表示。

[0428] 如本文所用,“GOPC”是指编码GOPC mRNA或多肽的基因。GOPC基因编码高尔基体相关PDZ和含有卷曲螺旋基序的蛋白。GOPC也称为CAL、FIG、GOPC1、PIST和dJ94G16.2。在一些实施例中,GOPC基因是人GOPC基因。示例性的GOPC基因由NCBI基因ID编号57120表示。示例性的GOPC mRNA序列由NCBI参考序列NM_020399表示。GOPC多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_065132表示。

[0429] 如本文所用,“MYO5C”是指编码MYO5C mRNA或多肽的基因。MYO5C基因编码肌球蛋白VC蛋白。在一些实施例中,MYO5C基因是人MYO5C基因。示例性的MYO5C基因由NCBI基因ID编号55930表示。示例性的MYO5C mRNA序列由NCBI参考序列NM_018728、MYO5C多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_061198表示。

[0430] 如本文所用,“TPD52L1”是指编码TPD52L1 mRNA或多肽的基因。TPD52L1基因编码TPD52样1蛋白。TPD52L1也称为D53和TPD53。在一些实施例中,TPD52L1基因是人TPD52L1基因。示例性的TPD52L1基因由NCBI基因ID编号7164表示。示例性的TPD52L1 mRNA序列由NCBI参考序列NM_003287表示。TPD52L1多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_003278表示。

[0431] 如本文所用,“TRPC6”是指编码TRPC6 mRNA或多肽的基因。TRPC6基因编码瞬时受体电位阳离子通道亚家族C成员6蛋白。TRPC6也称为FSGS2和TRP6。在一些实施例中,TRPC6基因是人TRPC6基因。示例性的TRPC6基因由NCBI基因ID编号7225表示。示例性的TRPC6 mRNA序列由NCBI参考序列NM_004621表示。TRPC6多肽的示例性氨基酸序列由NCBI参考序列NP_004612表示。

[0432] 下表1和表2提供了示例性ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET和ROS1融合核酸分子。

[0433] 表1:示例性ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET和ROS1融合核酸分子。

[0434]

ALK 融合核酸分子	5'基因	3'基因
ALK - AGAP1	AGAP1	ALK
ALK - ARHGEF7	ARHGEF7	ALK
ALK - BRE	BRE	ALK
ALK - EPS8	EPS8	ALK
ALK - GPR113	GPR113	ALK
ALK - HDAC9	HDAC9	ALK
ALK - MIPOL1	MIPOL1	ALK
ALK - PELI1	PELI1	ALK
ALK - SLC39A10	SLC39A10	ALK
ALK - VKORC1L1	VKORC1L1	ALK
ALK - SORBS1	ALK	SORBS1
ALK - SPINK5	ALK	SPINK5
BRAF 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
BRAF - CCDC88C	CCDC88C	BRAF
BRAF - COBLL1	COBLL1	BRAF

[0435]

BRAF - CREB3L2	CREB3L2	BRAF
BRAF - DLC1	DLC1	BRAF
BRAF - GOLGA3	GOLGA3	BRAF
BRAF - MSI2	MSI2	BRAF
BRAF - TNS3	TNS3	BRAF
BRAF - DOCK4	BRAF	DOCK4
BRAF - RAD51	BRAF	RAD51
EGFR 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
EGFR - ABCB1	ABCB1	EGFR
EGFR - PDE7A	PDE7A	EGFR
EGFR - EZH2	EGFR	EZH2
EGFR - FLJ45974	EGFR	FLJ45974
EGFR - ZNF479	EGFR	ZNF479
ERBB2 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
ERBB2 - FBXL20	FBXL20	ERBB2
ERBB2 - GRB7	GRB7	ERBB2
ERBB2 - MSI2	MSI2	ERBB2
ERBB2 - RANBP10	RANBP10	ERBB2
ERBB2 - SEC14L1	SEC14L1	ERBB2
ERBB2 - WIPF2	WIPF2	ERBB2
ERBB2 - GRB7	ERBB2	GRB7
ERBB2 - PRKCA	ERBB2	PRKCA
FGFR1 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
FGFR1 - ADAM32	FGFR1	ADAM32
FGFR1 - SLC12A8	FGFR1	SLC12A8
FGFR2 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
FGFR2 - AARSD1	FGFR2	AARSD1
FGFR2 - ARMS2	FGFR2	ARMS2
FGFR2 - ATF7	FGFR2	ATF7
FGFR2 - BAIAP2L1	FGFR2	BAIAP2L1
FGFR2 - CCAR1	FGFR2	CCAR1
FGFR2 - CCSER2	FGFR2	CCSER2
FGFR2 - CGNL1	FGFR2	CGNL1
FGFR2 - EBF1	FGFR2	EBF1
FGFR2 - FANK1	FGFR2	FANK1
FGFR2 - FOXP1	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - CAMK2G	CAMK2G	FGFR2
FGFR2 - FLJ40288	FLJ40288	FGFR2
FGFR2 - GUCY2D	GUCY2D	FGFR2
FGFR2 - IQGAP2	IQGAP2	FGFR2
FGFR2 - PAWR	PAWR	FGFR2
FGFR2 - FLNB	FGFR2	FLNB

[0436]

FGFR2 - FOXP1	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - IKZF2	FGFR2	IKZF2
FGFR2 - KHDRBS1	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2 - MYOZ1	FGFR2	MYOZ1
FGFR2 - PCDH15	FGFR2	PCDH15
FGFR2 - PRKAR1A	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2 - PRRC2A	FGFR2	PRRC2A
FGFR2 - RABGAP1	FGFR2	RABGAP1
FGFR2 - SCIN	FGFR2	SCIN
FGFR2 - STAU1	FGFR2	STAU1
FGFR2 - STK4	FGFR2	STK4
FGFR2 - TIFA	FGFR2	TIFA
FGFR2 - TLK1	FGFR2	TLK1
FGFR2 - TRIM54	FGFR2	TRIM54
FGFR3 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
FGFR3 - CCT5	FGFR3	CCT5
FGFR3 - CNOT4	FGFR3	CNOT4
FGFR3 - TNIP2	FGFR3	TNIP2
MET 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
MET - LDHA	MET	LDHA
MET - CNTNAP2	CNTNAP2	MET
MET - HBP1	HBP1	MET
MET - SNRNP70	SNRNP70	MET
RAF1 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
RAF1 - POC1A	POC1A	RAF1
RAF1 - SYN2	SYN2	RAF1
RAF1 - ZFYVE20	ZFYVE20	RAF1
RET 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
RET - ADCY1	RET	ADCY1
RET - BAIAP2L1	BAIAP2L1	RET
RET - NPY4R	RET	NPY4R
RET - PAWR	RET	PAWR
RET - ALOX5	ALOX5	RET
RET - ARID5B	ARID5B	RET
RET - DHX32	DHX32	RET
RET - PDE5A	PDE5A	RET
RET - ZNF365	ZNF365	RET
ROS1 融合核酸分子	**5'基因**	**3'基因**
ROS1 - ABR	ROS1	ABR
ROS1 - ASCC3	ROS1	ASCC3
ROS1 - ELOVL4	ROS1	ELOVL4
ROS1 - QKI	ROS1	QKI
ROS1 - REV3L	ROS1	REV3L

[0437]

ROS1 - MED23	MED23	ROS1
ROS1 - SLC30A8	SLC30A8	ROS1
ROS1 - SLC38A11	SLC38A11	ROS1
ROS1 - TLN1	TLN1	ROS1
ROS1 - SLC26A2	ROS1	SLC26A2
ROS1 - SYNGR1	ROS1	SYNGR1
ROS1 - TRPC6	ROS1	TRPC6

[0438] 表2:在所示癌症中鉴定出的示例性ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET和ROS1融合核酸分子。

[0439]

ALK 融合核酸分子	癌症	5'基因	3'基因
ALK - GCC2	肺鳞状细胞癌 (SCC)	GCC2	ALK
ALK - HIP1	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	HIP1	ALK
ALK - KANK1	(NOS) 胰腺	KANK1	ALK
ALK - KLC1	原发灶不明腺癌	KLC1	ALK
ALK - PPFIBP1	(NOS) 原发灶不明	PPFIBP1	ALK
ALK - PLEKHA7	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	PLEKHA7	ALK
ALK - TFG	(NOS) 乳腺癌	TFG	ALK
ALK - TPM3	胰腺导管腺癌	TPM3	ALK
BRAF 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
BRAF - AKAP9	结肠腺癌 (CRC)	AKAP9	BRAF
BRAF - ARMC10	食管腺癌	ARMC10	BRAF
BRAF - DENND2A	结肠腺癌 (CRC)	DENND2A	BRAF
BRAF - JHDM1D	前列腺腺泡性腺癌	JHDM1D	BRAF
BRAF - KIAA1549	前列腺腺泡性腺癌	KIAA1549	BRAF
BRAF - MKRN1	直肠腺癌 (CRC)	MKRN1	BRAF
BRAF - NRF1	结肠腺癌 (CRC)	NRF1	BRAF
BRAF - SLC45A3	前列腺腺泡性腺癌	SLC45A3	BRAF
BRAF - SND1	前列腺腺泡性腺癌	SND1	BRAF
	前列腺导管腺癌		
	结肠腺癌 (CRC)		
BRAF - TRIM24	直肠腺癌 (CRC)	BRAF	TRIM24

[0440]

BRAF - ZC3HAV1	结肠腺癌 (CRC)	ZC3HAV1	BRAF
BRAF - ZNF277	肺腺癌	ZNF277	BRAF
ERBB2 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
ERBB2 - PPP1R1B	结肠腺癌 (CRC)	ERBB2	PPP1R1B
FGFR1 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR1 - ADAM18	宫颈鳞状细胞癌 (SCC)	ADAM18	FGFR1
FGFR1 - BAG4	(NOS) 乳腺	BAG4	FGFR1
FGFR1 - TACC1	乳腺浸润性小叶癌 (ILC)	FGFR1	TACC1
FGFR2 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR2 - APIP	肺大细胞癌	FGFR2	APIP
FGFR2 - ATE1	(NOS) 胃腺癌	FGFR2	ATE1
FGFR2 - BICC1	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	FGFR2	BICC1
	胰胆管癌		
	肺腺癌		
FGFR2 - TFEC	(NOS) 前列腺	TFEC	FGFR2
FGFR2 - GRB2	肝内胆管癌	FGFR2	GRB2
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)		
FGFR2 - KIAA1217	胆囊腺癌	FGFR2	KIAA1217
FGFR2 - KIAA1598	肺腺癌	FGFR2	KIAA1598
FGFR2 - MACF1	胰胆管癌	FGFR2	MACF1
FGFR2 - MYH9	原发灶不明腺癌	FGFR2	MYH9
FGFR2 - NRAP	肺鳞状细胞癌 (SCC)	FGFR2	NRAP
FGFR2 - RBM20	(NOS) 乳腺癌	FGFR2	RBM20
FGFR2 - SPICE1	肝内胆管癌	FGFR2	SPICE1
FGFR2 - TACC2	胰胆管癌	FGFR2	TACC2
	原发灶不明腺癌		
	肺小细胞未分化癌		
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)		
FGFR2 - VTI1A	(NOS) 胃腺癌	FGFR2	VTI1A
FGFR2 - WAC	肺腺癌	FGFR2	WAC
FGFR2 - WARS	肝内胆管癌	FGFR2	WARS
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)		
FGFR2 - ZMYM4	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	FGFR2	ZMYM4

[0441]

FGFR3 融合核酸分子	癌症	5'基因	3'基因
FGFR3 - ADD1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	FGFR3	ADD1
FGFR3 - IGH	(NOS) 胰腺	FGFR3	IGH
FGFR3 - TACC3	小肠腺癌	FGFR3	TACC3
	前列腺腺泡性腺癌		
	结肠腺癌 (CRC)		
	原发灶不明鳞状细胞癌 (SCC)		
	乳腺浸润性小叶癌 (ILC)		
	眼内黑色素瘤		
	膀胱腺癌		
	肺小细胞未分化癌		
	(NOS) 肾		
FGFR3 - WHSC1	前列腺腺泡性腺癌	FGFR3	WHSC1
MET 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
MET - CAPZA2	结肠腺癌 (CRC)	MET	CAPZA2
MET - ST7	结肠腺癌 (CRC)	ST7	MET
	皮肤黑色素瘤		
NTRK1 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
NTRK1 - MEF2D	(NOS) 前列腺	NTRK1	MEF2D
RAF1 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
RAF1 - TRAK1	结肠腺癌 (CRC)	RAF1	TRAK1
RET 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
RET - CSGALNACT2	食管鳞状细胞癌 (SCC)	RET	CSGALNACT2
RET - GPHN	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	RET	GPHN
RET - NCOA4	膀胱尿路上皮（移行细胞）癌	NCOA4	RET
	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)		
RET - RASGEF1A	结肠腺癌 (CRC)	RET	RASGEF1A
RET - CCDC6	结肠腺癌 (CRC)	CCDC6	RET
	直肠腺癌 (CRC)		
RET - ERC1	(NOS) 软组织肉瘤	ERC1	RET
RET - KIAA1217	结肠腺癌 (CRC)	KIAA1217	RET
	食管腺癌		
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)		
RET - KIF5B	(NOS) 乳腺	KIF5B	RET

[0442]

	肺鳞状细胞癌 (SCC)		
	原发灶不明腺癌		
RET - TRIM24	肺腺癌	TRIM24	RET
RET - VCL	肺腺癌	VCL	RET
ROS1 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
ROS1 - EZR	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	EZR	ROS1
ROS1 - GOPC	阑尾腺癌	GOPC	ROS1
	肝细胞癌 (HCC)		
	直肠腺癌 (CRC)		
	原发灶不明神经内分泌肿瘤		
ROS1 - MYO5C	肺腺癌	MYO5C	ROS1
ROS1 - TPD52L1	前列腺腺泡性腺癌	ROS1	TPD52L1
SCC: 宫颈鳞状细胞癌; CUP: 原发灶不明上皮癌; NOS: 非特指型; NSCLC: 非小细胞肺癌; CRC: 结直肠癌; ILC: 浸润性小叶乳腺癌; IDC: 浸润性导管癌; HCC: 肝细胞癌			

[0443] 在一些方面,本文提供了包含ALK的至少一部分和另一个基因的至少一部分的ALK融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是AGAP1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29446320和/或chr2:236984410内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是ARHGEF7-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448192和/或chr13:111796690内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是BRE-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448094-29448239和/或chr2:28431656-28431790内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是EPS8-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448033和/或chr12:15811779内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是GPR113-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448344和/或chr2:26546664内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是HDAC9-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29420593和/或chr7:18908783内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是MIPOL1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29446669和/或chr14:37906366内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是PELI1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448116和/或chr2:64360629内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是SLC39A10-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448047和/或chr2:196583393内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是VKORC1L1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29447360-29447477和/或chr7:65386539-65386741内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是ALK-SORBS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29447840和/或chr10:97287128内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是ALK-SPINK5融合

核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448698和/或chr5:147513014内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是GCC2-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29447157和/或chr2:109110640内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是HIP1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29447938-29448138和/或chr7:75171619-75171750内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是KANK1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29449486-29449674和/或chr9:723093-723285内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是KLC1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448020-29448230和/或chr14:104141458-104141626内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是PPFIBP1-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29447358-29447625和/或chr12:27813429-27813685内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是PLEKHA7-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448437-29448765和/或chr11:16803216-16803516内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是TFG-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29449097和/或chr3:100450538内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是TPM3-ALK融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr2:29448196和/或chr1:154135477内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ALK融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的ALK融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0444] 在一些方面,本文提供了包含BRAF的至少一部分和另一个基因的至少一部分的BRAF融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是CCDC88C-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140489237和/或chr14:91742455内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是COBLL1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140489195和/或chr2:165542493内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是CREB3L2-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140482515和/或chr7:137655487内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是DLC1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140434573和/或chr8:13242758内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是GOLGA3-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140494157和/或chr12:133360988内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是MSI2-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140484314和/或chr17:55727394内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是TNS3-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140483070和/或chr7:47407649内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是BRAF-DOCK4融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140482165和/或chr7:111379645内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是BRAF-RAD51融

合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr15:41023127和/或chr7:140501694内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是AKAP9-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140493457和/或chr7:91701220内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是ARMC10-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140481643和/或chr7:102730767内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是DENND2A-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140487304和/或chr7:140243015内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是JHDM1D-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140488072和/或chr7:139800753内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是KIAA1549-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140485311和/或chr7:138564061内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是MKRN1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140481605和/或chr7:140157871内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是NRF1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140485113和/或chr7:129373037内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是SLC45A3-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140499628和/或chr1:205639559内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是SND1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140487680和/或chr7:127715943内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是SND1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140491295和/或chr7:127399380内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是SND1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140481458-140481757和/或chr7:127356978-127357015内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是BRAF-TRIM24融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140490521和/或chr7:138224175内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是ZC3HAV1-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140485942和/或chr7:138765898内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是ZNF277-BRAF融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:140481495和/或chr7:111929341内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的BRAF融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的BRAF融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0445] 在一些方面,本文提供了包含EGFR的至少一部分和另一个基因的至少一部分的EGFR融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的EGFR融合核酸分子是ABCB1-EGFR融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:55269027和/或chr7:87226070内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的EGFR融合核酸分子是PDE7A-EGFR融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:55222346和/或chr8:66656455内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的EGFR融合核酸分子是EGFR-EZH2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:55268176和/或chr7:148565978内的断点,或

由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的EGFR融合核酸分子是EGFR-FLJ45974融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:55268138和/或chr7:53830747内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的EGFR融合核酸分子是EGFR-ZNF479融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:55269394和/或chr7:57202770内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的EGFR融合核酸分子是表3或5中所列的EGFR融合核酸分子,其包含表3或5中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0446] 在一些方面,本文提供了包含ERBB2的至少一部分和另一基因的至少一部分的ERBB2融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是FBXL20-ERBB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37876145-37876247和/或chr17:37472082-37472213内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是GRB7-ERBB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37881861-37882182和/或chr17:37896410-37896567内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是MSI2-ERBB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37872528和/或chr17:55725868内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是RANBP10-ERBB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37865475和/或chr16:67790631内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是SEC14L1-ERBB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37879770和/或chr17:75181466内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是WIPF2-ERBB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37881750和/或chr17:38419094内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是ERBB2-GRB7融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37881373-37881485和/或chr17:37902966-37903081内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是ERBB2-PRKCA融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37872883和/或chr17:64588788内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是ERBB2-PPP1R1B融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr17:37883936和/或chr17:37789550内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ERBB2融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的ERBB2融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0447] 在一些方面,本文提供了包含FGFR1的至少一部分和另一基因的至少一部分的FGFR1融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的FGFR1融合核酸分子是FGFR1-ADAM32融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr8:38271185和/或chr8:39031195内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR1融合核酸分子是FGFR1-SLC12A8融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr8:38285341和/或chr3:124897236内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR1融合核酸分子是ADAM18-FGFR1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr8:38271241和/或chr8:39537661内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR1融合核酸分子是BAG4-FGFR1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr8:38272085-38272258

和/或chr8:38036460-38036578内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR1融合核酸分子是FGFR1-TACC1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr8:38273440和/或chr8:38622825内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR1融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的FGFR1融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0448] 在一些方面,本文提供了包含FGFR2的至少一部分和另一基因的至少一部分的FGFR2融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-AARSD1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240088和/或chr17:41114482内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-ARMS2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240028和/或chr10:124215085内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-ATF7融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241999和/或chr12:53951727内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-BAIAP2L1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123243016-123243349和/或chr7:98025564-98025703内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-CCAR1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240191和/或chr10:70499696内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-CCSER2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241043和/或chr10:86165140内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-CGNL1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242868和/或chr15:57824138内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-EBF1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239923-123240116和/或chr5:158518930-158519130内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-FANK1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241189和/或chr10:127587833内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-FOXP1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr3:71189036-71189121和/或chr10:123242151-123242274内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是CAMK2G-FGFR2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241878-123241987和/或chr10:75603526-75603626内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FLJ40288-FGFR2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242192和/或chr7:132389880内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是GUCY2D-FGFR2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242050-123242262和/或chr17:7910782-7911004内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是IQGAP2-FGFR2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241258和/或chr5:75977315内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是PAWR-FGFR2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241205和/或chr12:80080770内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的

FGFR2融合核酸分子是FGFR2-FLNB融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242707-123242915和/或chr3:58121075-58121276内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-FLNB融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240801和/或chr3:58143720内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-FOXP1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242151-123242274和/或chr3:71189036-71189121内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-IKZF2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241884和/或chr2:214016023内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-KHDRBS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242626和/或chr1:32497117内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-MYOZ1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242901和/或chr10:75400338内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-PCDH15融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123257992-123258171和/或chr10:55668437-55668600内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-PRKAR1A融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240937和/或chr17:66496703内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-PRRC2A融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242694和/或chr6:31595369内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-RABGAP1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241892和/或chr9:125850348内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-SCIN融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239291和/或chr7:12640299内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-STAU1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240764和/或chr20:47762803内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-STK4融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239784和/或chr20:43702262内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-TIFA融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242222和/或chr4:113200693内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-TLK1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239464和/或chr2:171931100内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-TRIM54融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240717和/或chr2:27516917内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-APIP融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240839和/或chr11:34921475内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-ATE1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241676和/或chr10:123551234内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-BICC1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241383和/或chr10:60410103内的

断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-BICC1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241708和/或chr10:60428801内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-BICC1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239702和/或chr10:60429695内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是TFEC-FGFR2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240329和/或chr7:115606014内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-GRB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241875和/或chr17:73384322内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-GRB2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242159和/或chr17:73365008内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-KIAA1217融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241180和/或chr10:24605241内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-KIAA1598融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242758-123242929和/或chr10:118708900-118709045内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-MACF1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241285和/或chr1:39918104内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-MYH9融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123240474-123240649和/或chr22:36695796-36695923内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-NRAP融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241635和/或chr10:115380780内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-RBM20融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241293和/或chr10:112580773内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-SPICE1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239840-123239995和/或chr3:113207848-113207958内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-TACC2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239675-123239796和/或chr10:123988441-123988546内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-TACC2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241654-123241788和/或chr10:123989561-123989655内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-TACC2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239631和/或chr10:123988734内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-TACC2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241742和/或chr10:123987953内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-VTI1A融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239845和/或chr10:114543839内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-WAC融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242151-123242331和/或chr10:28905673-28905852内的断点,或由该

断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-WARS融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123239968和/或chr14:100834590内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-WARS融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123242027-123242147和/或chr14:100829090-100829181内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是FGFR2-ZMYM4融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:123241846和/或chr1:35851725内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR2融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的FGFR2融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0449] 在一些方面,本文提供了包含FGFR3的至少一部分和另一基因的至少一部分的FGFR3融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-ADD1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808801和/或chr4:2882826内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-CCT5融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808575-1808796和/或chr5:10252744-10252900内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-CNOT4融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1805827-1805962和/或chr7:135079969-135080300内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TNIP2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808845和/或chr4:2754775内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-IGH融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808551和/或chr14:106005444内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808563-1808711和/或chr4:1730156-1730288内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808845和/或chr4:1739165内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808751和/或chr4:1739667内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808710和/或chr4:1740755内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808729和/或chr4:1739043内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808705和/或chr4:1739261内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808678和/或chr4:1738998内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808911和/或chr4:1739886内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-TACC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808671和/或chr4:1741144内的断点,或由该断点产生。在一些实施例

中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是FGFR3-WHSC1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr4:1808442-1808709和/或chr4:1949176-1949445内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的FGFR3融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的FGFR3融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0450] 在一些方面,本文提供了包含MET的至少一部分和另一个基因的至少一部分的MET融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是MET-LDHA融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:116411832-116411915和/或chr11:18429175-18429254内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是CNTNAP2-MET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:116398519和/或chr7:145963989内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是HBP1-MET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:116339469-116339610和/或chr7:106814702-106814833内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是SNRNP70-MET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:116412044-116412245和/或chr19:49598459-49598574内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是MET-CAPZA2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:116435955和/或chr7:116506109内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是ST7-MET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:116399431和/或chr7:116726687内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是ST7-MET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr7:116399373和/或chr7:116803090内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的MET融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的MET融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0451] 在一些方面,本文提供了包含NTRK1的至少一部分和另一基因的至少一部分的NTRK1融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的NTRK1融合核酸分子是NTRK1-MEF2D融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr1:156843853和/或chr1:156441602内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的NTRK1融合核酸分子是表6中所列的NTRK1融合核酸分子,其包含表6中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0452] 在一些方面,本文提供了包含RAF1的至少一部分和另一基因的至少一部分的RAF1融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的RAF1融合核酸分子是POC1A-RAF1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr3:12642793和/或chr3:52175928内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RAF1融合核酸分子是SYN2-RAF1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr3:12645756和/或chr3:12210717内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RAF1融合核酸分子是ZFYVE20-RAF1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr3:12641467和/或chr3:15112103内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RAF1融合核酸分子是RAF1-TRAK1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr3:12645483和/或chr3:42231967内的断点,或由该断

点产生。在一些实施例中,本文提供的RAF1融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的RAF1融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0453] 在一些方面,本文提供了包含RET的至少一部分和另一个基因的至少一部分的RET融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是RET-ADCY1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610900-43611038和/或chr7:45724501-45724758内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是BAIAP2L1-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610040-43610258和/或chr7:97943769-97943957内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是RET-NPY4R融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611694和/或chr10:47084409内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是RET-PAWR融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610049-43610142和/或chr12:80001152-80001299内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是ALOX5-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610115和/或chr10:45884309内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是ARID5B-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610699和/或chr10:63843922内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是DHX32-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610814-43610918和/或chr10:127554102-127554221内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是PDE5A-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611716和/或chr4:120458646内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是ZNF365-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610404和/或chr10:64337727内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是RET-CSGALNACT2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43609615-43609862和/或chr10:43651937-43652250内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是RET-GPHN融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611481和/或chr14:67585496内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是NCOA4-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611605-43611729和/或chr10:51586055-51586121内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是NCOA4-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611515和/或chr10:51588839内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是RET-RASGEF1A融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43597874和/或chr10:43705242内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是KIAA1217-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610121和/或chr10:24816841内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是CCDC6-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610721和/或chr10:61653627内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是CCDC6-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标

chr10:43610931和/或chr10:61639079内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是ERC1-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610879和/或chr12:1346557内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是KIAA1217-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610513-43610815和/或chr10:24813557-24813833内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是KIAA1217-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611407和/或chr10:24816256内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是KIF5B-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43610514-43610659和/或chr10:32313549-32313707内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是KIF5B-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43609418和/或chr10:32304634内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是KIF5B-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611132-43611473和/或chr10:32312409-32312729内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是TRIM24-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611376-43611543和/或chr7:138250812-138251052内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是VCL-RET融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr10:43611112-43611316和/或chr10:75861515-75861716内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的RET融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的RET融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0454] 在一些方面,本文提供了包含ROS1的至少一部分和另一基因的至少一部分的ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-ABR融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117650357-117650571和/或chr17:939714-939902内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-ASCC3融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117648934和/或chr6:101139960内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-ELOVL4融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117647991和/或chr6:80634367内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-QKI融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117646322和/或chr6:163894840内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-REV3L融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117647122和/或chr6:111770010内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是MED23-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117644495和/或chr6:131914175内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是SLC30A8-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117645825和/或chr8:118126691内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是SLC38A11-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117644675和/或chr2:165777489内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是TLN1-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117642549

和/或chr9:35698416内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-SLC26A2融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117646090和/或chr5:149340716内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-SYNGR1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117649561和/或chr22:39776088内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-TRPC6融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117647981和/或chr11:101444124内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是EZR-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117645920-117646133和/或chr6:159191019-159191124内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是GOPC-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117643144和/或chr6:117886533内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是GOPC-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117643807和/或chr6:117885081内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是GOPC-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117641972和/或chr6:117894977内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是GOPC-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117645121和/或chr6:117885917内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是MYO5C-ROS1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117642709-117642959和/或chr15:52512166-52512328内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是ROS1-TPD52L1融合核酸分子,其在5'到3'方向上包含染色体坐标chr6:117647493和/或chr6:125568358内的断点,或由该断点产生。在一些实施例中,本文提供的ROS1融合核酸分子是表3、5或6中任一项中所列的ROS1融合核酸分子,其包含表3、5或6中任一项中所列的对应染色体坐标内的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0455] 表3:示例性ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET和ROS1融合核酸分子以及对应的断点。

[0456]

ALK 融合核酸分子	断点 1	断点 2	5'基因	3'基因
ALK - AGAP1	chr2:29446320	chr2:236984410	AGAP1	ALK
ALK - ARHGEF7	chr2:29448192	chr13:111796690	ARHGEF7	ALK
ALK - BRE	chr2:29448094-29448239	chr2:28431656-28431790	BRE	ALK
ALK - EPS8	chr2:29448033	chr12:15811779	EPS8	ALK
ALK - GPR113	chr2:29448344	chr2:26546664	GPR113	ALK
ALK - HDAC9	chr2:29420593	chr7:18908783	HDAC9	ALK
ALK - MIPOL1	chr2:29446669	chr14:37906366	MIPOL1	ALK
ALK - PELI1	chr2:29448116	chr2:64360629	PELI1	ALK
ALK - SLC39A10	chr2:29448047	chr2:196583393	SLC39A10	ALK
ALK - VKORC1L1	chr2:29447360-29447477	chr7:65386539-65386741	VKORC1L1	ALK
ALK - SORBS1	chr2:29447840	chr10:97287128	ALK	SORBS1
ALK - SPINK5	chr2:29448698	chr5:147513014	ALK	SPINK5
BRAF 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
BRAF - CCDC88C	chr7:140489237	chr14:91742455	CCDC88C	BRAF
BRAF - COBLL1	chr7:140489195	chr2:165542493	COBLL1	BRAF
BRAF - CREB3L2	chr7:140482515	chr7:137655487	CREB3L2	BRAF
BRAF - DLC1	chr7:140434573	chr8:13242758	DLC1	BRAF
BRAF - GOLGA3	chr7:140494157	chr12:133360988	GOLGA3	BRAF
BRAF - MSI2	chr7:140484314	chr17:55727394	MSI2	BRAF

[0457]

BRAF - TNS3	chr7:140483070	chr7:47407649	TNS3	BRAF
BRAF - DOCK4	chr7:140482165	chr7:111379645	BRAF	DOCK4
BRAF - RAD51	chr15:41023127	chr7:140501694	BRAF	RAD51
EGFR 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
EGFR - ABCB1	chr7:55269027	chr7:87226070	ABCB1	EGFR
EGFR - PDE7A	chr7:55222346	chr8:66656455	PDE7A	EGFR
EGFR - EZH2	chr7:55268176	chr7:148565978	EGFR	EZH2
EGFR - FLJ45974	chr7:55268138	chr7:53830747	EGFR	FLJ45974
EGFR - ZNF479	chr7:55269394	chr7:57202770	EGFR	ZNF479
ERBB2 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
ERBB2 - FBXL20	chr17:37876145-37876247	chr17:37472082-37472213	FBXL20	ERBB2
ERBB2 - GRB7	chr17:37881861-37882182	chr17:37896410-37896567	GRB7	ERBB2
ERBB2 - MSI2	chr17:37872528	chr17:55725868	MSI2	ERBB2
ERBB2 - RANBP10	chr17:37865475	chr16:67790631	RANBP10	ERBB2
ERBB2 - SEC14L1	chr17:37879770	chr17:75181466	SEC14L1	ERBB2
ERBB2 - WIPF2	chr17:37881750	chr17:38419094	WIPF2	ERBB2
ERBB2 - GRB7	chr17:37881373-37881485	chr17:37902966-37903081	ERBB2	GRB7
ERBB2 - PRKCA	chr17:37872883	chr17:64588788	ERBB2	PRKCA
FGFR1 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR1 - ADAM32	chr8:38271185	chr8:39031195	FGFR1	ADAM32
FGFR1 - SLC12A8	chr8:38285341	chr3:124897236	FGFR1	SLC12A8
FGFR2 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR2 - AARSD1	chr10:123240088	chr17:41114482	FGFR2	AARSD1

[0458]

FGFR2 - ARMS2	chr10:123240028	chr10:124215085	FGFR2	ARMS2
FGFR2 - ATF7	chr10:123241999	chr12:53951727	FGFR2	ATF7
FGFR2 - BAIAP2L1	chr10:123243016-123243349	chr7:98025564-98025703	FGFR2	BAIAP2L1
FGFR2 - CCAR1	chr10:123240191	chr10:70499696	FGFR2	CCAR1
FGFR2 - CCSER2	chr10:123241043	chr10:86165140	FGFR2	CCSER2
FGFR2 - CGNL1	chr10:123242868	chr15:57824138	FGFR2	CGNL1
FGFR2 - EBF1	chr10:123239923-123240116	chr5:158518930-158519130	FGFR2	EBF1
FGFR2 - FANK1	chr10:123241189	chr10:127587833	FGFR2	FANK1
FGFR2 - FOXP1	chr3:71189036-71189121	chr10:123242151-123242274	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - CAMK2G	chr10:123241878-123241987	chr10:75603526-75603626	CAMK2G	FGFR2
FGFR2 - FLJ40288	chr10:123242192	chr7:132389880	FLJ40288	FGFR2
FGFR2 - GUCY2D	chr10:123242050-123242262	chr17:7910782-7911004	GUCY2D	FGFR2
FGFR2 - IQGAP2	chr10:123241258	chr5:75977315	IQGAP2	FGFR2
FGFR2 - PAWR	chr10:123241205	chr12:80080770	PAWR	FGFR2
FGFR2 - FLNB	chr10:123242707-123242915	chr3:58121075-58121276	FGFR2	FLNB
	chr10:123240801	chr3:58143720		
FGFR2 - FOXP1	chr10:123242151-123242274	chr3:71189036-71189121	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - IKZF2	chr10:123241884	chr2:214016023	FGFR2	IKZF2
FGFR2 - KHDRBS1	chr10:123242626	chr1:32497117	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2 - MYOZ1	chr10:123242901	chr10:75400338	FGFR2	MYOZ1
FGFR2 - PCDH15	chr10:123257992-123258171	chr10:55668437-55668600	FGFR2	PCDH15
FGFR2 - PRKAR1A	chr10:123240937	chr17:66496703	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2 - PRRC2A	chr10:123242694	chr6:31595369	FGFR2	PRRC2A
FGFR2 - RABGAP1	chr10:123241892	chr9:125850348	FGFR2	RABGAP1

[0459]

FGFR2 - SCIN	chr10:123239291	chr7:12640299	FGFR2	SCIN
FGFR2 - STAU1	chr10:123240764	chr20:47762803	FGFR2	STAU1
FGFR2 - STK4	chr10:123239784	chr20:43702262	FGFR2	STK4
FGFR2 - TIFA	chr10:123242222	chr4:113200693	FGFR2	TIFA
FGFR2 - TLK1	chr10:123239464	chr2:171931100	FGFR2	TLK1
FGFR2 - TRIM54	chr10:123240717	chr2:27516917	FGFR2	TRIM54
FGFR3 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR3 - CCT5	chr4:1808575-1808796	chr5:10252744-10252900	FGFR3	CCT5
FGFR3 - CNOT4	chr4:1805827-1805962	chr7:135079969-135080300	FGFR3	CNOT4
FGFR3 - TNIP2	chr4:1808845	chr4:2754775	FGFR3	TNIP2
MET 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
MET - LDHA	chr7:116411832-116411915	chr11:18429175-18429254	MET	LDHA
MET - CNTNAP2	chr7:116398519	chr7:145963989	CNTNAP2	MET
MET - HBP1	chr7:116339469-116339610	chr7:106814702-106814833	HBP1	MET
MET - SNRNP70	chr7:116412044-116412245	chr19:49598459-49598574	SNRNP70	MET
RAF1 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
RAF1 - POC1A	chr3:12642793	chr3:52175928	POC1A	RAF1
RAF1 - SYN2	chr3:12645756	chr3:12210717	SYN2	RAF1
RAF1 - ZFYVE20	chr3:12641467	chr3:15112103	ZFYVE20	RAF1
RET 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
RET - ADCY1	chr10:43610900-43611038	chr7:45724501-45724758	RET	ADCY1
RET - BAIAP2L1	chr10:43610040-43610258	chr7:97943769-97943957v	BAIAP2L1	RET
RET - NPY4R	chr10:43611694	chr10:47084409	RET	NPY4R

[0460]

RET - PAWR	chr10:43610049-43610142	chr12:80001152-80001299	RET	PAWR
RET - ALOX5	chr10:43610115	chr10:45884309	ALOX5	RET
RET - ARID5B	chr10:43610699	chr10:63843922	ARID5B	RET
RET - DHX32	chr10:43610814-43610918	chr10:127554102-127554221	DHX32	RET
RET - PDE5A	chr10:43611716	chr4:120458646	PDE5A	RET
RET - ZNF365	chr10:43610404	chr10:64337727	ZNF365	RET
ROS1 融合核酸分子	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
ROS1 - ABR	chr6:117650357-117650571	chr17:939714-939902	ROS1	ABR
ROS1 - ASCC3	chr6:117648934	chr6:101139960	ROS1	ASCC3
ROS1 - ELOVL4	chr6:117647991	chr6:80634367	ROS1	ELOVL4
ROS1 - QKI	chr6:117646322	chr6:163894840	ROS1	QKI
ROS1 - REV3L	chr6:117647122	chr6:111770010	ROS1	REV3L
ROS1 - MED23	chr6:117644495	chr6:131914175	MED23	ROS1
ROS1 - SLC30A8	chr6:117645825	chr8:118126691	SLC30A8	ROS1
ROS1 - SLC38A11	chr6:117644675	chr2:165777489	SLC38A11	ROS1
ROS1 - TLN1	chr6:117642549	chr9:35698416	TLN1	ROS1
ROS1 - SLC26A2	chr6:117646090	chr5:149340716	ROS1	SLC26A2
ROS1 - SYNGR1	chr6:117649561	chr22:39776088	ROS1	SYNGR1
ROS1 - TRPC6	chr6:117647981	chr11:101444124	ROS1	TRPC6

[0461] 表4:在所示癌症中鉴定出的示例性ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET和ROS1融合核酸分子。

[0462]

ALK 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
ALK - AGAP1	前列腺腺泡性腺癌	AGAP1	ALK
ALK - ARHGEF7	(NOS) 食管癌	ARHGEF7	ALK

[0463]

ALK - BRE	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	BRE	ALK
ALK - EPS8	肺腺癌	EPS8	ALK
ALK - GPR113	前列腺腺泡性腺癌	GPR113	ALK
ALK - HDAC9	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	HDAC9	ALK
ALK - MIPOL1	结肠腺癌 (CRC)	MIPOL1	ALK
ALK - PELI1	(NOS) 乳腺	PELI1	ALK
ALK - SLC39A10	(NOS) 乳腺	SLC39A10	ALK
ALK - VKORC1L1	(NOS) 肺	VKORC1L1	ALK
ALK - SORBS1	肺腺癌	ALK	SORBS1
ALK - SPINK5	(NOS) 前列腺	ALK	SPINK5
BRAF 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
BRAF - CCDC88C	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	CCDC88C	BRAF
BRAF - COBLL1	胰腺导管腺癌	COBLL1	BRAF
BRAF - CREB3L2	(NOS) 前列腺	CREB3L2	BRAF
BRAF - DLC1	结肠腺癌 (CRC)	DLC1	BRAF
BRAF - GOLGA3	结肠腺癌 (CRC)	GOLGA3	BRAF
BRAF - MSI2	(NOS) 乳腺	MSI2	BRAF
BRAF - TNS3	(NOS) 软组织肉瘤	TNS3	BRAF
BRAF - DOCK4	前列腺腺泡性腺癌	BRAF	DOCK4
BRAF - RAD51	前列腺腺泡性腺癌	BRAF	RAD51
EGFR 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
EGFR - ABCB1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	ABCB1	EGFR
EGFR - PDE7A	结肠腺癌 (CRC)	PDE7A	EGFR
EGFR - EZH2	肺腺癌	EGFR	EZH2
EGFR - FLJ45974	结肠腺癌 (CRC)	EGFR	FLJ45974
EGFR - ZNF479	肺腺癌	EGFR	ZNF479
ERBB2 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
ERBB2 - FBXL20	(NOS) 子宫内膜腺癌	FBXL20	ERBB2
ERBB2 - GRB7	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	GRB7	ERBB2
ERBB2 - MSI2	胃食管连接部腺癌	MSI2	ERBB2
ERBB2 - RANBP10	胰腺导管腺癌	RANBP10	ERBB2
ERBB2 - SEC14L1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	SEC14L1	ERBB2
ERBB2 - WIPF2	(NOS) 卵巢	WIPF2	ERBB2
ERBB2 - GRB7	(NOS) 乳腺	ERBB2	GRB7
ERBB2 - PRKCA	(NOS) 乳腺癌	ERBB2	PRKCA
FGFR1 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**

[0464]

FGFR1 - ADAM32	(NOS) 乳腺	FGFR1	ADAM32
FGFR1 - SLC12A8	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	FGFR1	SLC12A8
FGFR2 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR2 - AARSD1	肝内胆管癌	FGFR2	AARSD1
FGFR2 - ARMS2	(NOS) 胃腺癌	FGFR2	ARMS2
FGFR2 - ATF7	(NOS) 乳腺	FGFR2	ATF7
FGFR2 - BAIAP2L1	食管鳞状细胞癌 (SCC)	FGFR2	BAIAP2L1
FGFR2 - CCAR1	肝内胆管癌	FGFR2	CCAR1
FGFR2 - CCSER2	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	FGFR2	CCSER2
FGFR2 - CGNL1	肝内胆管癌	FGFR2	CGNL1
FGFR2 - EBF1	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	FGFR2	EBF1
FGFR2 - FANK1	(NOS) 胃腺癌	FGFR2	FANK1
FGFR2 - FOXP1	(NOS) 卵巢	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - CAMK2G	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	CAMK2G	FGFR2
FGFR2 - FLJ40288	胃食管连接部腺癌	FLJ40288	FGFR2
FGFR2 - GUCY2D	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	GUCY2D	FGFR2
FGFR2 - IQGAP2	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	IQGAP2	FGFR2
FGFR2 - PAWR	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP); 原发灶不明腺癌	PAWR	FGFR2
FGFR2 - FLNB	胰胆管癌	FGFR2	FLNB
	肝内胆管癌		
FGFR2 - FOXP1	(NOS) 卵巢	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - IKZF2	肝内胆管癌	FGFR2	IKZF2
FGFR2 - KHDRBS1	肝内胆管癌	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2 - MYOZ1	(NOS) 卵巢	FGFR2	MYOZ1
FGFR2 - PCDH15	(NOS) 前列腺	FGFR2	PCDH15
FGFR2 - PRKAR1A	肝内胆管癌	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2 - PRRC2A	(NOS) 乳腺癌	FGFR2	PRRC2A
FGFR2 - RABGAP1	原发灶不明腺癌	FGFR2	RABGAP1
FGFR2 - SCIN	(NOS) 乳腺	FGFR2	SCIN
FGFR2 - STAU1	肝内胆管癌	FGFR2	STAU1
FGFR2 - STK4	结肠腺癌 (CRC)	FGFR2	STK4
FGFR2 - TIFA	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	FGFR2	TIFA
FGFR2 - TLK1	(NOS) 乳腺癌	FGFR2	TLK1
FGFR2 - TRIM54	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	FGFR2	TRIM54
FGFR3 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR3 - CCT5	(NOS) 乳腺	FGFR3	CCT5

[0465]

FGFR3 - CNOT4	(NOS) 乳腺癌	FGFR3	CNOT4
FGFR3 - TNIP2	(NOS) 肺	FGFR3	TNIP2
MET 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
MET - LDHA	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	MET	LDHA
MET - CNTNAP2	结肠腺癌 (CRC)	CNTNAP2	MET
MET - HBP1	(NOS) 前列腺	HBP1	MET
MET - SNRNP70	结肠腺癌 (CRC)	SNRNP70	MET
RAF1 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
RAF1 - POC1A	前列腺腺泡性腺癌	POC1A	RAF1
RAF1 - SYN2	结肠腺癌 (CRC)	SYN2	RAF1
RAF1 - ZFYVE20	前列腺腺泡性腺癌	ZFYVE20	RAF1
RET 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
RET - ADCY1	(NOS) 乳腺癌	RET	ADCY1
RET - BAIAP2L1	(NOS) 乳腺	BAIAP2L1	RET
RET - NPY4R	结肠腺癌 (CRC)	RET	NPY4R
RET - PAWR	(NOS) 前列腺	RET	PAWR
RET - ALOX5	前列腺腺泡性腺癌	ALOX5	RET
RET - ARID5B	(NOS) 前列腺	ARID5B	RET
RET - DHX32	肺腺癌	DHX32	RET
RET - PDE5A	肝内胆管癌	PDE5A	RET
RET - ZNF365	(NOS) 肺	ZNF365	RET
ROS1 融合核酸分子	**癌症**	**5'基因**	**3'基因**
ROS1 - ABR	原发灶不明神经内分泌肿瘤	ROS1	ABR
ROS1 - ASCC3	(NOS) 乳腺	ROS1	ASCC3
ROS1 - ELOVL4	(NOS) 前列腺	ROS1	ELOVL4
ROS1 - QKI	肺腺癌	ROS1	QKI
ROS1 - REV3L	前列腺腺泡性腺癌	ROS1	REV3L
ROS1 - MED23	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	MED23	ROS1
ROS1 - SLC30A8	肺腺癌	SLC30A8	ROS1
ROS1 - SLC38A11	(NOS) 前列腺	SLC38A11	ROS1
ROS1 - TLN1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	TLN1	ROS1
ROS1 - SLC26A2	肺腺癌	ROS1	SLC26A2
ROS1 - SYNGR1	肺腺癌	ROS1	SYNGR1
ROS1 - TRPC6	前列腺腺泡性腺癌	ROS1	TRPC6
SCC：宫颈鳞状细胞癌；CUP：原发灶不明上皮癌；NOS：非特指型；NSCLC：非小细胞肺癌；CRC：结直肠癌；IDC：浸润性导管癌			

[0466] 表5:在所示癌症中鉴定出的示例性ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET和ROS1融合核酸分子以及对应的断点。

[0467]

ALK 融合					
ALK 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
ALK - AGAP1	前列腺腺泡性腺癌	chr2:29446320	chr2:236984410	AGAP1	ALK
ALK - ARHGEF7	(NOS) 食管癌	chr2:29448192	chr13:111796690	ARHGEF7	ALK
ALK - BRE	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr2:29448094-29448239	chr2:28431656-28431790	BRE	ALK
ALK - EPS8	肺腺癌	chr2:29448033	chr12:15811779	EPS8	ALK
ALK - GPR113	前列腺腺泡性腺癌	chr2:29448344	chr2:26546664	GPR113	ALK
ALK - HDAC9	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr2:29420593	chr7:18908783	HDAC9	ALK
ALK - MIPOL1	结肠腺癌 (CRC)	chr2:29446669	chr14:37906366	MIPOL1	ALK
ALK - PELI1	(NOS) 乳腺	chr2:29448116	chr2:64360629	PELI1	ALK
ALK - SLC39A10	(NOS) 乳腺	chr2:29448047	chr2:196583393	SLC39A10	ALK
ALK - VKORC1L1	(NOS) 肺	chr2:29447360-29447477	chr7:65386539-65386741	VKORC1L1	ALK
ALK - SORBS1	肺腺癌	chr2:29447840	chr10:97287128	ALK	SORBS1
ALK - SPINK5	(NOS) 前列腺	chr2:29448698	chr5:147513014	ALK	SPINK5
BRAF 融合					
BRAF 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
BRAF - CCDC88C	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr7:140489237	chr14:91742455	CCDC88C	BRAF
BRAF - COBLL1	胰腺导管腺癌	chr7:140489195	chr2:165542493	COBLL1	BRAF

[0468]

BRAF - CREB3L2	(NOS) 前列腺	chr7:140482515	chr7:137655487	CREB3L2	BRAF
BRAF - DLC1	结肠腺癌 (CRC)	chr7:140434573	chr8:13242758	DLC1	BRAF
BRAF - GOLGA3	结肠腺癌 (CRC)	chr7:140494157	chr12:133360988	GOLGA3	BRAF
BRAF - MSI2	(NOS) 乳腺	chr7:140484314	chr17:55727394	MSI2	BRAF
BRAF - TNS3	(NOS) 软组织肉瘤	chr7:140483070	chr7:47407649	TNS3	BRAF
BRAF - DOCK4	前列腺腺泡性腺癌	chr7:140482165	chr7:111379645	BRAF	DOCK4
BRAF - RAD51	前列腺腺泡性腺癌	chr15:41023127	chr7:140501694	BRAF	RAD51
EGFR 融合					
EGFR 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
EGFR - ABCB1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr7:55269027	chr7:87226070	ABCB1	EGFR
EGFR - PDE7A	结肠腺癌 (CRC)	chr7:55222346	chr8:66656455	PDE7A	EGFR
EGFR - EZH2	肺腺癌	chr7:55268176	chr7:148565978	EGFR	EZH2
EGFR - FLJ45974	结肠腺癌 (CRC)	chr7:55268138	chr7:53830747	EGFR	FLJ45974
EGFR - ZNF479	肺腺癌	chr7:55269394	chr7:57202770	EGFR	ZNF479
ERBB2 融合					
ERBB2 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
ERBB2 - FBXL20	(NOS) 子宫内膜腺癌	chr17:37876145-37876247	chr17:37472082-37472213	FBXL20	ERBB2
ERBB2 - GRB7	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	chr17:37881861-37882182	chr17:37896410-37896567	GRB7	ERBB2
ERBB2 - MSI2	胃食管连接部腺癌	chr17:37872528	chr17:55725868	MSI2	ERBB2
ERBB2 - RANBP10	胰腺导管腺癌	chr17:37865475	chr16:67790631	RANBP10	ERBB2

[0469]

ERBB2 - SEC14L1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr17:37879770	chr17:75181466	SEC14L1	ERBB2
ERBB2 - WIPF2	(NOS) 卵巢	chr17:37881750	chr17:38419094	WIPF2	ERBB2
ERBB2 - GRB7	(NOS) 乳腺	chr17:37881373-37881485	chr17:37902966-37903081	ERBB2	GRB7
ERBB2 - PRKCA	(NOS) 乳腺癌	chr17:37872883	chr17:64588788	ERBB2	PRKCA
FGFR1 融合					
FGFR1 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR1 - ADAM32	(NOS) 乳腺	chr8:38271185	chr8:39031195	FGFR1	ADAM32
FGFR1 - SLC12A8	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr8:38285341	chr3:124897236	FGFR1	SLC12A8
FGFR2 融合					
FGFR2 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR2 - AARSD1	肝内胆管癌	chr10:123240088	chr17:41114482	FGFR2	AARSD1
FGFR2 - ARMS2	(NOS) 胃腺癌	chr10:123240028	chr10:124215085	FGFR2	ARMS2
FGFR2 - ATF7	(NOS) 乳腺	chr10:123241999	chr12:53951727	FGFR2	ATF7
FGFR2 - BAIAP2L1	食管鳞状细胞癌 (SCC)	chr10:123243016-123243349	chr7:98025564-98025703	FGFR2	BAIAP2L1
FGFR2 - CCAR1	肝内胆管癌	chr10:123240191	chr10:70499696	FGFR2	CCAR1
FGFR2 - CCSER2	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	chr10:123241043	chr10:86165140	FGFR2	CCSER2
FGFR2 - CGNL1	肝内胆管癌	chr10:123242868	chr15:57824138	FGFR2	CGNL1
FGFR2 - EBF1	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	chr10:123239923-123240116	chr5:158518930-158519130	FGFR2	EBF1
FGFR2 - FANK1	(NOS) 胃腺癌	chr10:123241189	chr10:127587833	FGFR2	FANK1

[0470]

FGFR2 - FOXP1	(NOS) 卵巢	chr3:71189036-71189121	chr10:123242151-123242274	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - CAMK2G	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr10:123241878-123241987	chr10:75603526-75603626	CAMK2G	FGFR2
FGFR2 - FLJ40288	胃食管连接部腺癌	chr10:123242192	chr7:132389880	FLJ40288	FGFR2
FGFR2 - GUCY2D	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr10:123242050-123242262	chr17:7910782-7911004	GUCY2D	FGFR2
FGFR2 - IQGAP2	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr10:123241258	chr5:75977315	IQGAP2	FGFR2
FGFR2 - PAWR	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP); 原发灶不明腺癌	chr10:123241205	chr12:80080770	PAWR	FGFR2
FGFR2 - FLNB	胰胆管癌	chr10:123242707-123242915	chr3:58121075-58121276	FGFR2	FLNB
	肝内胆管癌	chr10:123240801	chr3:58143720		
FGFR2 - FOXP1	(NOS) 卵巢	chr10:123242151-123242274	chr3:71189036-71189121	FGFR2	FOXP1
FGFR2 - IKZF2	肝内胆管癌	chr10:123241884	chr2:214016023	FGFR2	IKZF2
FGFR2 - KHDRBS1	肝内胆管癌	chr10:123242626	chr1:32497117	FGFR2	KHDRBS1
FGFR2 - MYOZ1	(NOS) 卵巢	chr10:123242901	chr10:75400338	FGFR2	MYOZ1
FGFR2 - PCDH15	(NOS) 前列腺	chr10:123257992-123258171	chr10:55668437-55668600	FGFR2	PCDH15
FGFR2 - PRKAR1A	肝内胆管癌	chr10:123240937	chr17:66496703	FGFR2	PRKAR1A
FGFR2 - PRRC2A	(NOS) 乳腺癌	chr10:123242694	chr6:31595369	FGFR2	PRRC2A
FGFR2 - RABGAP1	原发灶不明腺癌	chr10:123241892	chr9:125850348	FGFR2	RABGAP1

[0471]

FGFR2 - SCIN	(NOS) 乳腺	chr10:123239291	chr7:12640299	FGFR2	SCIN
FGFR2 - STAU1	肝内胆管癌	chr10:123240764	chr20:47762803	FGFR2	STAU1
FGFR2 - STK4	结肠腺癌 (CRC)	chr10:123239784	chr20:43702262	FGFR2	STK4
FGFR2 - TIFA	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	chr10:123242222	chr4:113200693	FGFR2	TIFA
FGFR2 - TLK1	(NOS) 乳腺癌	chr10:123239464	chr2:171931100	FGFR2	TLK1
FGFR2 - TRIM54	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr10:123240717	chr2:27516917	FGFR2	TRIM54
FGFR3 融合					
FGFR3 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR3 - CCT5	(NOS) 乳腺	chr4:1808575-1808796	chr5:10252744-10252900	FGFR3	CCT5
FGFR3 - CNOT4	(NOS) 乳腺癌	chr4:1805827-1805962	chr7:135079969-135080300	FGFR3	CNOT4
FGFR3 - TNIP2	(NOS) 肺	chr4:1808845	chr4:2754775	FGFR3	TNIP2
MET 融合					
MET 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
MET - LDHA	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr7:116411832-116411915	chr11:18429175-18429254	MET	LDHA
MET - CNTNAP2	结肠腺癌 (CRC)	chr7:116398519	chr7:145963989	CNTNAP2	MET
MET - HBP1	(NOS) 前列腺	chr7:116339469-116339610	chr7:106814702-106814833	HBP1	MET
MET - SNRNP70	结肠腺癌 (CRC)	chr7:116412044-116412245	chr19:49598459-49598574	SNRNP70	MET
RAF1 融合					
RAF1 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
RAF1 - POC1A	前列腺腺泡性腺癌	chr3:12642793	chr3:52175928	POC1A	RAF1

[0472]

RAF1 - SYN2	结肠腺癌 (CRC)	chr3:12645756	chr3:12210717	SYN2	RAF1
RAF1 - ZFYVE20	前列腺腺泡性腺癌	chr3:12641467	chr3:15112103	ZFYVE20	RAF1
RET 融合					
RET 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
RET - ADCY1	(NOS) 乳腺癌	chr10:43610900-43611038	chr7:45724501-45724758	RET	ADCY1
RET - BAIAP2L1	(NOS) 乳腺	chr10:43610040-43610258	chr7:97943769-97943957	BAIAP2L1	RET
RET - NPY4R	结肠腺癌 (CRC)	chr10:43611694	chr10:47084409	RET	NPY4R
RET - PAWR	(NOS) 前列腺	chr10:43610049-43610142	chr12:80001152-80001299	RET	PAWR
RET - ALOX5	前列腺腺泡性腺癌	chr10:43610115	chr10:45884309	ALOX5	RET
RET - ARID5B	(NOS) 前列腺	chr10:43610699	chr10:63843922	ARID5B	RET
RET - DHX32	肺腺癌	chr10:43610814-43610918	chr10:127554102-127554221	DHX32	RET
RET - PDE5A	肝内胆管癌	chr10:43611716	chr4:120458646	PDE5A	RET
RET - ZNF365	(NOS) 肺	chr10:43610404	chr10:64337727	ZNF365	RET
ROS1 融合					
ROS1 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
ROS1 - ABR	原发灶不明神经内分泌肿瘤	chr6:117650357-117650571	chr17:939714-939902	ROS1	ABR
ROS1 - ASCC3	(NOS) 乳腺	chr6:117648934	chr6:101139960	ROS1	ASCC3
ROS1 - ELOVL4	(NOS) 前列腺	chr6:117647991	chr6:80634367	ROS1	ELOVL4
ROS1 - QKI	肺腺癌	chr6:117646322	chr6:163894840	ROS1	QKI
ROS1 - REV3L	前列腺腺泡性腺癌	chr6:117647122	chr6:111770010	ROS1	REV3L
ROS1 - MED23	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr6:117644495	chr6:131914175	MED23	ROS1

[0473]

ROS1 - SLC30A8	肺腺癌	chr6:117645825	chr8:118126691	SLC30A8	ROS1
ROS1 - SLC38A11	(NOS) 前列腺	chr6:117644675	chr2:165777489	SLC38A11	ROS1
ROS1 - TLN1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr6:117642549	chr9:35698416	TLN1	ROS1
ROS1 - SLC26A2	肺腺癌	chr6:117646090	chr5:149340716	ROS1	SLC26A2
ROS1 - SYNGR1	肺腺癌	chr6:117649561	chr22:39776088	ROS1	SYNGR1
ROS1 - TRPC6	前列腺腺泡性腺癌	chr6:117647981	chr11:101444124	ROS1	TRPC6
SCC: 宫颈鳞状细胞癌; CUP: 原发灶不明上皮癌; NOS: 非特指型; NSCLC: 非小细胞肺癌; CRC: 结直肠癌; IDC: 浸润性导管癌					

[0474] 表6:在所示癌症中鉴定出的示例性ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET和ROS1融合核酸分子以及对应的断点。

[0475]

ALK 融合					
ALK 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
ALK - GCC2	肺鳞状细胞癌 (SCC)	chr2:29447157	chr2:109110640	GCC2	ALK
ALK - HIP1	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr2:29447938-29448138	chr7:75171619-75171750	HIP1	ALK
ALK - KANK1	(NOS) 胰腺	chr2:29449486-29449674	chr9:723093-723285	KANK1	ALK
ALK - KLC1	原发灶不明腺癌	chr2:29448020-29448230	chr14:104141458-104141626	KLC1	ALK
ALK - PPFIBP1	(NOS) 原发灶不明	chr2:29447358-29447625	chr12:27813429-27813685	PPFIBP1	ALK
ALK - PLEKHA7	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr2:29448437-29448765	chr11:16803216-16803516	PLEKHA7	ALK
ALK - TFG	(NOS) 乳腺癌	chr2:29449097	chr3:100450538	TFG	ALK
ALK - TPM3	胰腺导管腺癌	chr2:29448196	chr1:154135477	TPM3	ALK
BRAF 融合					
BRAF 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
BRAF - AKAP9	结肠腺癌 (CRC)	chr7:140493457	chr7:91701220	AKAP9	BRAF
BRAF - ARMC10	食管腺癌	chr7:140481643	chr7:102730767	ARMC10	BRAF
BRAF - DENND2A	结肠腺癌 (CRC)	chr7:140487304	chr7:140243015	DENND2A	BRAF
BRAF - JHDM1D	前列腺腺泡性腺癌	chr7:140488072	chr7:139800753	JHDM1D	BRAF
BRAF - KIAA1549	前列腺腺泡性腺癌	chr7:140485311	chr7:138564061	KIAA1549	BRAF
BRAF - MKRN1	直肠腺癌 (CRC)	chr7:140481605	chr7:140157871	MKRN1	BRAF
BRAF - NRF1	结肠腺癌 (CRC)	chr7:140485113	chr7:129373037	NRF1	BRAF

[0476]

BRAF - SLC45A3	前列腺腺泡性腺癌	chr7:140499628	chr1:205639559	SLC45A3	BRAF
BRAF - SND1	前列腺腺泡性腺癌	chr7:140487680	chr7:127715943	SND1	BRAF
	前列腺导管腺癌	chr7:140491295	chr7:127399380		
	结肠腺癌 (CRC)	chr7:140481458 -140481757	chr7:127356978 -127357015		
BRAF - TRIM24	直肠腺癌 (CRC)	chr7:140490521	chr7:138224175	BRAF	TRIM24
BRAF - ZC3HAV1	结肠腺癌 (CRC)	chr7:140485942	chr7:138765898	ZC3HAV1	BRAF
BRAF - ZNF277	肺腺癌	chr7:140481495	chr7:111929341	ZNF277	BRAF
ERBB2 融合					
ERBB2 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
ERBB2 - PPP1R1B	结肠腺癌 (CRC)	chr17:37883936	chr17:37789550	ERBB2	PPP1R1B
FGFR1 融合					
FGFR1 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR1 - ADAM18	宫颈鳞状细胞癌 (SCC)	chr8:38271241	chr8:39537661	ADAM18	FGFR1
FGFR1 - BAG4	(NOS) 乳腺	chr8:38272085-38272258	chr8:38036460-38036578	BAG4	FGFR1
FGFR1 - TACC1	乳腺浸润性小叶癌 (ILC)	chr8:38273440	chr8:38622825	FGFR1	TACC1
FGFR2 融合					
FGFR2 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
FGFR2 - APIP	肺大细胞癌	chr10:123240839	chr11:34921475	FGFR2	APIP
FGFR2 - ATE1	(NOS) 胃腺癌	chr10:123241676	chr10:123551234	FGFR2	ATE1
FGFR2 - BICC1	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr10:123241383	chr10:60410103	FGFR2	BICC1
	胰胆管癌	chr10:123241708	chr10:60428801		
	肺腺癌	chr10:123239702	chr10:60429695		

[0477]

FGFR2 - TFEC	(NOS) 前列腺	chr10:123240329	chr7:115606014	TFEC	FGFR2
FGFR2 - GRB2	肝内胆管癌	chr10:123241875	chr17:73384322	FGFR2	GRB2
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	chr10:123242159	chr17:73365008		
FGFR2 - KIAA1217	胆囊腺癌	chr10:123241180	chr10:24605241	FGFR2	KIAA1217
FGFR2 - KIAA1598	肺腺癌	chr10:123242758-123242929	chr10:118708900-118709045	FGFR2	KIAA1598
FGFR2 - MACF1	胰胆管癌	chr10:123241285	chr1:39918104	FGFR2	MACF1
FGFR2 - MYH9	原发灶不明腺癌	chr10:123240474-123240649	chr22:36695796-36695923	FGFR2	MYH9
FGFR2 - NRAP	肺鳞状细胞癌 (SCC)	chr10:123241635	chr10:115380780	FGFR2	NRAP
FGFR2 - RBM20	(NOS) 乳腺癌	chr10:123241293	chr10:112580773	FGFR2	RBM20
FGFR2 - SPICE1	肝内胆管癌	chr10:123239840-123239995	chr3:113207848-113207958	FGFR2	SPICE1
FGFR2 - TACC2	胰胆管癌	chr10:123239675-123239796	chr10:123988441-123988546	FGFR2	TACC2
	原发灶不明腺癌	chr10:123241654-123241788	chr10:123989561-123989655		
	肺小细胞未分化癌	chr10:123239631	chr10:123988734		
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)	chr10:123241742	chr10:123987953		
FGFR2 - VTI1A	(NOS) 胃腺癌	chr10:123239845	chr10:114543839	FGFR2	VTI1A
FGFR2 - WAC	肺腺癌	chr10:123242151-123242331	chr10:28905673-28905852	FGFR2	WAC
FGFR2 - WARS	肝内胆管癌	chr10:123239968	chr14:100834590	FGFR2	WARS
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr10:123242027-123242147	chr14:100829090-100829181		
FGFR2 - ZMYM4	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr10:123241846	chr1:35851725	FGFR2	ZMYM4
FGFR3 融合					

[0478]

FGFR3 融合核酸分子	癌症	断点 1	断点 2	5'基因	3'基因
FGFR3 - ADD1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr4:1808801	chr4:2882826	FGFR3	ADD1
FGFR3 - IGH	(NOS) 胰腺	chr4:1808551	chr14:106005444	FGFR3	IGH
FGFR3 - TACC3	小肠腺癌	chr4:1808563-1808711	chr4:1730156-1730288	FGFR3	TACC3
	前列腺腺泡性腺癌	chr4:1808845	chr4:1739165		
	结肠腺癌 (CRC)	chr4:1808751	chr4:1739667		
	原发灶不明鳞状细胞癌 (SCC)	chr4:1808710	chr4:1740755		
	乳腺浸润性小叶癌 (ILC)	chr4:1808729	chr4:1739043		
	眼内黑色素瘤	chr4:1808705	chr4:1739261		
	膀胱腺癌	chr4:1808678	chr4:1738998		
	肺小细胞未分化癌	chr4:1808911	chr4:1739886		
	(NOS) 肾	chr4:1808671	chr4:1741144		
FGFR3 - WHSC1	前列腺腺泡性腺癌	chr4:1808442-1808709	chr4:1949176-1949445	FGFR3	WHSC1
MET 融合					
MET 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
MET - CAPZA2	结肠腺癌 (CRC)	chr7:116435955	chr7:116506109	MET	CAPZA2
MET - ST7	结肠腺癌 (CRC)	chr7:116399431	chr7:116726687	ST7	MET
	皮肤黑色素瘤	chr7:116399373	chr7:116803090		
NTRK1 融合					
NTRK1 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
NTRK1 - MEF2D	(NOS) 前列腺	chr1:156843853	chr1:156441602	NTRK1	MEF2D
RAF1 融合					

[0479]

RAF1 融合核酸分子	癌症	断点 1	断点 2	5'基因	3'基因
RAF1 - TRAK1	结肠腺癌 (CRC)	chr3:12645483	chr3:42231967	RAF1	TRAK1
RET 融合					
RET 融合核酸分子	**癌症**	**断点 1**	**断点 2**	**5'基因**	**3'基因**
RET - CSGALNACT2	食管鳞状细胞癌 (SCC)	chr10:43609615 -43609862	chr10:43651937 -43652250	RET	CSGALNACT2
RET - GPHN	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr10:43611481	chr14:67585496	RET	GPHN
RET - NCOA4	膀胱尿路上皮（移行细胞）癌	chr10:43611605 -43611729	chr10:51586055 -51586121	NCOA4	RET
	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr10:43611515	chr10:51588839		
RET - RASGEF1A	结肠腺癌 (CRC)	chr10:43597874	chr10:43705242	RET	RASGEF1A
RET - CCDC6	结肠腺癌 (CRC)	chr10:43610721	chr10:61653627	CCDC6	RET
	直肠腺癌 (CRC)	chr10:43610931	chr10:61639079		
RET - ERC1	(NOS) 软组织肉瘤	chr10:43610879	chr12:1346557	ERC1	RET
RET - KIAA1217	结肠腺癌 (CRC)	chr10:43610513 -43610815	chr10:24813557 -24813833	KIAA1217	RET
	食管腺癌	chr10:43611407	chr10:24816256		
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)	chr10:43610121	chr10:24816841		
RET - KIF5B	(NOS) 乳腺	chr10:43610514 -43610659	chr10:32313549 -32313707	KIF5B	RET
	肺鳞状细胞癌 (SCC)	chr10:43609418	chr10:32304634		
	原发灶不明腺癌	chr10:43611132 -43611473	chr10:32312409 -32312729		
RET - TRIM24	肺腺癌	chr10:43611376 -43611543	chr7:138250812 -138251052	TRIM24	RET
RET - VCL	肺腺癌	chr10:43611112 -43611316	chr10:75861515 -75861716	VCL	RET

[0480]

ROS1 融合					
ROS1 融合核酸分子	癌症	断点 1	断点 2	5'基因	3'基因
ROS1 - EZR	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)	chr6:117645920 -117646133	chr6:159191019 -159191124	EZR	ROS1
ROS1 - GOPC	阑尾腺癌	chr6:117643144	chr6:117886533	GOPC	ROS1
	肝细胞癌 (HCC)	chr6:117643807	chr6:117885081		
	直肠腺癌 (CRC)	chr6:117641972	chr6:117894977		
	原发灶不明神经内分泌肿瘤	chr6:117645121	chr6:117885917		
ROS1 - MYO5C	肺腺癌	chr6:117642709 -117642959	chr15:52512166 -52512328	MYO5C	ROS1
ROS1 - TPD52L1	前列腺腺泡性腺癌	chr6:117647493	chr6:125568358	ROS1	TPD52L 1
SCC: 宫颈鳞状细胞癌; CUP: 原发灶不明上皮癌; NOS: 非特指型; NSCLC: 非小细胞肺癌; CRC: 结直肠癌; ILC: 浸润性小叶乳腺癌; IDC: 浸润性导管癌; HCC: 肝细胞癌					

[0481] 在本文提供的任何融合核酸分子的一些实施例中,融合核酸分子是基因组核酸分子(即,基因组DNA或其片段),或转录的核酸分子,例如,RNA诸如mRNA,或cDNA,或其片段。

[0482] 在本文提供的任何融合核酸分子的一些实施例中,与本文描述的任何断点相对应的染色体坐标对应于智人(人类)基因组组装体GRCh37(hg19)。

[0483] (ii)激酶融合多肽

[0484] 在某些方面,本文提供了ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合多肽,其包含ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽的至少一部分。在一些实施例中,本公开的融合多肽是由本文提供的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子中的任一者编码的融合多肽,或其一部分。

[0485] 在一些方面,本文提供了ALK融合多肽,其包含ALK多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,AGAP1、ARHGEF7、BRE、EPS8、GPR113、HDAC9、MIPOL1、PELI1、SLC39A10、VKORC1L1、PLEKHA7、SPINK5、GCC2、HIP1、KANK1、KLC1、PPFIBP1、SORBS1、TFG或TPM3多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的AGAP1-ALK、ARHGEF7-ALK、BRE-ALK、EPS8-ALK、GPR113-ALK、HDAC9-ALK、MIPOL1-ALK、PELI1-ALK、SLC39A10-ALK、VKORC1L1-ALK、ALK-SORBS1、ALK-SPINK5、GCC2-ALK、HIP1-ALK、KANK1-ALK、PLEKHA7-ALK、KLC1-ALK、TFG-ALK、TPM3-ALK或PPFIBP1-ALK融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何ALK融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,ALK融合多肽包含ALK激酶结构域,或ALK激酶结构域的具有ALK激酶活性的片段。在一些实施例中,ALK融合多肽具有ALK激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,ALK融合多

肽是致癌的。在一些实施例中,ALK融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0486] 在一些方面,本文提供了BRAF融合多肽,其包含BRAF多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,CCDC88C、COBLL1、CREB3L2、DLC1、GOLGA3、MSI2、TNS3、DOCK4、RAD51、AKAP9、ARMC10、DENND2A、JHDM1D、KIAA1549、MKRN1、NRF1、SLC45A3、SND1、ZC3HAV1、ZNF277或TRIM24多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的CCDC88C-BRAF、COBLL1-BRAF、CREB3L2-BRAF、DLC1-BRAF、GOLGA3-BRAF、MSI2-BRAF、TNS3-BRAF、BRAF-DOCK4、BRAF-RAD51、AKAP9-BRAF、ARMC10-BRAF、DENND2A-BRAF、JHDM1D-BRAF、KIAA1549-BRAF、MKRN1-BRAF、NRF1-BRAF、SLC45A3-BRAF、SND1-BRAF、BRAF-TRIM24、ZC3HAV1-BRAF或ZNF277-BRAF融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何BRAF融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,BRAF融合多肽包含BRAF激酶结构域,或BRAF激酶结构域的具有BRAF激酶活性的片段。在一些实施例中,BRAF融合多肽具有BRAF激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,BRAF融合多肽是致癌的。在一些实施例中,BRAF融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0487] 在一些方面,本文提供了EGFR融合多肽,其包含EGFR多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,ABCB1、PDE7A、EZH2、FLJ45974或ZNF479多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的ABCB1-EGFR、PDE7A-EGFR、EGFR-EZH2、EGFR-FLJ45974或EGFR-ZNF479融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1和3至5中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何EGFR融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,EGFR融合多肽包含EGFR激酶结构域,或EGFR激酶结构域的具有EGFR激酶活性的片段。在一些实施例中,EGFR融合多肽具有EGFR激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,EGFR融合多肽是致癌的。在一些实施例中,EGFR融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0488] 在一些方面,本文提供了ERBB2融合多肽,其包含ERBB2多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,FBXL20、GRB7、MSI2、RANBP10、SEC14L1、WIPF2、PRKCA或PPP1R1B多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的FBXL20-ERBB2、GRB7-ERBB2、MSI2-ERBB2、RANBP10-ERBB2、SEC14L1-ERBB2、WIPF2-ERBB2、ERBB2-GRB7、ERBB2-PRKCA或ERBB2-PPP1R1B融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何ERBB2融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,ERBB2融合多肽包含ERBB2激酶结构域,或ERBB2激酶结构域的具有ERBB2激酶活性的片段。在一些实施例中,ERBB2融合多肽具有ERBB2激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,ERBB2融合多肽是致癌的。在一些实施例中,ERBB2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0489] 在一些方面,本文提供了FGFR1融合多肽,其包含FGFR1多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,ADAM32、SLC12A8、ADAM18、BAG4或TACC1多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的FGFR1-ADAM32、FGFR1-SLC12A8、ADAM18-

FGFR1、BAG4-FGFR1或FGFR1-TACC1融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何FGFR1融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,FGFR1融合多肽包含FGFR1激酶结构域,或FGFR1激酶结构域的具有FGFR1激酶活性的片段。在一些实施例中,FGFR1融合多肽具有FGFR1激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,FGFR1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,FGFR1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0490] 在一些方面,本文提供了FGFR2融合多肽,其包含FGFR2多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,AARSD1、ARMS2、ATF7、BAIAP2L1、CCAR1、CCSER2、CGNL1、EBF1、FANK1、FOXP1、CAMK2G、FLJ40288、GUCY2D、IQGAP2、PAWR、FLNB、IKZF2、KHDRBS1、MYOZ1、PCDH15、PRKAR1A、PRRC2A、RABGAP1、SCIN、STAU1、STK4、TIFA、TLK1、TRIM54、APIP、ATE1、BICC1、TFEC、GRB2、KIAA1217、KIAA1598、MACF1、MYH9、NRAP、RBM20、SPICE1、TACC2、VTI1A、WAC、WARS或ZMYM4多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的FGFR2-AARSD1、FGFR2-ARMS2、FGFR2-ATF7、FGFR2-BAIAP2L1、FGFR2-CCAR1、FGFR2-CCSER2、FGFR2-CGNL1、FGFR2-EBF1、FGFR2-FANK1、FGFR2-FOXP1、CAMK2G-FGFR2、FLJ40288-FGFR2、GUCY2D-FGFR2、IQGAP2-FGFR2、PAWR-FGFR2、FGFR2-FLNB、FGFR2-IKZF2、FGFR2-KHDRBS1、FGFR2-MYOZ1、FGFR2-PCDH15、FGFR2-PRKAR1A、FGFR2-PRRC2A、FGFR2-RABGAP1、FGFR2-SCIN、FGFR2-STAU1、FGFR2-STK4、FGFR2-TIFA、FGFR2-TLK1、FGFR2-TRIM54、FGFR2-APIP、FGFR2-ATE1、FGFR2-BICC1、TFEC-FGFR2、FGFR2-GRB2、FGFR2-KIAA1217、FGFR2-KIAA1598、FGFR2-MACF1、FGFR2-MYH9、FGFR2-NRAP、FGFR2-RBM20、FGFR2-SPICE1、FGFR2-TACC2、FGFR2-VTI1A、FGFR2-WAC、FGFR2-WARS或FGFR2-ZMYM4融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何FGFR2融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,FGFR2融合多肽包含FGFR2激酶结构域,或FGFR2激酶结构域的具有FGFR2激酶活性的片段。在一些实施例中,FGFR2融合多肽具有FGFR2激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,FGFR2融合多肽是致癌的。在一些实施例中,FGFR2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0491] 在一些方面,本文提供了FGFR3融合多肽,其包含FGFR3多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,CCT5、CNOT4、TNIP2、IGH、TACC3、ADD1或WHSC1多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的FGFR3-CCT5、FGFR3-CNOT4、FGFR3-TNIP2、FGFR3-ADD1、FGFR3-IGH、FGFR3-TACC3或FGFR3-WHSC1融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何FGFR3融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,FGFR3融合多肽包含FGFR3激酶结构域,或FGFR3激酶结构域的具有FGFR3激酶活性的片段。在一些实施例中,FGFR3融合多肽具有FGFR3激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,FGFR3融合多肽是致癌的。在一些实施例中,FGFR3融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0492] 在一些方面,本文提供了MET融合多肽,其包含MET多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,LDHA、CNTNAP2、HBP1、SNRNP70、CAPZA2或ST7多肽)的至少一部分。例

如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的MET-LDHA、CNTNAP2-MET、HBP1-MET、SNRNP70-MET、MET-CAPZA2或ST7-MET融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何MET融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,MET融合多肽包含MET激酶结构域,或MET激酶结构域的具有MET激酶活性的片段。在一些实施例中,MET融合多肽具有MET激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,MET融合多肽是致癌的。在一些实施例中,MET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0493] 在一些方面,本文提供了NTRK1融合多肽,其包含NTRK1多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,MEF2D多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的NTRK1-MEF2D融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表2和6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何NTRK1融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,NTRK1融合多肽包含NTRK1激酶结构域,或NTRK1激酶结构域的具有NTRK1激酶活性的片段。在一些实施例中,NTRK1融合多肽具有NTRK1激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,NTRK1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,NTRK1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0494] 在一些方面,本文提供了RAF1融合多肽,其包含RAF1多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,POC1A、SYN2、TRAK1或ZFYVE20多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的POC1A-RAF1、SYN2-RAF1、ZFYVE20-RAF1或RAF1-TRAK1融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何RAF1融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,RAF1融合多肽包含RAF1激酶结构域,或RAF1激酶结构域的具有RAF1激酶活性的片段。在一些实施例中,RAF1融合多肽具有RAF1激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,RAF1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,RAF1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0495] 在一些方面,本文提供了RET融合多肽,其包含RET多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,ADCY1、NPY4R、PAWR、ALOX5、ARID5B、DHX32、PDE5A、ZNF365、BAIAP2L1、CSGALNACT2、GPHN、NCOA4、RASGEF1A、KIAA1217、CCDC6、ERC1、KIF5B、TRIM24或VCL多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由RET-ADCY1、RET-NPY4R、RET-PAWR、ALOX5-RET、ARID5B-RET、DHX32-RET、PDE5A-RET、ZNF365-RET、BAIAP2L1-RET、RET-CSGALNACT2、RET-GPHN、NCOA4-RET、RET-RASGEF1A、KIAA1217-RET、CCDC6-RET、ERC1-RET、KIF5B-RET、TRIM24-RET或VCL-RET融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何RET融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,RET融合多肽包含RET激酶结构域,或RET激酶结构域的具有RET激酶活性的片段。在一些实施例中,RET融合多肽具有RET激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,RET融合多肽是致癌的。在一些实施例中,RET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0496] 在一些方面,本文提供了ROS1融合多肽,其包含ROS1多肽的至少一部分和由另一基因编码的多肽(例如,ABR、ASCC3、ELOVL4、QKI、REV3L、MED23、SLC30A8、SLC38A11、TLN1、

SLC26A2、SYNGR1、EZR、GOPC、MYO5C、TPD52L1或TRPC6多肽)的至少一部分。例如,在一些实施例中,本文提供了由本公开的ROS1-ABR、ROS1-ASCC3、ROS1-ELOVL4、ROS1-QKI、ROS1-REV3L、MED23-ROS1、SLC30A8-ROS1、SLC38A11-ROS1、TLN1-ROS1、ROS1-SLC26A2、ROS1-SYNGR1、ROS1-TRPC6、EZR-ROS1、GOPC-ROS1、MYO5C-ROS1或ROS1-TPD52L1融合核酸分子编码的融合多肽,其中基因的顺序为5'到3'方向。在一些实施例中,本文提供了由本文所述和/或表1至6中任一项所述和/或本文的实例中所述的任何ROS1融合核酸分子编码的融合多肽。在一些实施例中,ROS1融合多肽包含ROS1激酶结构域,或ROS1激酶结构域的具有ROS1激酶活性的片段。在一些实施例中,ROS1融合多肽具有ROS1激酶活性。在一些实施例中,激酶活性是组成性的。在一些实施例中,ROS1融合多肽是致癌的。在一些实施例中,ROS1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0497] (iii)癌症及其相关方法

[0498] 本公开的某些方面涉及用于鉴定可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的患有癌症的个体的方法;用于选择用于患有癌症的个体的治疗的方法;用于鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法;用于预测患有癌症的个体的存活期的方法;用于治疗癌症或延缓癌症进展的方法;用于监测、评估或筛查患有癌症的个体的方法;用于评定个体的癌症中的融合核酸分子或多肽的方法;用于检测个体中是否存在癌症的方法;用于监测个体中癌症的进展或复发的方法;用于鉴定用于有此需要的个体的癌症的候选治疗的方法。

[0499] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法包括在患有癌症的个体的样品中获取本公开的融合核酸分子的知识或检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在其他实施例中,这些方法包括在患有癌症的个体的样品中获取本公开的融合多肽的知识或检测本公开的融合多肽,例如,由本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子编码的融合多肽。

[0500] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,在样品中检测到本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)将该个体鉴定为可能从包括抗癌疗法(诸如本文提供的抗癌疗法)的治疗中获益的个体。

[0501] 在一些实施例中,这些方法包括在于第一时间点从个体获得的第一样品中检测是否存在本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)。在一些实施例中,这些方法进一步包括在于第一时间点之后的第二时间点从个体获得的第二样品中检测是否存在本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)。在一些实施例中,这些方法进一步包括至少部分地基于第一样品和/或第二样品中是否存在融合核酸分子或多肽而提供对个体的癌症进展或癌症复发的评定。在一些实施例中,第一样品和/或该第二样品中融合核酸分子或多肽的存在将

个体鉴定为具有增加的癌症进展或癌症复发的风险。在一些实施例中,这些方法进一步包括至少部分地基于在第一样品和/或第二样品中检测到融合核酸分子或多肽的存在来选择治疗、施用治疗、调整治疗、调整治疗的剂量或对个体应用治疗,其中该治疗包括抗癌疗法,诸如本文提供的抗癌疗法。

[0502] 在一些实施例中,这些方法包括对从个体获得的样品进行DNA测序以确定包含ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1中的一者或多者或其任意组合的一组基因的测序突变谱,其中该测序突变谱鉴定是否存在本公开的融合核酸分子(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)。在一些实施例中,这些方法进一步包括至少部分地基于测序突变谱来鉴定用于个体的癌症的候选治疗。在一些实施例中,候选治疗包括抗癌疗法,诸如本文提供的抗癌疗法。在一些实施例中,测序突变谱鉴定是否存在融合核酸分子的包含断点或融合连接点(例如,本文所述的对应断点中的一个或多个)的片段。在一些实施例中,样品中融合核酸分子的存在将该个体鉴定为可能从包括抗癌疗法(例如,本文提供的抗癌疗法)的治疗中获益的个体。在一些实施例中,样品中融合核酸分子的存在预测,与癌症不包含融合核酸分子的个体的存活期相比,该个体当接受包括抗癌疗法(诸如本文提供的抗癌疗法)的治疗时具有更长的存活期。

[0503] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括至少部分地基于在该样品中检测到融合核酸分子或多肽而生成报告,该报告包括经鉴定用于该个体的一种或多种治疗选项,其中该一种或多种治疗选项包括抗癌疗法,诸如本文提供的抗癌疗法。

[0504] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中的本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)的知识而:(i)将该个体归类为接受包括抗癌疗法(诸如本文提供的抗癌疗法)的治疗的候选者;并且/或者(ii)将该个体鉴定为可能对包括抗癌疗法(诸如本文提供的抗癌疗法)的治疗作出反应。在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中该融合核酸分子或多肽的知识而预测,与癌症不包含或不表现该融合核酸分子或多肽的个体的存活期相比,该个体当接受包括抗癌疗法(诸如本文提供的抗癌疗法)的治疗时具有更长的存活期。在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中该融合核酸分子或多肽的知识而预测该个体已获得对先前施用于该个体的抗癌疗法的抗性,预测该个体对抗癌疗法(例如,本文提供的抗癌疗法)作出反应,并且/或者预测,与癌症不包含该融合核酸分子或多肽的个体相比,该个体预后不良。

[0505] 在一些实施例中,响应于获取来自个体的样品中的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)的知识,这些方法包括向该个体施用有效量的包括抗癌疗法(诸如本文提供的抗癌疗法)的治疗。

[0506] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括至少部分地基于来自个体的样品中的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融

合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)的知识而生成报告,该报告包括经鉴定用于该个体的一种或多种治疗选项,其中该一种或多种治疗选项包括抗癌疗法(诸如本文提供的抗癌疗法)。

[0507] 在一些实施例中,获取样品中的本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)的知识包括检测样品中的融合核酸分子或多肽。

[0508] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,检测本公开的融合核酸分子包括检测该融合核酸分子的包含断点或融合连接点(例如,本文所述的对应断点中的一个或多个)的片段。

[0509] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,检测本公开的融合多肽包括检测由该融合核酸分子的包含断点或融合连接点(例如,本文所述的对应断点中的一个或多个)的片段编码的融合多肽的一部分。

[0510] 在一些实施例中,这些方法进一步包括提供对本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)的评定。

[0511] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,抗癌疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、包含融合核酸分子或多肽的癌症治疗、正在临床试验中测试的癌症治疗、靶向疗法、正在临床试验中测试的包含融合核酸分子或多肽的癌症治疗,或其任意组合,例如,下文将进一步详细描述。在一些实施例中,抗癌疗法为激酶抑制剂,诸如本文所述或本领域已知的激酶抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂为本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-特异性抑制剂。在一些实施例中,细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。在一些实施例中,核酸抑制本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)的表达。在一些实施例中,核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA),例如,如本文所述。

[0512] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括在来自该个体的样品中获取一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失(indel)、拷贝数改变或基因组重排的知识或检测该一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失、拷贝数改变或基因组重排。

[0513] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的ALK融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在。在一些实施例中,EGFR突变是EGFR外显子19或

其部分的缺失。在一些实施例中,EGFR突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R、R748K、T790M、C797S和/或D761N氨基酸取代。在一些实施例中,EGFR突变是EGFR基因扩增。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取BRAF基因中的突变的知识或检测BRAF基因中的突变的存在。在一些实施例中,BRAF突变是导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取NRAS基因中的突变的知识或检测NRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,NRAS突变是导致经编码的NRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MET基因中的突变的知识或检测MET基因中的突变的存在。在一些实施例中,MET突变是MET基因扩增。在一些实施例中,MET突变是导致经编码的MET多肽中的D1228H氨基酸取代的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取NF1基因中的突变的知识或检测NF1基因中的突变的存在。在一些实施例中,NF1突变是NF1截短。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取野生型KRAS基因的知识或检测野生型KRAS基因的存在。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取KRAS基因中的突变的知识或检测KRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,KRAS突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V和/或A146P氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MAP2K1基因中的突变的知识或检测MAP2K1基因中的突变的存在。在一些实施例中,MAP2K1突变是导致经编码的MAP2K1多肽中的I103_K104del突变的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取ALK突变的知识或检测ALK突变的存在。在一些实施例中,ALK突变是ALK抗性突变。在一些实施例中,ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的G1269A、G1202R、I1171S、I1171T、L1196M、T1151M、S1206Y、I1171N、D1203N、F1174C、L1152R、F1174L、L1198F、C1156Y、T1151_L1152insT、V1180L、G1202L和/或S1206A氨基酸取代,或其任意组合。在一些实施例中,ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L、I1171N、L1196M、D1203N或I1171T氨基酸取代,或其任意组合。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取一个或多个ALK基因突变的知识或检测一个或多个ALK基因突变的存在,该一个或多个ALK基因突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L和I1171N氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取经编码的ALK多肽中的D1203N和I1171T氨基酸取代的知识或检测经编码的ALK多肽中的D1203N和I1171T氨基酸取代的存在。在本文提供的任何方法的一些实施例中,本公开的ALK融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂)的抗性。在一些实施例中,本公开的ALK融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼)的抗性。在一些实施例中,本公开的ALK融合核酸分子或多肽赋予癌症对NF1靶向抗癌疗法的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对亚叶酸、氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(FOLFOX)、卡培他滨、朗斯弗(lonsurf)、雷莫芦单抗、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗的抗性。在本文提供的任何方法的一些实施例中,抗癌疗法是ALK靶向疗法,例如,如本文所述或本领域已知的。在一些实施例中,ALK靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒

的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ALK靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ALK靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,ALK靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ALK靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ALK特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ALK多肽的激酶活性。在一些实施例中,ALK靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、劳拉替尼、布加替尼、恩沙替尼(X-396)、瑞普替尼(TPX-005)、恩曲替尼(RXDX-101)、AZD3463、CEP-37440、贝扎替尼(TSR-011)、ASP3026、KRCA-0008、TQ-B3139、TPX-0131、TAE684(NVP-TAE684)、CT-707、WX-0593、奥卡替尼、SIM1803-1A、PLB1003、SAF-189s、PF03446962、TQ-B3101、APG-2449、X-376、CEP-28122和GSK1838705A。在一些实施例中,核酸抑制ALK融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,癌症为非小细胞肺癌。在一些实施例中,癌症为原发灶不明上皮癌。在一些实施例中,癌症先前用厄洛替尼、阿法替尼和/或奥希替尼治疗过。

[0514] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的BRAF融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取EGFR基因突变的知识或检测EGFR基因突变的存在。在一些实施例中,EGFR突变是EGFR基因扩增。在一些实施例中,EGFR突变是导致经编码的EGFR多肽中的V441G、S492R和/或G465E/R氨基酸取代的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取野生型KRAS基因的知识或检测野生型KRAS基因的存在。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取KRAS基因中的突变的知识或检测KRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,KRAS突变导致经编码的KRAS多肽中的G12F、G12V、G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取NRAS基因中的突变的知识或检测NRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,NRAS基因中的突变导致经编码的NRAS多肽中的G13D和/或Q61K/L氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MET基因中的突变的知识或检测MET基因中的突变的存在。在一些实施例中,MET基中的因突变是MET基因扩增。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MAP2K1基因中的突变的知识或检测MAP2K1基因中的突变的存在。在一些实施例中,MAP2K1基因中的突变导致经编码的MAP2K1多肽中的Q58del或E102_I103del突变和/或I111T或K57T氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MAP2K2基因中的突变的知识或检测MAP2K2基因中的突变的存在。在一些实施例中,MAP2K2基因中的突变导致经编码的MAP2K2多肽中的F57V氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取NF1基因中的突变的知识或检测NF1基因中的突变的存在。在一些实施例中,NF1基因突变是F945fs*9突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取BRAF基因中的突变的知识或检测BRAF基因中的突变的存在。在一些实施例中,BRAF基因突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取HRAS基因中的突变的知识或检测HRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,HRAS基因突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取

代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因扩增和野生型KRAS基因或KRAS基因突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12F、G12V、G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代。在一些实施例中,融合核酸分子和/或所编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如本领域已知或本文所述的第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子和/或所编码的融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)(例如,与贝伐珠单抗组合);贝伐珠单抗;或瑞戈非尼的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对FOLFIRI(例如,与西妥昔单抗组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)(例如,与贝伐珠单抗组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对帕博利珠单抗(例如,与瑞戈非尼组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对阿达格拉西布和/或西妥昔单抗的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对阿达格拉西布和/或西妥昔单抗的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对亚叶酸、氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(FOLFOX);5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI);和/或瑞戈非尼的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对FOLFIRI与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对阿达格拉西布或例如阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合的抗性。在本文提供的任何方法的一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的BRAF靶向疗法。在一些实施例中,BRAF靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对BRAF重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的BRAF靶向疗法、正在临床试验中测试的针对BRAF重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,BRAF靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,BRAF靶向疗法是本领域已知或本文所述的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,BRAF靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或BRAF特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制BRAF多肽的激酶活性。在一些实施例中,BRAF靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼、PLX4720、PLX-3603、达拉非尼(GSK2118436)、康奈非尼(LGX818)、GDC-0879、RAF265、XL281、ARQ736、BAY73-4506、维莫非尼(例如,Zelboraf®)、考比替尼(例如,Cotellic®)、比美替尼(例如,Mektovi®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)、司美替尼(例如,Koselugo®)、曲美替尼(例如,Mekinist®)或BAY 43-9006。在一些实施例中,核酸抑制BRAF融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用亚叶酸、氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(FOLFOX);5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI);和/或瑞戈非尼治疗过。在一些实施例中,癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立

替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。在一些实施例中,癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

[0515] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的EGFR融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1、3至5中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取野生型KRAS基因的知识或检测野生型KRAS基因的存在。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取KRAS基因中的突变的知识或检测KRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,KRAS突变导致经编码的KRAS多肽中的G12A和/或Q61H氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取NRAS基因中的突变的知识或检测NRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,NRAS基因中的突变导致经编码的NRAS多肽中的G12D氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MAP2K1基因中的突变的知识或检测MAP2K1基因中的突变的存在。在一些实施例中,MAP2K1基因中的突变导致E102_I103del突变。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的EGFR靶向疗法。在一些实施例中,EGFR靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对EGFR重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的EGFR靶向疗法、正在临床试验中测试的针对EGFR重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,EGFR靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,EGFR靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,EGFR靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或EGFR特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制EGFR多肽的激酶活性。在一些实施例中,EGFR靶向疗法包括以下中的一者或多者:西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼。在一些实施例中,核酸抑制EGFR融合核酸分子或多肽的表达。

[0516] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的ERBB2融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的ERBB2靶向疗法。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ERBB2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ERBB2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ERBB2重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ERBB2特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ERBB2多肽的激酶活性。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法包括以下中的一者或多者:阿法替尼、TAK-285、来那替尼、达克替尼、BMS-690514、BMS-599626、培利替尼、CP-724714、拉帕替尼、TAK-165、ARRY-380、AZD8931、AV-203、AMG-888、MM-111、MM-121、MM-141、LJM716、REGN1400、MEHD7945A、RG7116、

曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦新(T-DM1)、帕妥珠单抗或APC 8024。在一些实施例中,核酸抑制ERBB2融合核酸分子或多肽的表达。

[0517] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的FGFR1融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的FGFR1靶向疗法。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或FGFR1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR1多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼(例如,Pemazyre® ,INCB054828)、厄达替尼(例如,JNJ-42756493,Balversa®)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、帕唑帕尼(例如,Votrient®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)或PKC412。在一些实施例中,核酸抑制FGFR1融合核酸分子或多肽的表达。

[0518] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的FGFR2融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取EGFR基因突变的知识或检测EGFR基因突变的存在。在一些实施例中,EGFR基因突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R、L833V和/或T790M氨基酸取代。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予对EGFR靶向抗癌疗法(诸如西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼)的抗性。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的FGFR2靶向疗法。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR2重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或FGFR2特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR2多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼

(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼(例如,Pemazyre®,INCB054828)、厄达替尼(例如,JNJ-42756493,Balversa®)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、芒柄花黄素、RO4383596、Ki23057、SU5402、RLY-4008、帕唑帕尼(例如,Votrient®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)或PKC412。在一些实施例中,核酸抑制FGFR2融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,癌症先前用厄洛替尼治疗过。

[0519] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的FGFR3融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在。在一些实施例中,EGFR突变是EGFR外显子19或其部分的缺失。在一些实施例中,EGFR突变是EGFR基因扩增。在一些实施例中,EGFR突变是导致经编码的EGFR多肽中的T790M、C797G、V441G、G465R、E709K、S492R或L858R氨基酸取代,或其任意组合的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取BRAF基因中的突变的知识或检测BRAF基因中的突变的存在。在一些实施例中,BRAF突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取野生型KRAS基因的知识或检测野生型KRAS基因的存在。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取KRAS基因中的突变的知识或检测KRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,KRAS突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取HRAS基因中的突变的知识或检测HRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,HRAS突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取NRAS基因中的突变的知识或检测NRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,NRAS突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取ESR1基因中的突变的知识或检测ESR1基因中的突变的存在。在一些实施例中,ESR1突变导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取AKT1基因中的突变的知识或检测AKT1基因中的突变的存在。在一些实施例中,AKT1突变导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代。在一些实施例中,样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失。在一些实施例中,样品包含EGFR基因突变,其导致经编码的EGFR多肽中的L858R和/或E709K氨基酸取代。在一些实施例中,样品包含EGFR基因扩增、导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变。在一些实施例中,样品包含EGFR基因扩增、导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及野生型KRAS基因。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MAP2K1基因中的突变的知识或检测MAP2K1基因中的突变的存在。在一些实施例中,MAP2K1突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自该个体的样品中获取SNRNP70-MET基因融合的知识或检测SNRNP70-MET基因融合的存在。在一些实施例中,样品

包含导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代的ESR1基因突变,以及导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代的AKT1基因突变。在一些实施例中,样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失、导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或C797G氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的BRAF基因突变。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对激素抗癌疗法的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对依维莫司、地诺单抗和/或氟维司群的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对阿达格拉西布和/或西妥昔单抗的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)(例如,与贝伐珠单抗组合);贝伐珠单抗;或瑞戈非尼的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对FOLFIRI(例如,与西妥昔单抗组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)(例如,与贝伐珠单抗组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对帕博利珠单抗(例如,与瑞戈非尼组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对阿达格拉西布和/或西妥昔单抗的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗的抗性。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的FGFR3靶向疗法。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR3重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR3靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR3重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或FGFR3特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR3多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼(例如,Pemazyre® ,INCB054828)、厄达替尼(例如,JNJ-42756493,Balversa®)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、PKC412、沃凡妥单抗(B-70)、帕唑帕尼(例如,Votrient®)或MFGR1877S。在一些实施例中,核酸抑制FGFR3融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,癌症为非小细胞肺癌。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用阿法替尼和/或西妥昔单抗治疗过。在一些实施例中,癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组

合治疗过。在一些实施例中,癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。在一些实施例中,癌症先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过。在一些实施例中,癌症为乳腺癌,例如,ER+和/或PR+乳腺癌。在一些实施例中,癌症先前用依维莫司、地诺单抗和/或氟维司群治疗过。在一些实施例中,癌症为非小细胞肺癌。在一些实施例中,癌症先前用奥希替尼治疗过。

[0520] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的MET融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在。在一些实施例中,EGFR突变是EGFR基因扩增。在一些实施例中,EGFR突变是导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取野生型KRAS基因的知识或检测野生型KRAS基因的存在。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取KRAS基因中的突变的知识或检测KRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,突变导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自该个体的样品中获取FGFR3-TACC3基因融合的知识或检测FGFR3-TACC3基因融合的存在。在一些实施例中,融合核酸分子或融合多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼)的抗性。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的MET靶向疗法。在一些实施例中,MET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对MET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的MET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对MET重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,MET靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,MET靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,MET靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或MET特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制MET多肽的激酶活性。在一些实施例中,MET靶向疗法包括PHA-665752、克唑替尼、卡博替尼和/或卡马替尼(INC280)。在一些实施例中,核酸抑制MET融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过。

[0521] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的NTRK1融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表2或6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的NTRK1靶向疗法。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对NTRK1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的NTRK1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对NTRK1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法是本领域已知或

本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或NTRK1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制NTRK1多肽的激酶活性。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法包括以下中的一者或多者:奥曲替尼(DCC-2701)、AG 879(Tyrphostin AG 879)、抗TrK抗体、ARRY 954、AR523、AZ-23、AZ623、苯并三唑、CEP-2563、达鲁舍替(PHA-739358)、恩曲替尼(也称为RXDX-101或NMS-E628)、DS-6051、GNF 5837、GW 441756、茚并吡咯并吡唑12a、异噻唑5n、拉罗替尼(以前也称为LOXO-101或ARRY-470)、来他替尼(CEP-701)、赛利替尼(LOXO-195)、大环化合物、ONO-5390556、羟吲哚3、培加曲替尼(SNA-120)、PHA-848125、PLX7486、吡唑衍生物、吡唑并[1;5a]嘧啶、吡啶并吡唑、吡啶并喹唑啉基、吡啶并三唑、吡咯烷基硫脲、吡咯烷基脲、吡咯并[2;3-d]嘧啶、喹唑啉基、瑞普替尼(TPX-0005)、Ro 08-2750、经取代的吡唑并[1;5a]嘧啶、司曲替尼(MGCD516)、SNA-125、他维勒胺、噻唑20h、F17752、卡博替尼(XL184)、梅沙替尼(LY2801653)、贝扎替尼(TSR-011)、多韦替尼、ONO-7579和/或VMD-928。在一些实施例中,核酸抑制NTRK1融合核酸分子或多肽的表达。

[0522] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的RAF1融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在。在一些实施例中,EGFR突变是导致经编码的EGFR多肽中的S492R或V441G氨基酸取代或其任意组合的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取BRAF基因中的突变的知识或检测BRAF基因中的突变的存在。在一些实施例中,BRAF突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取野生型KRAS基因的知识或检测野生型KRAS基因的存在。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取KRAS基因中的突变的知识或检测KRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,KRAS突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取HRAS基因中的突变的知识或检测HRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,HRAS突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取NRAS基因中的突变的知识或检测NRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,NRAS突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取MAP2K1基因中的突变的知识或检测MAP2K1基因中的突变的存在。在一些实施例中,MAP2K1突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对阿达格拉西布和/或西妥昔单抗的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)(例如,与贝伐珠单抗组合);贝伐珠单抗;或瑞戈非尼的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对FOLFIRI(例如,与西妥昔单抗组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)(例如,与贝伐珠单抗组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对帕博利珠单抗(例如,与瑞戈非尼组合)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对阿达格拉西布和/或西妥昔单抗的抗性。在一些实施例中,融合核

酸分子或多肽赋予癌症对FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗的抗性。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的RAF1靶向疗法。在一些实施例中,RAF1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RAF1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RAF1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RAF1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,RAF1靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,RAF1靶向疗法是本领域已知或本文所述的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,RAF1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或RAF1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制RAF1多肽的激酶活性。在一些实施例中,RAF1靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼(BAY49-9006)、比美替尼(例如,Mektovi®)、考比替尼(例如,Cotellic®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)、曲美替尼(例如,Mekinit®)或RAF265。在一些实施例中,核酸抑制RAF1融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,癌症为结直肠癌。在一些实施例中,癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。在一些实施例中,癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

[0523] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的RET融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在。在一些实施例中,EGFR突变是EGFR外显子19或其部分的缺失。在一些实施例中,EGFR突变是导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或L858R氨基酸取代的突变。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取PIK3CA基因中的突变的知识或检测PIK3CA基因中的突变的存在。在一些实施例中,PIK3CA突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取KRAS基因中的突变的知识或检测KRAS基因中的突变的存在。在一些实施例中,KRAS突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取ESR1基因中的突变的知识或检测ESR1基因中的突变的存在。在一些实施例中,ESR1突变导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取PTEN基因中的突变的知识或检测PTEN基因中的突变的存在。在一些实施例中,PTEN突变导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR外显子19或其部分的缺失、以及导致经编码的EGFR多肽中的T790M氨基酸取代的EGFR基因突变。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如本领域已知或本文所述的第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂)的抗性。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对EGFR靶向抗癌疗法(诸如西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥

珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼)的抗性。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代的PIK3CA基因突变、导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代的ESR1基因突变、导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代的KRAS基因突变、以及导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代的PTEN基因突变。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对PI3K靶向疗法的抗性。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的RET靶向疗法。在一些实施例中,RET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RET重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,RET靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,RET靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,RET靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或RET特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制RET多肽的激酶活性。在一些实施例中,RET靶向疗法包括以下中的一者或多者:赛普替尼(例如,Retevmo®)、普拉替尼(例如,Gavreto®)、阿来替尼(例如,Alecensa®)、卡博替尼(例如,Cabometyx®)、乐伐替尼(例如,Lenvima®)、帕纳替尼(例如,Iclusig®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)、索拉非尼(例如,Nexavar®)、舒尼替尼(例如,Sutent®)或凡德他尼(例如,Caprelsa®)。在一些实施例中,核酸抑制RET融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,癌症先前用奥希替尼治疗过。在一些实施例中,癌症为乳腺癌。

[0524] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,融合核酸分子或多肽是本公开的ROS1融合核酸分子或多肽,例如,如本文所述和/或如表1至6中任一项中所列和/或如本文的实例中所述。在一些实施例中,这些方法进一步包括在来自个体的样品中获取PIK3CA基因融合的知识或检测PIK3CA基因融合的存在。在一些实施例中,PIK3CA突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E545K氨基酸取代。在一些实施例中,融合核酸分子或多肽赋予癌症对PI3K靶向疗法的抗性。在一些实施例中,抗癌疗法是本领域已知或本文所述的ROS1靶向疗法。在一些实施例中,ROS1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ROS1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ROS1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ROS1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ROS1靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,ROS1靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ROS1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ROS1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ROS1多肽的激酶活性。在一些实施例中,ROS1靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼(例如,Xalkori®)、劳拉替尼(例如,Lorbrena®)、TQ-B3139、瑞普替尼(TPX-0005)、布加替尼(例如,Alunbrig®)、卡博替尼(例如,Cabometyx®)、色瑞替尼(例如,Zykadia®)或恩曲替尼。在一些实施例中,核酸抑制ROS1融合核酸分子或多肽的表达。

[0525] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,治疗或一种或多种治疗选项进一步包括额外的抗癌疗法。在本文提供的任何方法的一些实施例中,治疗或一种或多种治疗选项进

一步包括向个体施用额外的抗癌疗法。在一些实施例中,额外的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的任何抗癌疗法。在一些实施例中,额外的抗癌疗法包括以下中的一者或多者:小分子抑制剂、化疗剂、癌症免疫疗法、抗体、细胞疗法、核酸、手术、放射疗法、抗血管生成疗法、抗DNA修复疗法、抗炎疗法、抗肿瘤剂、生长抑制剂、细胞毒性剂、疫苗、小分子激动剂、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC),或其任意组合。

[0526] 在一些实施例中,个体先前已经接受过或正在接受癌症治疗,例如,本文所述的抗癌疗法或本领域已知的任何其他抗癌疗法或治疗。在一些实施例中,融合核酸分子和/或融合多肽赋予癌症对癌症治疗的抗性。

[0527] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,癌症为上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。在一些实施例中,癌症为实体瘤。在一些实施例中,癌症为血液系统恶性肿瘤。在一些实施例中,癌症为B细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆汁癌导管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。

[0528] 在一些实施例中,癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮(移行细胞)癌、非特指型(NOS)乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。

[0529] 在一些实施例中,这些方法进一步包括检测来自个体的样品中是否存在癌症。在一些实施例中,这些方法进一步包括向个体施用有效量的抗癌疗法,例如,本文所述的抗癌疗法。

[0530] 在一些实施例中,本文所述的任何癌症包含本公开的任何融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在其他实施例中,本文所述的任何癌症包含本公开的任何融合多肽,例如,由本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子编码的融合多肽。

[0531] 在一些实施例中,本文提供的方法包括在来自患有本领域已知的任何癌症或本文所述的任何癌症的个体的样品中获取本公开的任何融合核酸分子的知识或检测本公开的任何融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的方法包括在来自患有本领域已知的任何癌症或本文所述的任何癌症的个体的样品中获取本公开的任何融合多肽的知识或检测本公开的任何融合多肽,例如,由本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子编码的融合多肽。

[0532] 在一些实施例中,表2中提供的癌症包含表2中所列的对应ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由该融合核酸分子编码的融合多肽。

[0533] 在一些实施例中,本文提供的方法包括在来自患有与表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项:表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由此类融合核酸分子编码的融合多肽。

[0534] 在一些实施例中,表6中提供的癌症包含表6中所列的对应ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由该融合核酸分子编码的融合多肽。

[0535] 在一些实施例中,本文提供的方法包括在来自患有与表6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项:表6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由此类融合核酸分子编码的融合多肽。

[0536] 在一些实施例中,表4中提供的癌症包含表4中所列的对应ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由该融合核酸分子编码的融合多肽。

[0537] 在一些实施例中,本文提供的方法包括在来自患有与表4中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项:表4中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由此类融合核酸分子编码的融合多肽。

[0538] 在一些实施例中,表5中提供的癌症包含表5中所列的对应ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、

FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由该融合核酸分子编码的融合多肽。

[0539] 在一些实施例中,本文提供的方法包括在来自患有与表5中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项:表5中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由此类融合核酸分子编码的融合多肽。

[0540] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,样品为下文所述的样品。在一些实施例中,样品获自个体或获自癌症。在一些实施例中,这些方法进一步包括获得样品,例如,从个体或从癌症中获得。在一些实施例中,样品包括组织活检样品、液体活检样品或正常对照。在一些实施例中,样品来自肿瘤活检、肿瘤样本或循环肿瘤细胞。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包括血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液。在一些实施例中,样品包含来自癌症的细胞和/或核酸。在一些实施例中,样品包含来自癌症的mRNA、DNA、循环肿瘤DNA(ctDNA)、无细胞DNA或无细胞RNA。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包含循环肿瘤细胞(CTC)。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包含无细胞DNA(cfDNA)、循环肿瘤DNA(ctDNA),或其任意组合。在一些实施例中,在来自个体的组织活检样品中、液体活检样品中、或组织活检样品和液体活检样品两者中检测融合核酸分子或多肽。

[0541] B.融合核酸分子和多肽的检测

[0542] 本公开的某些方面涉及检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,例如,患者样品。在一些实施例中,在体外检测融合核酸分子。

[0543] 本公开的其他方面涉及检测本公开的融合多肽,例如,由本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)编码的融合多肽,例如,患者样品。在一些实施例中,在体外检测融合多肽。

[0544] (i)融合核酸分子的检测

[0545] 用于检测本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的方法是本领域已知的。例如,在一些实施例中,通过对融合核酸分子中涉及的基因,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因和/或对应的融合伴侣基因(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)的一部分或全部进行测序(通过DNA、RNA或cDNA的下一代或其他测序)来检测融合核酸分子。在一些实施例中,通过DNA、RNA或cDNA的PCR扩增检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,使用与融合核酸分子中涉及的基因座,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因座和/或对应的融合伴侣基因座杂交的一种或多种多核苷酸通过原位杂交(例如,使用荧光原位杂交(FISH))检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,在癌症或肿瘤

细胞中(例如,使用肿瘤组织,诸如来自肿瘤活检或其他肿瘤样本);在循环癌症或肿瘤细胞中(例如,使用液体活检,诸如来自血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液);或在循环肿瘤DNA(ctDNA)中(例如,使用液体活检,诸如来自血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液)检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。

[0546] 下面提供了检测本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的示例性且非限制性的方法。

[0547] 在一些实施例中,使用本领域已知的任何合适方法检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,这些方法为诸如核酸杂交测定、基于扩增的测定(例如,聚合酶链式反应,PCR)、PCR-RFLP测定、实时PCR、测序(例如,Sanger测序或下一代测序)、筛查分析(例如,使用核型方法)、荧光原位杂交(FISH)、分离FISH、光谱核型分析、多重FISH、比较基因组杂交、原位杂交、单特异性引物聚合酶链式反应(SSP-PCR)、高效液相色谱(HPLC)或质谱基因分型。分析样品(例如,检测核酸分子)的方法在美国专利号9,340,830和WO2012092426A1中有所描述,二者特此通过援引以其全文并入。在一些实施例中,通过测序检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,测序包括大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。在一些实施例中,大规模平行测序(MPS)技术包括下一代测序(NGS)。

[0548] 在一些实施例中,使用原位杂交方法(诸如荧光原位杂交(FISH)方法)检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。

[0549] 在一些实施例中,使用FISH分析来鉴定导致本文所述的融合核酸分子的染色体重排。在一些实施例中,使用FISH分析来鉴定包含或编码本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的RNA分子。用于进行FISH的方法在本领域中是已知的,并且可以用于几乎任何类型的组织。在FISH分析中,使可检测标记(例如荧光标记)的核酸探针与DNA(例如,染色体)或RNA(例如,mRNA)的特定区域结合,然后例如通过显微镜进行检查。例如,参见美国专利号5,776,688。首先将DNA或RNA分子固定到载玻片上,然后将标记的探针与DNA或RNA分子杂交,然后实现可视化(例如,使用本领域已知的基于酶联标记的检测方法)。通常,FISH分析的分辨率约为检测60至100000个核苷酸,例如,60个碱基对(bp)至100千碱基对的DNA。FISH分析中使用的核酸探针包含单链核酸。此类探针的长度通常为至少约50个核苷酸。在一些实施例中,探针包含约100至约500个核苷酸。与着丝粒DNA和基因座特异性DNA或RNA杂交的探针可从市场上购买,例如,来自Vysis,Inc.(伊利诺伊州唐纳斯格罗夫)、Molecular Probes,Inc.(俄勒冈州尤金)或来自Cytocell(英国牛津)。替代性地,探针可以通过标准技术从染色体或基因组DNA或其他来源的核酸中非商业性地制成。探针、标记和杂交方法的实例是本领域已知的。

[0550] FISH方法的几种变型是本领域已知的,并且适合根据本公开的方法使用,包括单

分子RNA FISH、纤维FISH、Q-FISH、Flow-FISH、MA-FISH、分离FISH、杂交融合FISH和多荧光FISH或mFISH。在一些实施例中,本文提供的方法中使用了“分离FISH”。在分离FISH中,使用至少一个靶向融合连接点或断点的探针和至少一个靶向融合的单个基因(例如,基因的一个或多个外显子和/或内含子处)的探针。在正常细胞(即,不具有本文所述的融合核酸分子的细胞)中,可以观察到两种探针(或由于基因融合的两个基因非常接近而观察到次要颜色);而在具有本文所述的融合核酸分子的细胞中,由于存在导致融合核酸分子的重排,因此仅观察到单个基因探针。

[0551] 在一些实施例中,使用基于阵列的方法(诸如基于阵列的比较基因组杂交(CGH)方法)检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在基于阵列的CGH方法中,将第一个核酸样品(例如,来自样品,诸如来自肿瘤、组织或液体活检)用第一个标记进行标记,而将第二个核酸样品(例如,对照,诸如来自健康细胞/组织)用第二个标记进行标记。在一些实施例中,将等量的两个样品混合并与几千个均匀间隔的经克隆的DNA片段或寡核苷酸的DNA微阵列共杂交,这些片段或寡核苷酸已在阵列上被一式三份地点样。杂交后,使用数字成像系统捕获并量化每个杂交荧光团的相对荧光强度。所得的荧光强度比与两个样品中DNA序列的拷贝数比成正比。在一些实施例中,当存在染色体缺失或增生时,检测到来自两个标记的信号比的差异,并且该比率提供拷贝数的量度。基于阵列的CGH也可以通过单色标记进行。在单色CGH中,将对照(例如,对照核酸样品,诸如来自健康细胞/组织)标记并与一个阵列杂交,并读取绝对信号,将测试样品(例如,从个体或肿瘤、或组织或液体活检获得的核酸样品)标记并与第二个阵列(具有相同内容)杂交,并读取绝对信号。是根据两个阵列的绝对信号计算拷贝数差异。

[0552] 在一些实施例中,使用基于扩增的方法检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。如本领域已知,在此类基于扩增的方法中,使用一种或多种寡核苷酸或引物,例如,诸如本文提供的一种或多种寡核苷酸或引物,将核酸的样品(诸如从个体、肿瘤或组织或液体活检获得的样品)用作扩增反应(例如,聚合酶链式反应(PCR))中的模板。可以基于是否存在扩增产物来确定样品中本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的存在。定量扩增方法也是本领域已知的,并且可以根据本文提供的方法使用。使用定量PCR分析测量微卫星基因座处的DNA拷贝数的方法是本领域已知的。已知的基因核苷酸序列足以使本领域技术人员能够常规地选择引物来扩增基因的任何部分。也可使用荧光定量PCR。在荧光定量PCR中,定量基于荧光信号的量,例如TaqMan和Sybr green。

[0553] 适合根据本文提供的方法使用的其他扩增方法包括例如连接酶链式反应(LCR)、转录扩增、自主序列复制、点式PCR和接头衔接子PCR。

[0554] 在一些实施例中,使用测序方法检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。本领域已知的任何测序方法均可用于检测本文提供的融合核酸分子。可用于检测本文提供的融合核酸分子的示例性测序方法包括基于Maxam和Gilbert或Sanger开发的技术的方法。还可使用自动化测序程序,例如,包括通过质谱进行测序。

[0555] 在一些实施例中,使用基于杂交捕获的测序(基于杂交捕获的NGS),例如,使用基于衔接子连接的文库检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。参见例如,Frampton,G.M.等人(2013)Nat.Biotech.31:1023-1031,其特此通过援引并入。在一些实施例中,使用下一代测序(NGS)检测本公开的融合核酸分子。下一代测序包括以高度平行的方式(例如,可以同时对超过10^5个分子进行测序)确定单个核酸分子或单个核酸分子的克隆扩增代理的核苷酸序列的任何测序方法。适合根据本文提供的方法使用的下一代测序方法是本领域已知的,并且包括但不限于大规模平行短读测序、基于模板的测序、焦磷酸测序、实时测序(包括在DNA合成期间对染料标记核苷酸的连续掺入进行成像)、纳米孔测序、杂交测序、基于纳米晶体管阵列的测序、聚合酶克隆测序、基于扫描隧道显微镜(STM)的测序或基于纳米线-分子传感器的测序。参见例如,Metzker,M.(2010)Nature Biotechnology Reviews 11:31-46,其特此通过援引并入。可用于检测本文提供的融合核酸分子的示例性NGS方法和平台包括但不限于来自Helicos BioSciences(美国马萨诸塞州剑桥)的HeliScope基因测序系统、来自Pacific Biosciences(美国加利福尼亚州门洛帕克)的PacBio RS系统、来自Illumina Inc.(美国加利福尼亚州圣地亚哥)的大规模平行短读测序诸如Solexa测序仪和其他方法和平台、来自454LifeSciences(美国康涅狄格州布兰福德)的454测序、来自ThermoFisher(美国马萨诸塞州沃尔瑟姆)的Ion Torrent测序、或来自Applied Biosystems(美国加利福尼亚州福斯特城)的SOLiD测序仪。可用于检测本文提供的融合核酸分子的额外的示例性方法和平台包括但不限于来自Roche(瑞士巴塞尔)的基因组测序仪(GS)FLX系统、来自Illumina Inc.(美国加利福尼亚州圣地亚哥)的G.007polonator系统、Solexa基因组分析仪、HiSeq 2500、HiSeq3000、HiSeq 4000和NovaSeq6000平台。

[0556] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法可以包括以下步骤中的一个或多个:(i)从个体(例如,疑似患有或确定患有癌症的对个体)获得样品;(ii)从样品中提取核酸分子(例如,肿瘤或癌症核酸分子与非肿瘤或非癌症核酸分子的混合物);(iii)将一个或多个衔接子连接至从样品中提取的核酸分子(例如,一个或多个扩增引物、流动池衔接子序列、底物衔接子序列或样品索引序列);(iv)扩增核酸分子(例如,使用聚合酶链式反应(PCR)扩增技术、非PCR扩增技术或等温扩增技术);(v)从经扩增的核酸分子中捕获核酸分子(例如,通过与一个或多个诱饵分子杂交,其中这些诱饵分子各自包含一个或多个核酸分子(例如,捕获核酸分子),该一个或多个核酸分子各自包含与所捕获的核酸分子的区域互补的区域);(vi)使用例如下一代(大规模平行)测序技术、全基因组测序(WGS)技术、全外显子组测序技术、靶向测序技术、直接测序技术或Sanger测序技术,使用例如下一代(大规模平行)测序仪对从样品(或来源于样品的文库代理)中提取的核酸分子进行测序;以及(vii)向个体(或患者)、照料者、健康护理提供者、医师、肿瘤学家、电子病历系统、医院、诊所、第三方支付方、保险公司或政府办公室生成、显示、传输和/或递送报告(例如,电子的、基于网络的或纸质报告)。在一些情况下,该报告包括来自本文中所述方法的输出。在一些情况下,报告的全部或一部分可显示于在线或基于网络的健康护理门户的图形用户界面中。在一些情况下,报告经由计算机网络或对等网络连接传输。

[0557] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法可以包括以下步骤中的一个或

多个:(a)提供从来自个体(例如,疑似患有或确定患有癌症的个体)的样品中获得的多个核酸分子,其中该多个核酸分子包括与本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的核酸分子;(b)将一个或多个衔接子连接到来自该多个核酸分子的一个或多个核酸分子上;(c)对来自该多个核酸分子的一个或多个经连接的核酸分子进行扩增;(d)从所扩增的核酸分子中捕获经扩增的核酸分子;(e)通过测序仪对所捕获的核酸分子进行测序以获得代表所捕获的核酸分子的多个序列读段,其中该多个序列读段中的一个或多个与该融合核酸分子相对应;(f)分析该多个序列读段;以及(g)基于分析,检测该样品中是否存在该融合核酸分子。在一些实施例中,这些方法进一步包括在一个或多个处理器处接收针对该多个序列读段的序列读段数据。在一些实施例中,分析该多个序列读段包括使用该一个或多个处理器来鉴定是否存在与该融合核酸分子相对应的序列读段。在一些实施例中,经扩增的核酸分子是通过与一个或多个诱饵分子杂交而捕获的。

[0558] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法可以包括以下步骤中的一个或多个:(a)提供来自个体(例如,疑似患有或确定患有癌症的个体)的样品,其中该样品包含多个核酸分子;(b)从该样品中的该多个核酸分子中制备核酸测序文库;(c)扩增所述文库;(d)选择性地富集包含与所述文库中的本公开的融合核酸分子(例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子,以产生富集样品;(e)对该富集样品进行测序,从而产生多个序列读段;(f)分析该多个序列读段是否存在融合核酸分子;(g)基于分析步骤,检测来自该个体的样品中是否存在融合核酸分子。

[0559] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,该多个核酸分子包含癌症核酸分子和非癌症核酸分子的混合物。在一些实施例中,癌症核酸分子来源于异质组织活检样品的肿瘤部分,并且非癌症核酸分子来源于异质组织活检样品的正常部分。在一些实施例中,样品包括液体活检样品,并且癌症核酸分子来源于液体活检样品的循环肿瘤DNA(ctDNA)部分;并且非癌症核酸分子来源于液体活检样品的非肿瘤部分或液体活检样品的无细胞DNA(cfDNA)部分。

[0560] 在一些实施例中,该一个或多个衔接子包含扩增引物、流动池衔接子序列、底物衔接子序列或样品索引序列。在一些实施例中,选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与所述文库组合,从而使所述一个或多个诱饵分子与包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离所述核酸杂合体以产生所述富集样品。在一些实施例中,经捕获的核酸分子是通过与一个或多个诱饵分子杂交而从经扩增的核酸分子中捕获的。在一些实施例中,扩增包括执行聚合酶链式反应(PCR)扩增技术、非PCR扩增技术或等温扩增技术。在一些实施例中,测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。在一些实施例中,测序包括大规模平行测序技术,并且该大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。在一些实施例中,测序仪包括下一代测序仪。

[0561] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括选择性地富集样品中的一种或多种核酸,该一种或多种核酸包含与本公开的融合核酸分子(例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、

NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)相对应的核苷酸序列。在一些实施例中,选择性富集产生富集的样品。在一些实施例中,选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与所述样品组合,从而使所述一个或多个诱饵分子与所述样品中包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离所述核酸杂合体以产生所述富集样品。在一些实施例中,选择性富集包括使用聚合酶链式反应(PCR)扩增包含与融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一种或多种核酸,以产生富集样品。在一些实施例中,这些方法进一步包括对富集样品进行测序。

[0562] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括至少部分地基于检测是否存在融合核酸分子而生成个体或样品的基因组谱。在一些实施例中,针对个体或样品的基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。在一些实施例中,基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。

[0563] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括基于所生成的基因组谱而选择治疗、施用治疗或对个体应用治疗,其中该治疗包括抗癌疗法,例如,如本文所述。

[0564] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括生成指示样品中是否存在融合核酸分子的报告。在一些实施例中,这些方法进一步包括由一个或多个处理器生成指示样品中是否存在融合核酸分子的报告。在一些实施例中,这些方法进一步包括向健康护理提供者传输报告。在一些实施例中,报告经由计算机网络或对等连接传输。

[0565] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括在来自该个体的样品中获取一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失(indel)、拷贝数改变或基因组重排的知识或检测该一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失、拷贝数改变或基因组重排。

[0566] 所公开的方法可以用于多种样品中的任何一种,例如,如下文进一步详细描述的。例如,在一些情况下,样品可包含组织活检样品、液体活检样品或正常对照。在一些情况下,样品可以是液体活检样品并且可包含血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液。在一些情况下,样品可以是液体活检样品并且可包含循环肿瘤细胞(CTC)。在一些情况下,样品可以是液体活检样品并且可包含无细胞DNA(cfDNA)、循环肿瘤DNA(ctDNA)、或其任意组合。

[0567] 在一些情况下,从样品中提取的核酸分子可包含肿瘤或癌症核酸分子与非肿瘤或非癌症核酸分子的混合物。在一些情况下,肿瘤核酸分子可来源于异质组织活检样品的肿瘤部分,并且非肿瘤核酸分子可来源于异质组织活检样品的正常部分。在一些情况下,样品可包含液体活检样品,并且肿瘤或癌症核酸分子可来源于液体活检样品的循环肿瘤DNA(ctDNA)部分,而非肿瘤或非癌症核酸分子可来源于液体活检样品的非肿瘤或非癌症、无细胞DNA(cfDNA)部分。

[0568] 在本文提供的任何方法的一些实施例中,这些方法进一步包括确定液体活检样品的循环肿瘤DNA(ctDNA)部分,例如,如本文实例1中所述。

[0569] (ii)融合多肽的检测

[0570] 本文还提供了检测本公开的融合多肽或其片段,例如,由本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)编码的融合多肽或其片

段的方法。

[0571] 可以在例如从个体获得的样品中,使用本领域已知的任何方法,诸如使用抗体(例如,本文所述的抗体)、质谱法(例如,串联质谱法)、报告基因测定法(例如,基于荧光的测定法)、免疫印迹法诸如蛋白质印迹法、免疫测定法诸如酶联免疫吸附测定法(ELISA)、免疫组织化学、其他免疫学测定法(例如,流体或凝胶沉淀素反应、免疫扩散、免疫电泳、放射免疫测定(RIA)、免疫荧光测定)和分析生化方法(例如,电泳、毛细管电泳、高效液相色谱法(HPLC)、薄层色谱法(TLC)、超扩散色谱法),检测或测量本文提供的融合多肽或其片段。

[0572] 在一些实施例中,本文提供的融合多肽或其片段可以用抗体或抗体片段与参考多肽(例如,非突变或野生型蛋白质或多肽)区分开来,与参考蛋白质或多肽相比,该抗体或抗体片段与突变蛋白质或多肽(例如,本文提供的融合多肽或其片段)发生不同反应。在一些实施例中,本公开的融合多肽或其片段可以通过与检测试剂(例如,底物,例如催化活性的底物,例如磷酸化)反应而与参考多肽(例如,非突变或野生型蛋白质或多肽)区分开来。

[0573] 在一些方面,提供了检测本公开的融合多肽(例如,由本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)编码的融合多肽)或其片段的方法,这些方法包括将包含本文所述融合多肽的样品(例如,本文所述的样品)与本文提供的检测试剂(例如,本公开的抗体)接触,并确定样品中是否存在融合多肽。

[0574] (iii)检测试剂

[0575] 在一些方面,本文提供了用于检测本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)或其片段的试剂,例如,根据本文提供的检测方法。在一些实施例中,本文提供的检测试剂包括核酸分子,例如,DNA、RNA或混合DNA/RNA分子,该核酸分子包含与靶核酸分子上的核苷酸序列互补的核苷酸序列,例如,是或包括本文所述的融合核酸分子或其片段或部分的核酸分子。

[0576] 在其他方面,本文提供了用于检测本公开的融合多肽或其片段,例如,由本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)编码的融合多肽或其片段的试剂,例如,根据本文提供的检测方法。在一些实施例中,本文提供的检测试剂包括与本公开的融合多肽或其片段特异性结合的抗体或抗体片段。

[0577] 诱饵

[0578] 在一些实施例中,与本文所述的融合核酸分子中涉及的基因,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因和/或对应的基因融合伴侣相对应的核酸是通过与诱饵分子杂交而捕获(例如,从经扩增的核酸中捕获)的。本文提供了适合于检测本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的诱饵分子。

[0579] 在一些实施例中,诱饵分子包括被配置为与靶核酸分子杂交的捕获核酸分子,该靶核酸分子包含本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)或其片段或部分。在一些实施例中,捕获核酸分子被配置为与靶核酸分子的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、

MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子杂交。

[0580] 在一些实施例中,捕获核酸分子被配置为与本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的片段杂交。在一些实施例中,片段包含(或为)约5至约25个核苷酸、约5至约300个核苷酸、约100至约300个核苷酸、约130至约230个核苷酸或约150至约200个核苷酸。在一些实施例中,片段包含(或为)约100个核苷酸、约125个核苷酸、约150个核苷酸、约175个核苷酸、约200个核苷酸、约225个核苷酸、约250个核苷酸、约275个核苷酸或约300个核苷酸的长度。在一些实施例中,片段包含本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的断点或融合连接点。

[0581] 在一些实施例中,捕获核酸分子(或为)包含约5至约25个核苷酸、约5至约300个核苷酸、约100至约300个核苷酸、约130至约230个核苷酸或约150至约200个核苷酸。在一些实施例中,捕获核酸分子(或为)约100个核苷酸、约125个核苷酸、约150个核苷酸、约175个核苷酸、约200个核苷酸、约225个核苷酸、约250个核苷酸、约275个核苷酸或约300个核苷酸的长度。

[0582] 在一些实施例中,捕获核酸分子被配置为与本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的断点杂交,并且可进一步与该断点任一侧的约10至约100个核苷酸或更多个核苷酸(例如,约10至约20个、约20至约30个、约30至约40个、约40至约50个、约50至约60个、约60至约70个、约70至约80个、约80至约90个或约90至约100个或更多个核苷酸中的任一者)杂交。

[0583] 在一些实施例中,捕获核酸分子被配置为与ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因的内含子或外显子中的核苷酸序列杂交,或与将ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因的内含子或外显子与另一基因(例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的对应的基因融合伴侣)的内含子或外显子连接(例如,加上或减去约10至约20个、约20至约30个、约30至约40个、约40至约50个、约50至约60个、约60至约70个、约70至约80个、约80至约90个或约90至约100个或更多个核苷酸)的断点中的核苷酸序列杂交。

[0584] 在一些实施例中,捕获核酸分子为DNA、RNA或DNA/RNA分子。在一些实施例中,捕获核酸分子包含约50至约1000个核苷酸、约50至约500个核苷酸、约100至约500个核苷酸、约100至约300个核苷酸、约130至约230个核苷酸或约150至约200个核苷酸中的任一者。在一些实施例中,捕获核酸分子包含约50个核苷酸至约100个核苷酸、约100个核苷酸至约150个核苷酸、约150个核苷酸至约200个核苷酸、约200个核苷酸至约250个核苷酸、约250个核苷酸至约300个核苷酸、约300个核苷酸至约350个核苷酸、约350个核苷酸至约400个核苷酸、约400个核苷酸至约450个核苷酸、约450个核苷酸至约500个核苷酸、约500个核苷酸至约550个核苷酸、约550个核苷酸至约600个核苷酸、约600个核苷酸至约650个核苷酸、约650个核苷酸至约700个核苷酸、约700个核苷酸至约750个核苷酸、约750个核苷酸至约800个核苷酸、约800个核苷酸至约850个核苷酸、约850个核苷酸至约900个核苷酸、约900个核苷酸至约950个核苷酸或约950个核苷酸至约1000个核苷酸。在一些实施例中,捕获核酸分子包含约10至约30个核苷酸、约50至约1000个核苷酸、约100至约500个核苷酸、约100至约300个核苷酸或约100至约200个核苷酸。在一些实施例中,捕获核酸分子包含约150个核苷酸。在一

些实施例中,捕获核酸分子为约150个核苷酸。在一些实施例中,捕获核酸分子包含约170个核苷酸。在一些实施例中,捕获核酸分子为约170个核苷酸。

[0585] 在一些实施例中,本文提供的诱饵包括DNA、RNA或DNA/RNA分子。在一些实施例中,本文提供的诱饵包括标记、标签或检测试剂。在一些实施例中,标记、标签或检测试剂为放射性标记、荧光标记、酶标记、序列标签、生物素或另一种配体。在一些实施例中,本文提供的诱饵包括检测试剂,诸如荧光标志物。在一些实施例中,本文提供的诱饵包括(例如,缀合至)亲和标签或试剂,例如,该亲和标签或试剂允许捕获和分离由诱饵和与该诱饵杂交的核酸分子形成的杂合体。在一些实施例中,亲和标签或试剂为抗体、抗体片段、生物素或本领域已知的任何其他合适的亲和标签或试剂。在一些实施例中,诱饵适合于溶液相杂交。

[0586] 诱饵可以根据本领域已知的方法生产和使用,例如,如WO2012092426A1和/或Frampton等人(2013)Nat Biotechnol,31:1023-1031中所述,二者通过援引并入本文。例如,可以通过获取最初在微阵列上合成的合成长寡核苷酸池并扩增寡核苷酸以产生诱饵序列来生产生物素化的诱饵(例如,RNA诱饵)。在一些实施例中,通过在诱饵序列的一端添加RNA聚合酶启动子序列并使用RNA聚合酶合成RNA序列来生产诱饵。在一个实施例中,合成寡脱氧核苷酸的文库可从商业供应商(诸如Agilent Technologies,Inc.)获得,并使用已知的核酸扩增方法进行扩增。

[0587] 在一些实施例中,本文提供的诱饵为约100个核苷酸至约300个核苷酸。在一些实施例中,本文提供的诱饵为约130个核苷酸至约230个核苷酸。在一些实施例中,本文提供的诱饵为约150个核苷酸至约200个核苷酸。在一些实施例中,本文提供的诱饵包含靶标特异性诱饵序列(例如,本文所述的捕获核酸分子)和各端的通用尾。在一些实施例中,靶标特异性序列(例如,本文所述的捕获核酸分子)为约40个核苷酸至约300个核苷酸。在一些实施例中,靶标特异性序列(例如,本文所述的捕获核酸分子)为约100个核苷酸至约200个核苷酸。在一些实施例中,靶标特异性序列(例如,本文所述的捕获核酸分子)为约120个核苷酸至约170个核苷酸。在一些实施例中,靶标特异性序列(例如,本文所述的捕获核酸分子)为约150个核苷酸或约170个核苷酸。在一些实施例中,本文提供的诱饵包括含有约200个核苷酸的寡核苷酸,其中约150个核苷酸或约170个核苷酸是靶标特异性的(例如,本文所述的捕获核酸分子),并且其余50个核苷酸或30个核苷酸(例如,诱饵各端上的25个或15个核苷酸)是通用的任意尾,例如,适合于PCR扩增。

[0588] 在一些实施例中,本文提供的诱饵和与本文所述的融合分子的一个基因(例如,ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因)的内含子或外显子相对应的核苷酸序列杂交,该核苷酸序列在本文所述的融合分子的另一个基因(例如,本文(例如,在表1至6中任一项和/或本文的实例中所述的对应的基因融合伴侣)的内含子或外显子中,和/或与连接内含子和/或外显子的断点杂交。

[0589] 本文描述的诱饵可用于选择外显子和短靶序列。

[0590] 在一些实施例中,本公开的诱饵将核酸分子(例如,具有本文所述的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点的基因组或转录的核酸分子,例如,cDNA或RNA)与参考核苷酸序列(例如,没有断点的核苷酸序列)区分开来。

[0591] 在一些实施例中,诱饵与本文所述的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点以及该断点任一侧的序列(例如,该断点任一侧的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个

核苷酸中的任一者,或该断点任一侧的1至约5个、约5至约10个、约10至约15个、约15至约20个、约20至约25个、约25至约30个、约30至约35个、约35至约40个、约40至约45个、约45至约50个、约50至约55个、约55至约60个、约60至约65个、约70至约75个、约75至约80个、约80至约85个、约85至约90个、约90至约95个或约95至约100个或更多个核苷酸中的任一者)杂交。

[0592] 探针

[0593] 本文还提供了探针,例如核酸分子,其适合于检测本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,本文提供的探针包括被配置为与靶核酸分子杂交的核酸序列,该靶核酸分子是或包括本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)或其片段或部分。在一些实施例中,探针包括被配置为与靶核酸分子的本公开的融合核酸分子或其片段或部分杂交的核酸序列。在一些实施例中,探针包括被配置为与靶核酸分子的融合核酸分子的片段或部分杂交的核酸序列。在一些实施例中,片段或部分包含约5至约25个核苷酸、约5至约300个核苷酸、约100至约300个核苷酸、约130至约230个核苷酸或约150至约200个核苷酸。

[0594] 在一些实施例中,探针包括核苷酸序列,该核苷酸序列被配置为与本公开的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点杂交,并且可以进一步被配置为与该断点任一侧的约10至约100个核苷酸或更多个核苷酸(例如,约10至约20个、约20至约30个、约30至约40个、约40至约50个、约50至约60个、约60至约70个、约70至约80个、约80至约90个或约90至约100个或更多个核苷酸中的任一者)杂交。

[0595] 在一些实施例中,探针包括核苷酸序列,该核苷酸序列被配置为与本文所述的融合核酸分子中涉及的基因(例如,ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因)的内含子或外显子中的核苷酸序列杂交,或与将该基因的内含子或外显子与另一基因(例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的对应的基因融合伴侣)的内含子或外显子连接(例如,加上或减去约10至约20个、约20至约30个、约30至约40个、约40至约50个、约50至约60个、约60至约70个、约70至约80个、约80至约90个或约90至约100个或更多个核苷酸)的断点中的核苷酸序列杂交。

[0596] 在一些实施例中,探针包括核酸分子,该核酸分子为DNA、RNA或DNA/RNA分子。在一些实施例中,探针包括核酸分子,该核酸分子包含约10至约20个核苷酸、约12至约20个核苷酸、约10至约1000个核苷酸、约50至约500个核苷酸、约100至约500个核苷酸、约100至约300个核苷酸、约130至约230个核苷酸或约150至约200个核苷酸中的任一者。在一些实施例中,探针包括核酸分子,该核酸分子包含10个核苷酸、11个核苷酸、12个核苷酸、13个核苷酸、14个核苷酸、15个核苷酸、16个核苷酸、17个核苷酸、18个核苷酸、19个核苷酸、20个核苷酸、21个核苷酸、22个核苷酸、23个核苷酸、24个核苷酸、25个核苷酸、26个核苷酸、27个核苷酸、28个核苷酸、29个核苷酸或30个核苷酸中的任一者。在一些实施例中,探针包括核酸分子,该核酸分子包含约40个核苷酸至约50个核苷酸、约50个核苷酸至约100个核苷酸、约100个核苷酸至约150个核苷酸、约150个核苷酸至约200个核苷酸、约200个核苷酸至约250个核苷酸、约250个核苷酸至约300个核苷酸、约300个核苷酸至约350个核苷酸、约350个核苷酸至约400个核苷酸、约400个核苷酸至约450个核苷酸、约450个核苷酸至约500个核苷酸、约500

个核苷酸至约550个核苷酸、约550个核苷酸至约600个核苷酸、约600个核苷酸至约650个核苷酸、约650个核苷酸至约700个核苷酸、约700个核苷酸至约750个核苷酸、约750个核苷酸至约800个核苷酸、约800个核苷酸至约850个核苷酸、约850个核苷酸至约900个核苷酸、约900个核苷酸至约950个核苷酸或约950个核苷酸至约1000个核苷酸中的任一者。在一些实施例中,探针包括核酸分子,该核酸分子包含约12个至约20个核苷酸。

[0597] 在一些实施例中,本文提供的探针包括DNA、RNA或DNA/RNA分子。在一些实施例中,本文提供的探针包括标记或标签。在一些实施例中,标记或标签为放射性标记(例如,放射性同位素)、荧光标记(例如,荧光化合物)、酶标记、酶辅因子、序列标签、生物素或另一种配体。在一些实施例中,本文提供的探针包括检测试剂,诸如荧光标志物。在一些实施例中,本文提供的探针包括(例如,缀合至)亲和标签,例如,该亲和标签允许捕获和分离由探针和与该探针杂交的核酸分子形成的杂合体。在一些实施例中,亲和标签为抗体、抗体片段、生物素或本领域已知的任何其他合适的亲和标签或试剂。在一些实施例中,探针适合于溶液相杂交。

[0598] 在一些实施例中,可以根据本文提供的检测融合核酸分子的方法来使用本文提供的探针。例如,本文提供的探针可用于检测样品(例如,从个体获得的样品)中的本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,探针可用于鉴定表达本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的细胞或组织,例如,通过测量融合核酸分子的水平。在一些实施例中,探针可用于检测来自个体的细胞样品中本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的水平,例如,mRNA水平。

[0599] 在一些实施例中,本文提供的探针特异性地与包含重排(例如,缺失、倒位、插入、重复或其他重排)的核酸分子杂交,该重排导致本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。

[0600] 在一些实施例中,本公开的探针将核酸(例如,具有本公开的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点的基因组或转录的核酸,例如,cDNA或RNA)与参考核苷酸序列(例如,没有断点的核苷酸序列)区分开来。

[0601] 本文还提供了分离的等位基因特异性探针对,其中,例如,探针对中的第一探针特异性地与本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)杂交,并且探针对中的第二探针特异性地与对应的野生型序列(例如,野生型ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1核酸分子;和/或与本文(例如在表1至6中和/或本文的实例中)所述的基因融合伴侣相对应的野生型核酸分子)杂交。可以为本文所述的任何融合核酸分子设计和产生探针对,并且可将这些探针对用于检测样品中的体细胞突变。在一些实施例中,探针对中的第一探针特异性地与突变(例如,导致本文所述的融合核酸分子的改变、重排、倒位、重复、缺失、插入或易位的断点)杂交,并且探针对中的第二探针特异性地与该突变上游或下游的序列杂交。

[0602] 在一些实施例中,本文提供的一种或多种探针适合于在原位杂交方法,例如,如上

所述,诸如FISH中使用。

[0603] 染色体探针(例如,用于在本文所述的FISH方法中使用)的长度通常为约50至约10^5个核苷酸。较长的探针通常包含约100至约500个核苷酸的较小片段。与着丝粒DNA和基因座特异性DNA杂交的探针可从市场上购买,例如,来自Vysis,Inc.(伊利诺伊州唐纳斯格罗夫)、Molecular Probes,Inc.(俄勒冈州尤金)或来自Cytocell(英国牛津)。替代性地,探针可以通过标准技术从染色体或基因组DNA中非商业性地制成。例如,可使用的DNA来源包括基因组DNA、克隆的DNA序列、含有一个染色体(例如,人染色体)或一个染色体的一部分以及宿主的正常染色体互补体的体细胞杂合体,以及通过流式细胞术或显微切割术纯化的染色体。可以通过克隆或通过聚合酶链式反应(PCR)进行位点特异性扩增来分离目标区域。本公开的探针还可与RNA分子杂交,例如,mRNA,诸如是或包括本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的RNA。

[0604] 在一些实施例中,探针(诸如在本文所述的FISH方法中使用的探针)用于确定一个或多个细胞中(例如,本文提供的一种或多种探针所结合的染色体或RNA区域中)是否存在细胞遗传学异常。细胞遗传学异常可以是导致本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)的细胞遗传学异常。此类细胞遗传学异常的实例包括但不限于缺失(例如,整个染色体的缺失或一个或多个染色体的片段的缺失)、重复(例如,整个染色体的重复或小于整个染色体的区域的重复)、易位(例如,非相互易位、平衡易位、相互易位)、染色体内倒位、点突变、缺失、基因拷贝数变化、种系突变和基因表达水平变化。

[0605] 在一些实施例中,探针(诸如在本文所述的FISH方法中使用的探针)被标记,使得可以检测到与探针杂交的染色体区域或RNA上的区域。探针通常直接用荧光团标记,使得不需要二级检测分子就可以对探针进行可视化。探针还可以通过缺口翻译、随机引物标记或PCR标记进行标记。标记可以通过使用荧光(直接)或半抗原(间接)标记的核苷酸来完成。标记的代表性、非限制性实例包括:AMCA-6-dUTP、CascadeBlue-4-dUTP、荧光素-12-dUTP、罗丹明-6-dUTP、TexasRed-6-dUTP、Cy3-6-dUTP、Cy5-dUTP、生物素(BIO)-11-dUTP、地高辛(DIG)-11-dUTP和二硝基苯基(DNP)-11-dUTP。探针还可以间接地用生物素或地高辛标记,或者用放射性同位素诸如^{32}P和^{3}H标记,并且可以使用二级检测分子,或者可以进行进一步的处理,以使探针可视化。例如,标记有生物素的探针可以通过与可检测标志物缀合的亲和素来检测,例如,亲和素可以与酶标志物(诸如碱性磷酸酶或辣根过氧化物酶)缀合。可以使用底物和/或酶催化剂在标准比色反应中检测酶标志物。碱性磷酸酶的催化剂包括5-溴-4-氯-3-吲哚磷酸酯和硝基蓝四唑。二氨基苯甲酸酯可用作辣根过氧化物酶的催化剂。还可以制备探针,使得在探针与其靶标杂交后添加荧光或其他标记,以检测探针是否与靶标杂交。例如,可以使用在核苷酸序列中掺入抗原分子的探针。杂交后,可以例如使用与抗原分子反应的特异性抗体来检测这些抗原分子。例如,此类抗体本身可以掺入荧光染料,或者可以使用具有结合的荧光染料的第二抗体进行检测。对于荧光探针(例如,在FISH技术中使用的荧光探针),可以使用为每个荧光团配备适当滤光片的荧光显微镜来观察荧光,或者通过使用双带通或三带通滤光片组来观察多个荧光团。替代性地,可以使用流式细胞术等技术来检查染色体探针的杂交模式。

[0606] 在一些实施例中,探针与本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述))的断点以及该断点任一侧的序列(例如,该断点任一侧的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸中的任一者,或该断点任一侧的1至约5个、约5至约10个、约10至约15个、约15至约20个、约20至约25个、约25至约30个、约30至约35个、约35至约40个、约40至约45个、约45至约50个、约50至约55个、约55至约60个、约60至约65个、约70至约75个、约75至约80个、约80至约85个、约85至约90个、约90至约95个或约95至约100个或更多个核苷酸中的任一者)杂交。

[0607] 寡核苷酸

[0608] 在一些方面,本文提供了寡核苷酸,例如,其可用作引物。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(例如,引物)包括被配置为与靶核酸分子杂交的核苷酸序列,该靶核酸分子是或包括本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其片段或部分。在一些实施例中,寡核苷酸包括被配置为与靶核酸分子的融合核酸分子杂交的核苷酸序列。在一些实施例中,寡核苷酸包括被配置为与靶核酸分子的融合核酸分子的片段或部分杂交的核苷酸序列。

[0609] 在一些实施例中,寡核苷酸(例如,引物)包含核苷酸序列,该核苷酸序列被配置为与本公开的融合核酸分子(例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述))的断点杂交,并且可以进一步被配置为与该断点任一侧的约10至约12个、约12至约15个、约15至约17个、约17至约20个、约20至约25个或约25至约30个或更多个核苷酸杂交。

[0610] 在一些实施例中,寡核苷酸(例如,引物)包含核苷酸序列,该核苷酸序列被配置为与本公开的融合核酸分子中涉及的基因(例如ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因)的内含子或外显子中的核苷酸序列杂交、与本文所述的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点杂交、和/或与另一基因(例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的对应的基因融合伴侣)的内含子或外显子杂交。

[0611] 在一些实施例中,寡核苷酸包含与本公开的融合核酸分子(例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)相对应的核苷酸序列。在一些实施例中,寡核苷酸包含与融合核酸分子的片段或部分相对应的核苷酸序列。在一些实施例中,片段或部分包含约10至约30个核苷酸、约12至约20个核苷酸或约12至约17个核苷酸。在一些实施例中,寡核苷酸包含与本文提供的融合核酸分子互补的核苷酸序列。在一些实施例中,寡核苷酸包含与本文提供的融合核酸分子的片段或部分互补的核苷酸序列。在一些实施例中,片段或部分包含约10至约30个核苷酸、约12至约20个核苷酸或约12至约17个核苷酸。

[0612] 在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(例如,引物)包含核苷酸序列,该核苷酸序列与其靶核苷酸序列充分互补,使得该寡核苷酸例如在高严格条件下与包含该靶核苷酸序列的核酸分子特异性地杂交。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(例如,引物)包含核苷酸序列,该核苷酸序列与其靶核苷酸序列充分互补,使得该寡核苷酸例如在允许发生聚合

反应(例如,PCR)的条件下与包含该靶核苷酸序列的核酸分子特异性地杂交。

[0613] 在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(例如,引物)可用于通过PCR(聚合酶链式反应)或测序方法启动DNA合成。在一些实施例中,寡核苷酸可用于例如使用PCR扩增核酸分子,该核酸分子是或包括本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其片段。在一些实施例中,寡核苷酸可用于对核酸分子进行测序,该核酸分子是或包括本文提供的融合核酸分子或其片段。在一些实施例中,寡核苷酸可用于例如使用PCR扩增核酸分子,该核酸分子包含本文所述的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点。在一些实施例中,寡核苷酸可用于对核酸分子进行测序,该核酸分子包含本文所述的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点。

[0614] 在一些实施例中,本文提供了寡核苷酸对,例如,引物对,其被配置为与核酸分子杂交,该核酸分子是或包括本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述),或其片段。在一些实施例中,本公开的寡核苷酸对可用于指导融合核酸分子或其片段的扩增,例如,使用PCR反应。在一些实施例中,本文提供了寡核苷酸对,例如,引物对,其被配置为与包含本文所述的融合核酸分子(例如,如表3或5至6中任一项所述)的断点的核酸分子杂交,例如,用于指导对应的融合核酸分子或其片段的扩增,例如,使用PCR反应。

[0615] 在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(例如,引物)是单链核酸分子,例如,用于在测序或扩增方法中使用。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸是双链核酸分子。在一些实施例中,双链寡核苷酸在使用前(例如,在测序或扩增方法中使用前)经过处理(例如,变性)以分离其两条链。本文提供的寡核苷酸包含足够长度的核苷酸序列以与其靶标,例如,本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)或其片段杂交,并且例如在PCR或测序期间引发延伸产物的合成。

[0616] 在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸(例如,引物)包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100个或更多个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含至少约8个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含至少约10个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含至少约12个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含至少约15个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含至少约20个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含至少约30个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含约10至约30个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含约10至约25个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,本文提供的寡核苷酸包含约10至约20个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中,

本文提供的寡核苷酸包含约10至约15个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中，本文提供的寡核苷酸包含约12至约20个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中，本文提供的寡核苷酸包含约17至约20个脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸。在一些实施例中，本文提供的寡核苷酸的长度和核苷酸序列是根据本领域已知的方法，例如，基于具体应用(例如，PCR、测序文库制备、测序)、反应条件(例如，缓冲液、温度)以及寡核苷酸的核苷酸序列或其靶互补序列的核苷酸组成等因素确定的。

[0617] 在一些实施例中，本公开的寡核苷酸(例如，引物)将核酸(例如，具有本文所述的融合核酸分子(例如，如表3或5至6中任一项所述)的断点的基因组或转录的核酸，例如，cDNA或RNA)与参考核苷酸序列(例如，没有断点的核苷酸序列)区分开来。

[0618] 在一方面，本文提供了用于扩增包含细胞遗传学异常(诸如改变、重排、染色体倒位、缺失、易位、重复或其他重排)的核酸分子的引物或引物集，该细胞遗传学异常导致本公开的融合核酸分子，例如，本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如，如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)。在另一方面，本文提供了用于扩增包含改变、重排、染色体倒位、插入、缺失、易位、重复或其他重排的核酸分子的引物或引物集，该改变、重排、染色体倒位、插入、缺失、易位、重复或其他重排导致本公开的融合核酸分子，例如，本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如，如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)。在某些方面，本文提供了等位基因特异性寡核苷酸(例如，引物)，其中寡核苷酸对中的第一个寡核苷酸与突变(例如，本文所述的融合核酸分子(例如，如表3或5至6中任一项所述)的断点)特异性地杂交，并且寡核苷酸对中的第二个寡核苷酸与该突变上游或下游的序列特异性地杂交。在某些方面，本文提供了寡核苷酸(例如，引物)对，其中寡核苷酸对中的第一个寡核苷酸与突变(例如，本文所述的融合核酸分子(例如，如表3或5至6中任一项所述)的断点)上游的序列特异性地杂交，并且寡核苷酸对中的第二个寡核苷酸与该突变下游的序列特异性地杂交。

[0619] 在一些实施例中，寡核苷酸(例如，引物)与本文所述的融合核酸分子(例如，如表3或5至6中任一项所述)的断点以及该断点任一侧的序列(例如，该断点任一侧的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸中的任一者，或该断点任一侧的1至约5个、约5至约10个、约10至约15个、约15至约20个、约20至约25个、约25至约30个、约30至约35个、约35至约40个、约40至约45个、约45至约50个、约50至约55个、约55至约60个、约60至约65个、约70至约75个、约75至约80个、约80至约85个、约85至约90个、约90至约95个或约95至约100个或更多个核苷酸中的任一者)杂交。

[0620] 抗体

[0621] 本文提供了与本公开的融合多肽或其片段，例如，由本公开的融合核酸分子，例如，本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如，如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)编码的融合多肽或其片段特异性地结合的抗体或抗体片段。

[0622] 抗体可以是任何合适类型的抗体，包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如，双特异性抗体)或抗体片段，只要抗体或抗体片段表现出特异性抗原结合活性，例如，与本公开的融合多肽或其片段，例如，由本公开的融合核酸分子，例如，本文所述

的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)编码的融合多肽或其片段结合。

[0623] 在一些实施例中,将本公开的融合多肽或其片段,例如,由本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)编码的融合多肽或其片段,用作免疫原以产生本公开的一种或多种抗体,例如,使用用于多克隆和单克隆抗体制备的标准技术。在一些实施例中,本文提供的融合多肽用于提供抗原肽片段(例如,包含至少约8个、至少约10个、至少约15个、至少约20个、至少约30个或更多个氨基酸中的任何一者),这些抗原肽片段用作免疫原,以产生本公开的一种或多种抗体,例如,使用用于多克隆和单克隆抗体制备的标准技术。如本领域已知,可以通过免疫合适的(即,免疫能力强的)受试者诸如兔、山羊、小鼠或其他哺乳动物或脊椎动物来制备本公开的抗体。适当的免疫原性制剂可以含有例如重组表达或化学合成的多肽,例如,本公开的融合多肽或其片段,例如,由本公开的融合核酸分子,例如,本文所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子(例如,如表1至6中任一项和/或本文的实例中所述)编码的融合多肽或其片段。制剂可以进一步包含佐剂,诸如弗氏完全佐剂或不完全佐剂,或类似的免疫刺激剂。

[0624] 在一些实施例中,本文提供的抗体是多克隆抗体。生产多克隆抗体的方法是本领域已知的。在一些实施例中,本文提供的抗体是单克隆抗体,其中抗体分子群仅含有一种能够与特定表位(例如,本文提供的融合多肽上的表位)发生免疫反应或结合的抗原结合位点。制备单克隆抗体的方法是本领域中已知的,例如,使用最初由Kohler和Milstein(1975)Nature256:495-497描述的标准杂交瘤技术、人B细胞杂交瘤技术(参见Kozbor等人,1983,Immunol.Today 4:72)、EBV-杂交瘤技术(参见Cole等人,第77-96页,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,Inc.,1985)或三源杂交瘤技术。生产杂交瘤的技术是众所周知的(大致参见Current Protocols in Immunology,Coligan等人编辑,John Wiley&Sons,New York,1994)。本公开的单克隆抗体也可以通过筛选重组组合免疫球蛋白文库(例如,抗体噬菌体展示文库)与目标多肽(例如,本文提供的融合多肽或其片段)来进行鉴定和分离。用于生成和筛选噬菌体展示文库的试剂盒可从市场上购买(例如,Pharmacia重组噬菌体抗体系统,目录编号27-9400-01;和Stratagene SurfZAP噬菌体展示试剂盒,目录编号240612)。另外,特别适用于生成和筛选抗体展示文库的方法和试剂的实例可见于,例如,美国专利号5,223,409;PCT公开号WO 92/18619;PCT公开号WO 91/17271;PCT公开号WO 92/20791;PCT公开号WO 92/15679;PCT公开号WO 93/01288;PCT公开号WO 92/01047;PCT公开号WO 92/09690;PCT公开号WO 90/02809;Fuchs等人(1991)Bio/Technology 9:1370-1372;Hay等人(1992)Hum.Antibod.Hybridomas3:81-85;Huse等人(1989)Science 246:1275-1281;和Griffiths等人(1993)EMBO J.12:725-734。在一些实施例中,本公开的单克隆抗体是重组抗体,诸如嵌合和人源化单克隆抗体,包括人类和非人类部分。此类嵌合和/或人源化单克隆抗体可通过本领域已知的重组DNA技术产生,例如,使用以下文献中描述的方法进行生产:PCT公开号WO 87/02671;欧洲专利申请184,187;欧洲专利申请171,496;欧洲专利申请173,494;PCT公开号WO 86/01533;美国专利号4,816,567;欧洲专利申请125,023;Better等人(1988)Science 240:1041-1043;Liu等人(1987)

Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:3439-3443;Liu等人(1987)J.Immunol.139:3521-3526;Sun等人(1987)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:214-218;Nishimura等人(1987)Cancer Res.47:999-1005;Wood等人(1985)Nature 314:446-449;Shaw等人(1988)J.Natl.Cancer Inst.80:1553-1559;Morrison(1985)Science 229:1202-1207;Oi等人(1986)Bio/Techniques 4:214;美国专利5,225,539;Jones等人(1986)Nature 321:552-525;Verhoeyan等人(1988)Science 239:1534;和Beidler等人(1988)J.Immunol.141:4053-4060。在一些实施例中,本公开的单克隆抗体为人单克隆抗体。在一些实施例中,使用本领域已知的方法制备人单克隆抗体,例如,使用不能表达内源性免疫球蛋白重链和轻链基因但可以表达人重链和轻链基因的转基因小鼠。关于这种生产人抗体技术的概述,参见Lonberg和Huszar(1995)Int.Rev.Immunol.13:65-93。关于这种生产人抗体和人单克隆抗体的技术的详细讨论,以及用于生产此类抗体的方案,参见例如美国专利5,625,126;美国专利5,633,425;美国专利5,569,825;美国专利5,661,016;和美国专利5,545,806。

[0625] 在一些实施例中,本公开的抗体或抗体片段是分离的抗体或抗体片段,其已从其自然环境的组分或用于产生该抗体或抗体片段的细胞培养物中分离。在一些实施例中,如通过例如电泳(例如,SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如,离子交换或反相HPLC)方法所确定的,将本公开的抗体纯化至大于95%或99%的纯度。

[0626] 在一些实施例中,本公开的抗体可用于通过标准技术(诸如亲和色谱法或免疫沉淀)分离本文提供的融合多肽或其片段。在一些实施例中,本公开的抗体可用于例如在组织样品、细胞裂解物或细胞上清液中检测本文提供的融合多肽或其片段,以评估融合多肽的表达水平和/或模式。可通过将抗体与可检测物质偶联来促进检测。因此,在一些实施例中,本公开的抗体与可检测物质(诸如酶、辅基、荧光材料、发光材料、生物发光材料和放射性材料)偶联。合适的酶的非限制性实例包括,例如,辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;合适的辅基复合物的实例包括,例如,链霉亲和素/生物素和亲和素/生物素;合适的荧光材料的实例包括,例如,伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹酰氯或藻红蛋白;发光材料的实例包括但不限于,鲁米诺;生物发光材料的实例包括,例如,荧光素酶、荧光素和水母发光蛋白;并且合适的放射性材料的实例包括,例如,^{125}I、^{131}I、^{35}S或^{3}H。

[0627] 本公开的抗体或抗体片段也可以例如根据本文提供的方法诊断性地使用,例如,检测和/或监测组织或体液中(例如,含肿瘤细胞的组织或体液中)的蛋白质水平(例如,本文提供的融合多肽的蛋白质水平)。

[0628] 在某些实施例中,本文提供了一种抗体,其解离常数(Kd)为≤1μM、≤100nM、≤10nM、≤1nM、≤0.1nM、≤0.01nM或≤0.001nM(例如,10^{-8}M或更小,例如10^{-8}M至10^{-13}M,例如10^{-9}M至10^{-13}M)。测量抗体亲和力(例如,Kd)的方法是本领域已知的,并且包括但不限于放射性标记抗原结合测定(RIA)和BIACORE®表面等离子体共振测定。在一些实施例中,使用本公开的抗体的Fab版本及其抗原(例如,本文提供的融合多肽)来确定抗体亲和力(例如,Kd)。在一些实施例中,使用本公开的抗体的Fab版本及其抗原(例如,本文提供的融合多肽)进行RIA。

[0629] 在某些实施例中,本文提供的抗体是抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')$_2$、Fv和单链抗体分子(例如,scFv)片段,以及本文所述或本领域已知的其

他片段。

[0630] 在某些实施例中,本文提供的抗体为双抗体。双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价或双特异性的。在某些实施例中,本文提供的抗体为三抗体或四抗体。

[0631] 在某些实施例中,本文提供的抗体为单结构域抗体。单结构域抗体为包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变结构域的抗体片段。在某些实施例中,单结构域抗体为人单结构域抗体。

[0632] 抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化,以及由重组宿主细胞(例如,大肠杆菌或噬菌体)生产,如本领域已知和本文所述。

[0633] 在某些实施例中,本文提供的抗体是嵌合抗体。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,来源于小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物(诸如猴)的可变区)和人恒定区。在另外的实例中,嵌合抗体为其中抗体的类别或亚类已经从亲本抗体的类别或亚类改变的“类别转换”抗体。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0634] 在某些实施例中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以减少对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR,例如CDR(或其部分)来源于非人抗体,并且框架区(FR)(或其部分)来源于人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施例中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基所来源于的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。人源化抗体及其制备方法是本领域已知的。可以用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳拟合”方法选择的框架区;来源于轻链或重链可变区的特定亚群的人抗体的共识序列的框架区;人成熟(体细胞突变)框架区或人种系框架区;以及来源于筛选FR文库的框架区。

[0635] 在某些实施例中,本文提供的抗体是人抗体。可以使用本领域已知的各种技术来产生人抗体。例如,可以通过将免疫原施用于转基因动物来制备人抗体,该转基因动物已被修饰以响应于抗原激发而产生具有人可变区的完整人抗体或完整抗体。此类动物通常含有全部或部分人免疫球蛋白基因座,这些基因座替换内源性免疫球蛋白基因座,或以染色体外方式存在,或随机整合到动物的染色体中。在此类转基因动物(例如,小鼠)中,内源性免疫球蛋白基因座通常已被灭活。可以进一步修饰来自由此类动物产生的完整抗体的人可变区,例如通过与不同的人恒定区组合。人抗体也可以通过本领域已知的基于杂交瘤的方法来制备,例如,使用已知的人骨髓瘤和小鼠-人异骨髓瘤细胞系来生产人单克隆抗体。人抗体还可以通过分离选自人源噬菌体展示文库的Fv克隆可变结构域序列产生。然后可以将此类可变结构域序列与预期的人恒定结构域结合。用于从抗体库中选择人抗体的技术是本领域已知的,并在本文中描述。

[0636] 可以通过筛选组合文库中具有一个或多个所需活性的抗体来分离本公开的抗体。例如,本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库以获得具有所需结合特征的抗体。在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因组库通过聚合酶链式反应(PCR)单独克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以从该噬菌体文库中筛选抗原结合噬菌体。噬菌体通常将抗体片段展示为单链Fv(scFv)片段或Fab片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而无需构建杂交瘤。替代性地,可以克隆初始抗体组库(例如,来

自人)以提供针对广泛的非自身抗原和自身抗原的抗体的单一来源,而无需任何免疫。还可通过以下方式来合成初始文库:克隆来自干细胞的未重排的V基因区段;并使用含有随机序列的PCR引物来编码高度可变的CDR3区域并完成体外重排。在本文中从人抗体文库分离出的抗体或抗体片段被认为是人抗体或人抗体片段。

[0637] 在某些实施例中,本文提供的抗体为多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点或至少两种不同抗原具有结合特异性的单克隆抗体。例如,其中一种结合特异性可以是针对本公开的融合多肽,而另一种结合特异性可以是针对任何其他抗原。可以将多特异性抗体制备为全长抗体或抗体片段。用于制备多特异性抗体的技术是本领域已知的,并且包括但不限于具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达,以及"旋钮入孔(knob-in-hole)"工程化。还可通过以下方式来制备多特异性抗体:对静电转向效进行工程化应(例如,通过在恒定区中引入突变)来制备异二聚体Fc;使两个或更多个抗体或片段交联;使用亮氨酸拉链来产生双特异性抗体;使用"双抗体"技术来制备双特异性抗体片段;使用单链Fv(scFv)二聚体;以及制备三特异性抗体。具有三个或更多个功能性抗原结合位点的工程化抗体,包括"章鱼抗体",也包括在本公开中。本公开的抗体或抗体片段还包括"双重作用FAb"或"DAF",例如,包含与本公开的融合多肽以及另一种不同的抗原结合的抗原结合位点。

[0638] 在某些实施例中,考虑了本文提供的抗体的氨基酸序列变体。例如,可能期望改善抗体的结合亲和力和/或其他生物特性。可以通过向编码抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备本公开的抗体的氨基酸序列变体。此类修饰包括例如抗体的氨基酸序列内的残基的缺失、和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任意组合以实现最终抗体,前提条件是最终抗体具有所需特征,例如,抗原结合。

[0639] 在某些实施例中,提供了具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代突变的目的位点包括HVR和FR。可以将氨基酸取代引入目标抗体中,并对产物进行所需活性(例如,保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性,或改善或减少的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC))筛选。

[0640] 在某些实施例中,改变本公开的抗体以增加或降低抗体糖基化的程度。可通过改变抗体的氨基酸序列使得产生或去除一个或多个糖基化位点来方便地实现糖基化位点向抗体的添加或缺失。进一步提供了具有两分型寡糖的抗体变体,例如,其中连接至抗体的Fc区的双角寡糖被GlcNAc两分。在一些实施例中,本公开的抗体变体可能具有增加的岩藻糖基化。在一些实施例中,本公开的抗体变体可能具有降低的岩藻糖基化。在一些实施例中,本公开的抗体变体可能具有改善的ADCC功能。在一些实施例中,本公开的抗体变体可能具有降低的ADCC功能。还提供了在连接至Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可能具有改善的CDC功能。在一些实施例中,本公开的抗体变体可能具有增加的CDC功能。在一些实施例中,本公开的抗体变体可能具有降低的CDC功能。

[0641] 在某些实施例中,可将一个或多个氨基酸修饰引入本公开的抗体的Fc区中,从而生成Fc区变体。Fc区变体可包含人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),其在一个或多个氨基酸位置上包含氨基酸修饰(例如取代)。

[0642] 在某些实施例中,本公开考虑了具有一些但不是全部效应子功能的抗体变体,这使其成为应用的期望候选物,其中体内的抗体的半衰期为重要的而某些效应子功能(诸如

CDC和ADCC)为不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定,以确认CDC和/或ADCC活性的降低/消耗。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc-γ-R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的原代细胞(例如,NK细胞)仅表达Fc-γ-RIII,而单核细胞表达Fc-γ-RI、Fc-γ-RII和Fc-γ-RIII。具有降低的效应子功能的抗体包括具有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一者或多者的取代的那些。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265、269、270、297和327中的两者或更多者处具有取代的Fc突变体,包括所谓的"DANA"Fc突变体,其残基265和297被取代为丙氨酸。具有改善的或减弱的与FcR的结合的抗体变体也包括在本公开中。在某些实施例中,抗体变体包含具有改善ADCC的一个或多个氨基酸取代的Fc区,例如,在Fc区的位置298、333和/或334处的取代。在一些实施例中,Fc区残基的编号是根据EU残基编号进行的。在一些实施例中,在Fc区中进行改变,这些改变导致C1q结合和/或CDC发生改变(即,改善或减弱)。在一些实施例中,本公开的抗体包括具有增加的半衰期和改善的与新生儿Fc受体(FcRn)的结合的抗体,例如,包含改善Fc区与FcRn的结合的一个或多个取代。此类Fc变体包括在以下Fc区残基中的一者或多者处具有取代的Fc变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如,对Fc区残基434的取代。关于Fc区变体的其他实例,还参见Duncan和Winter,Nature322:738-40(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;和WO 94/29351。

[0643] 在某些实施例中,本文提供的抗体是半胱氨酸工程化的抗体(例如,"thioMAb"),其中抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代。在一些实施例中,被取代的残基存在于抗体的可接近位点。如本文进一步描述的,通过用半胱氨酸取代那些残基,反应性硫醇基团由此定位于抗体的可接近位点处,并且可以用于将抗体缀合至其他部分(诸如药物部分或接头-药物部分),例如,以产生免疫缀合物。在某些实施例中,可用半胱氨酸取代下列残基中的任何一者或多者:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);以及重链Fc区的S400(EU编号)。半胱氨酸工程化的抗体可使用本领域已知的任何合适方法生成。

[0644] 在一些实施例中,本文提供的抗体或抗体片段包含标记或标签。在一些实施例中,标记或标签为放射性标记、荧光标记、酶标记、序列标签、生物素或其他配体。标记或标签的实例包括但不限于6xHis标签、生物素标签、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)标签、绿色荧光蛋白(GFP)标签、c-myc标签、FLAG标签、硫氧还蛋白标签、Glu标签、Nus标签、V5标签、钙调蛋白结合蛋白(CBP)标签、麦芽糖结合蛋白(MBP)标签、几丁质标签、碱性磷酸酶(AP)标签、HRP标签、生物素羧基载体蛋白(BCCP)标签、钙调蛋白标签、S标签、Strep标签、血凝素(HA)标签、地高辛(DIG)标签、DsRed、RFP、荧光素酶、短四半胱氨酸标签、Halo标签和Nus标签。在一些实施例中,标记或标签包括检测剂,诸如荧光分子或亲和试剂或标签。

[0645] 在一些实施例中,本文提供的抗体或抗体片段与药物分子(例如,本文所述的抗癌剂)或细胞毒性剂(诸如默坦辛(mertansine)或单甲基金丝桃素E(MMAE))缀合。

[0646] 在某些实施例中,本文提供的抗体或抗体片段可以被进一步修饰,以含有额外的非蛋白质部分。此类分子可以适合于抗体的衍生化,例如包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)和葡聚糖或聚(正乙烯基吡咯烷酮)聚乙二

醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,甘油)、聚乙烯醇、聚乙二醇丙醛及其混合物。聚合物可具有任何分子量,并且可以是支链的或非支链的。连接至抗体的聚合物的数量可变化,并且如果连接了多于一个聚合物,则聚合物可以为相同或不同的分子。通常,可基于以下考虑因素确定用于衍生化的聚合物的数量和/或类型,这些考虑因素包括但不限于抗体待改善的特定特性或功能或抗体衍生物是否将在限定条件下用于疗法中等。在一些实施例中,本文提供了与碳纳米管缀合的抗体,例如,用于使用辐射选择性地将抗体加热至杀死抗体近端细胞的温度的方法中。

[0647] (iv)样品

[0648] 多种材料可以是本公开的任何方法(诸如用于检测本公开的融合核酸分子或融合多肽或其片段的方法)中使用的样品的来源或充当样品。

[0649] 例如,样品可以为或来源于:固体组织,诸如来自新鲜、冷冻和/或保存的器官、组织样品、活检(例如,肿瘤、组织或液体活检)、切除、涂片或抽吸物;刮屑;骨髓或骨髓样本;骨髓抽吸物;血液或任何血液成分;血细胞;体液,诸如脑脊液、羊水、尿液、唾液、痰、腹膜液或间质液;胸膜液;腹水;组织或细针活检样品;手术样本;含细胞的体液;自由漂浮的核酸;粪便;淋巴;妇科液体;皮肤拭子;阴道拭子;口腔拭子;鼻拭子;冲洗液或灌洗液,诸如导管灌洗液或支气管肺泡灌洗液;来自个体妊娠或发育过程中任何时间的细胞;来自癌症或肿瘤的细胞;其他体液、分泌物和/或排泄物和/或来自其中的细胞。在一些实施例中,样品为或包括从个体获得的细胞。在一些实施例中,样品为或来源于血液或血液成分,例如从液体活检获得。在一些实施例中,样品为或来源于肿瘤样品。在一些实施例中,样品是或包括生物组织或流体。在一些实施例中,样品可以含有不与自然界中的样品来源自然混合的化合物,诸如防腐剂、抗凝剂、缓冲剂、固定剂、营养剂、抗生素等。在一些实施例中,将样品保存为冷冻样品或保存为甲醛固定或多聚甲醛固定的石蜡包埋(FFPE)组织制剂。在一些实施例中,样品包括循环肿瘤细胞(CTC)。

[0650] 在一个实施例中,样品包括与肿瘤相关联的一种或多种细胞,例如,肿瘤细胞或肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。在一个实施例中,样品包含一个或多个癌前或恶性细胞。在一个实施例中,样品获自血液系统恶性肿瘤(或恶性肿瘤前期),例如本文所述的血液系统恶性肿瘤(或恶性肿瘤前期)。在一个实施例中,样品获自癌症,诸如本文所述的癌症。在一些实施例中,样品获自实体瘤、软组织肿瘤或转移性病变。在其他实施例中,样品包含来自手术切缘的组织或细胞。在一个实施例中,样品为或获自血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液的液体活检。在一些实施例中,样品包含无细胞DNA(cfDNA)和/或循环肿瘤DNA(ctDNA),例如,来自血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液的活检。在另一个实施例中,样品包含一个或多个循环肿瘤细胞(CTC)(例如,获自血液样品的CTC)。在一个实施例中,样品为不与肿瘤或癌症相关联的细胞,例如,非肿瘤或非癌症细胞或外周血淋巴细胞。

[0651] 在一些实施例中,样品为通过任何适当的手段直接从目标源获得的“原代样品”。例如,在一些实施例中,通过选自活检(例如,细针抽吸或组织活检)、手术或体液(例如,血液、淋巴或粪便)采集的方法获得原代生物样品。在一些实施例中,从上下文可以清楚地看出,术语“样品”是指通过处理原代样品(例如,通过去除原代样品的一个或多个组分和/或通过向原代样品添加一种或多种药剂)而获得的制剂。此类处理过的样品可以包括例如从样品中提取的或通过对原代样品进行扩增方法、mRNA逆转录或某些组分(诸如核酸和/或蛋

白质)的分离和/或纯化等技术而获得的核酸(例如,用于在本文提供的任何融合核酸分子检测方法中使用)或蛋白质(例如,用于在本文提供的任何融合多肽检测方法中使用)。

[0652] 在一些实施例中,样品包括核酸,例如,基因组DNA、cDNA或mRNA。在一些实施例中,样品包括无细胞DNA(cfDNA)。在一些实施例中,样品包括无细胞RNA(cfRNA)。在一些实施例中,样品包括循环肿瘤DNA(ctDNA)。在某些实施例中,核酸被纯化或分离(例如,从其天然状态中去除)。在一些实施例中,样品包括肿瘤或癌症核酸,诸如来自肿瘤或癌症样品的核酸,例如,基因组DNA、RNA或来源于RNA的cDNA,或来自液体活检的核酸,例如,来自血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液的ctDNA。在某些实施例中,肿瘤或癌症核酸样品或ctDNA样品被纯化或分离(例如,将其从其天然状态中去除)。

[0653] 在一些实施例中,样品包括肿瘤或癌症蛋白质或多肽,诸如来自肿瘤或癌症样品的蛋白质或多肽,或来自液体活检的蛋白质或多肽,例如,来自血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液。在某些实施例中,蛋白质或多肽被纯化或分离(例如,从其天然状态中去除)。

[0654] 在一些实施例中,样品获自患有癌症(诸如本文所述的癌症)的个体。在一些实施例中,样品包括本公开的融合核酸分子或融合多肽。

[0655] 在一些实施例中,样品为对照样品或参考样品,例如,不含有本文所述的融合核酸分子或融合多肽。在某些实施例中,参考样品被纯化或分离(例如,将其从其天然状态中去除)。在某些实施例中,参考或对照样品包括本文所述的任何融合核酸分子或融合多肽的野生型或非突变的核酸分子或多肽对应物。在其他实施例中,参考样品来自非肿瘤或癌症样品,例如,血液对照、正常邻近肿瘤(NAT)、或来自相同或不同个体的任何其他非癌性样品。

[0656] 在一些实施例中,在样品中检测到本公开的融合核酸分子,该样品包括从样品(例如,肿瘤或癌症样品、正常邻近组织(NAT)样品、组织样品或从个体获得的血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液样品)中分离的基因组或亚基因组DNA片段或RNA(例如,mRNA)。在一些实施例中,样品包括来源于mRNA样品或来自包含mRNA的样品的cDNA。在一些实施例中,在包含无细胞DNA(cfDNA)、无细胞RNA和/或循环肿瘤DNA(ctDNA)的样品中检测到本公开的融合核酸分子。在一些实施例中,在包含无细胞DNA(cfDNA)和/或循环肿瘤DNA(ctDNA)的样品中检测到本公开的融合核酸分子。在一些实施例中,在包含循环肿瘤DNA(ctDNA)的样品中检测到本公开的融合核酸分子。

[0657] C.抗癌疗法

[0658] 本公开的某些方面涉及抗癌疗法,以及用于鉴定可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的患有癌症的个体的方法;用于选择用于患有癌症的个体的治疗的方法;用于鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法;用于预测患有癌症的个体的存活期的方法;用于治疗癌症或延缓癌症进展的方法;用于监测、评估或筛查患有癌症的个体的方法;用于检测个体中是否存在癌症的方法;用于监测个体中癌症的进展或复发的方法;用于鉴定用于有此需要的个体的癌症的候选治疗的方法。本公开还提供了抗癌疗法的用途(例如,在治疗个体癌症或延缓个体癌症进展的方法中,或在制造用于治疗癌症或延缓癌症进展的药物的方法中)。在一些情况下,本公开的方法可以包括基于所生成的基因组和/或测序突变谱而对个体施用抗癌疗法或应用抗癌疗法。抗癌疗法可指有效治疗癌细胞的化合物。抗癌剂或抗癌疗法的实例包括但不限于烷化剂、抗代谢物、天然产物、激素、化学疗法、放射疗

法、免疫疗法、手术或被配置为靶向特定细胞信号传导途径中的缺陷(例如,DNA错配修复(MMR)途径中的缺陷)的疗法。

[0659] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、包含本公开的融合核酸分子或多肽的癌症治疗、正在临床试验中测试的癌症治疗、靶向疗法、正在临床试验中测试的包含本公开的融合核酸分子或多肽的癌症治疗,或其任意组合,例如,下文将进一步详细描述。在一些实施例中,抗癌疗法为激酶抑制剂,诸如本文所述或本领域已知的激酶抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂为本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-特异性抑制剂。在一些实施例中,核酸抑制本公开的融合核酸分子或多肽(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由此类融合核酸分子编码的融合多肽)的表达。

[0660] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法为ALK靶向疗法,例如,如本文所述或本领域已知。在一些实施例中,ALK靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ALK靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ALK靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,ALK靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ALK靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ALK特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ALK多肽的激酶活性。在一些实施例中,ALK靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、阿来替尼(AF802、CH5424802)、色瑞替尼、劳拉替尼、布加替尼、恩沙替尼(X-396)、瑞普替尼(TPX-005)、恩曲替尼(RXDX-101)、AZD3463、CEP-37440、贝扎替尼(TSR-011)、ASP3026、KRCA-0008、TQ-B3139、TPX-0131、TAE684(NVP-TAE684)、CT-707、WX-0593、奥卡替尼、SIM1803-1A、PLB1003、SAF-189s、PF03446962、TQ-B3101、APG-2449、X-376、CEP-28122和GSK1838705A。在一些实施例中,核酸抑制本公开的ALK融合核酸分子或多肽的表达。在一些实施例中,ALK靶向疗法为ALK激酶抑制剂,例如,如WO2005016894的实例3-39中所述,其通过援引并入本文。

[0661] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的BRAF靶向疗法。在一些实施例中,BRAF靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对BRAF重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的BRAF靶向疗法、正在临床试验中测试的针对BRAF重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,BRAF靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,BRAF靶向疗法是本领域已知或本文所述的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,BRAF靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或BRAF特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制BRAF多肽的激酶活性。在一些实施例中,BRAF靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼、PLX4720、PLX-3603、达拉非尼(GSK2118436)、康奈非尼(LGX818)、GDC-0879、RAF265、XL281、ARQ736、BAY73-4506、维莫非尼(例如,Zelboraf®)、考比替尼(例如,Cotellic®)、比美替尼(例如,Mektovi®)、瑞戈

非尼(例如,Stivarga®)、司美替尼(例如,Koselugo®)、曲美替尼(例如,Mekinist®)或BAY 43-9006。在一些实施例中,核酸抑制本公开的BRAF融合核酸分子或多肽的表达。

[0662] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的EGFR靶向疗法。在一些实施例中,EGFR靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对EGFR重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的EGFR靶向疗法、正在临床试验中测试的针对EGFR重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,EGFR靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,EGFR靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,EGFR靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或EGFR特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制EGFR多肽的激酶活性。在一些实施例中,EGFR靶向疗法包括以下中的一者或多者:西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼。在一些实施例中,核酸抑制本公开的EGFR融合核酸分子或多肽的表达。

[0663] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的ERBB2靶向疗法。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ERBB2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ERBB2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ERBB2重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ERBB2特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ERBB2多肽的激酶活性。在一些实施例中,ERBB2靶向疗法包括以下中的一者或多者:阿法替尼、TAK-285、来那替尼、达克替尼、BMS-690514、BMS-599626、培利替尼、CP-724714、拉帕替尼、TAK-165、ARRY-380、AZD8931、AV-203、AMG-888、MM-111、MM-121、MM-141、LJM716、REGN1400、MEHD7945A、RG7116、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦新(T-DM1)、帕妥珠单抗、卡奈替尼(CI-1033)或APC 8024。在一些实施例中,核酸抑制本公开的ERBB2融合核酸分子或多肽的表达。

[0664] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的FGFR1靶向疗法。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或FGFR1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR1多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR1靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、

XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼(例如,Pemazyre®,INCB054828)、厄达替尼(JNJ-42756493,例如,Balversa®)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、帕唑帕尼(例如,Votrient®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)或PKC412。在一些实施例中,核酸抑制本公开的FGFR1融合核酸分子或多肽的表达。

[0665] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的FGFR2靶向疗法。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR2重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或FGFR2特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR2多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR2靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼(例如,Pemazyre®,INCB054828)、厄达替尼(JNJ-42756493,例如,Balversa®)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、芒柄花黄素、RO4383596、Ki23057、SU5402、RLY-4008、帕唑帕尼(例如,Votrient®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)或PKC412。在一些实施例中,核酸抑制本公开的FGFR2融合核酸分子或多肽的表达。

[0666] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的FGFR3靶向疗法。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR3重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR3靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR3重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或FGFR3特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制FGFR3多肽的激酶活性。在一些实施例中,FGFR3靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼(例如,Pemazyre®,INCB054828)、厄达替尼(JNJ-42756493,例如,Balversa®)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、PKC412、沃凡妥单抗(B-70)、帕唑帕尼(例如,Votrient®)或MFGR1877S。在一些实施例中,核酸抑制本公开的FGFR3融合核酸分子或多肽的表达。

[0667] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的MET靶向疗法。在

一些实施例中,MET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对MET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的MET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对MET重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,MET靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,MET靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,MET靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或MET特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制MET多肽的激酶活性。在一些实施例中,MET靶向疗法包括替凡替尼、卡博替尼、克唑替尼、PHA-665752和/或卡马替尼(INC280)。在一些实施例中,核酸抑制本公开的MET融合核酸分子或多肽的表达。

[0668] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的NTRK1靶向疗法。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对NTRK1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的NTRK1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对NTRK1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或NTRK1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制NTRK1多肽的激酶活性。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法包括奥曲替尼(DCC-2701)。在一些实施例中,NTRK1靶向疗法包括以下中的一者或多者:奥曲替尼(DCC-2701)、AG 879(Tyrphostin AG 879)、抗TrK抗体、ARRY 954、AR523、AZ-23、AZ623、苯并三唑、CEP-2563、达鲁舍替(PHA-739358)、恩曲替尼(也称为RXDX-101或NMS-E628)、DS-6051、GNF 5837、GW 441756、茚并吡咯并吡唑12a、异噻唑5n、拉罗替尼(以前也称为LOXO-101或ARRY-470)、来他替尼(CEP-701)、赛利替尼(LOXO-195)、大环化合物、ONO-5390556、羟吲哚3、培加曲替尼(SNA-120)、PHA-848125、PLX7486、吡唑衍生物、吡唑并[1;5a]嘧啶、吡啶并吡唑、吡啶并喹唑啉基、吡啶并三唑、吡咯烷基硫脲、吡咯烷基脲、吡咯并[2;3-d]嘧啶、喹唑啉基、瑞普替尼(TPX-0005)、Ro 08-2750、经取代的吡唑并[1;5a]嘧啶、司曲替尼(MGCD516)、SNA-125、他维勒胺、噻唑20h、F17752、卡博替尼(XL184)、梅沙替尼(LY2801653)、贝扎替尼(TSR-011)、多韦替尼、ONO-7579和/或VMD-928。

[0669] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的RAF1靶向疗法。在一些实施例中,RAF1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RAF1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RAF1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RAF1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,RAF1靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,RAF1靶向疗法是本领域已知或本文所述的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,RAF1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或RAF1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制RAF1多肽的激酶活性。在一些实施例中,RAF1靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼(BAY49-9006)、比美替尼(例如,Mektovi®)、考比替尼(例如,Cotellic®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)、曲美替尼(例如,Mekinit®)或RAF265。在一些实施例中,核酸抑制本公开的RAF1融合核酸分子或多肽的表达。

[0670] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的RET靶向疗法。在一些实施例中,RET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RET重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,RET靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,RET靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,RET靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或RET特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制RET多肽的激酶活性。在一些实施例中,RET靶向疗法包括以下中的一者或多者:赛普替尼(例如,Retevmo®)、普拉替尼(例如,Gavreto®)、阿来替尼(例如,Alecensa®)、卡博替尼(例如,Cabometyx®)、乐伐替尼(例如,Lenvima®)、帕纳替尼(例如,Iclusig®)、瑞戈非尼(例如,Stivarga®)、索拉非尼(例如,Nexavar®)、舒尼替尼(例如,Sutent®)或凡德他尼(例如,Caprelsa®)。

[0671] 在一些实施例中,核酸抑制本公开的RET融合核酸分子或多肽的表达。

[0672] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的ROS1靶向疗法。在一些实施例中,ROS1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ROS1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ROS1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ROS1重排癌症的治疗,或其任意组合。在一些实施例中,ROS1靶向疗法是本领域已知或本文所述的激酶抑制剂。在一些实施例中,ROS1靶向疗法是本领域已知或本文所述的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,ROS1靶向疗法是本领域已知或本文所述的多激酶抑制剂或ROS1特异性抑制剂。在一些实施例中,激酶抑制剂抑制ROS1多肽的激酶活性。在一些实施例中,ROS1靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼(例如,Xalkori®)、劳拉替尼(例如,Lorbrena®)、TQ-B3139、瑞普替尼(TPX-0005)、布加替尼(例如,Alunbrig®)、卡博替尼(例如,Cabometyx®)、色瑞替尼(例如,Zykadia®)或恩曲替尼。在一些实施例中,核酸抑制本公开的ROS1融合核酸分子或多肽的表达。

[0673] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法与额外的抗癌疗法组合施用。在一些实施例中,额外的抗癌疗法是本领域已知或本文所述的任何抗癌疗法。在一些实施例中,额外的抗癌疗法包括以下中的一者或多者:小分子抑制剂、化疗剂、癌症免疫疗法、抗体、细胞疗法、核酸、手术、放射疗法、抗血管生成疗法、抗DNA修复疗法、抗炎疗法、抗肿瘤剂、生长抑制剂、细胞毒性剂、疫苗、小分子激动剂、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC),或其任意组合。

[0674] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,CDK抑制剂抑制CDK4。在一些实施例中,CDK抑制剂抑制细胞周期蛋白D/CDK4。在一些实施例中,CDK抑制剂为(a)抑制CDK4的一种或多种酶活性的小分子;(b)抑制CDK4的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制CDK4的一种或多种活性、结合并抑制CDK4的表达、和/或结合并抑制表达CDK4的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制

CDK4表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,CDK抑制剂抑制CDK4和CDK6。在一些实施例中,CDK抑制剂为CDK4的小分子抑制剂(例如,竞争性或非竞争性抑制剂)。CDK抑制剂的非限制性实例包括帕布昔利布(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和阿贝西利(abemaciclib),及其药用盐。

[0675] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括小鼠双微体2同源物(MDM2)抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,MDM2抑制剂为(a)抑制MDM2的一种或多种活性(例如,与p53结合)的小分子;(b)抑制MDM2的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制MDM2的一种或多种活性、结合并抑制MDM2的表达、和/或结合并抑制表达MDM2的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制MDM2表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,MDM2抑制剂为MDM2的小分子抑制剂(例如,竞争性或非竞争性抑制剂)。MDM2抑制剂的非限制性实例包括nutlin-3a、RG7112、依达奴林(RG7388)、AMG-232、MI-63、MI-291、MI-391、MI-77301(SAR405838)、APG-115、DS-3032b、NVP-CGM097和HDM-201(思瑞德林),及其药用盐。在一些实施例中,MDM2抑制剂抑制或破坏MDM2与p53之间的相互作用。

[0676] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括以下中的一者或多者(单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用):抗代谢物、DNA损伤剂或含铂治疗剂(例如,5-阿扎胞苷、5-氟尿嘧啶、阿卡地新、白消安、卡铂、顺铂、苯丁酸氮芥、CPT-11、阿糖胞苷、柔红霉素、地西他滨、多柔比星、依托泊苷、氟达拉滨、吉西他滨、伊达比星、放射、奥沙利铂、替莫唑胺、拓扑替康、曲贝替定、GSK2830371或鲁卡帕尼);促凋亡剂(例如,BCL2抑制剂或下调剂、SMAC模拟物或TRAIL激动剂,诸如ABT-263、ABT-737、奥利多宁、维奈克拉、维奈克拉与抗CD20抗体(诸如奥比妥珠单抗或利妥昔单抗)的组合、1396-11、ABT-10、SM-164、D269H/E195R或rhTRAIL);酪氨酸激酶抑制剂(例如,如本文所述);RAS、RAF、MEK或MAPK途径的抑制剂(例如,AZD6244、达拉非尼、LGX818、PD0325901、匹马赛替尼、曲美替尼或维莫非尼);PI3K、mTOR或Akt的抑制剂(例如,如本文所述);CDK抑制剂(例如,如本文所述);PKC抑制剂(例如,LXS196或索曲妥林);基于抗体的治疗剂(例如,抗PD-1或抗PDL1抗体,诸如阿特珠单抗、帕博利珠单抗、纳武单抗或斯巴达珠单抗;抗CD20抗体,诸如奥比妥珠单抗或利妥昔单抗;或抗DR5抗体,诸如曲齐妥单抗);蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或MG-132);HDAC抑制剂(例如,SAHA或VPA);抗生素(例如,放线菌素D);含锌治疗剂(例如,锌或ZMC1);HSP抑制剂(例如,格尔德霉素);ATPase抑制剂(例如,archazolid);有丝分裂抑制剂(例如,紫杉醇或长春新碱);二甲双胍;甲氨蝶呤;丹参酮IIA;和/或P5091。

[0677] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括酪氨酸激酶抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,酪氨酸激酶抑制剂为(a)抑制酪氨酸激酶的一种或多种酶活性的小分子;(b)抑制酪氨酸激酶的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制酪氨酸激酶的一种或多种活性、结合并抑制酪氨酸激酶的表达(诸如细胞表面表达)、和/或结合并抑制表达酪氨酸激酶的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性

(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制酪氨酸激酶表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,酪氨酸激酶抑制剂为酪氨酸激酶的小分子抑制剂(例如,竞争性或非竞争性抑制剂)。酪氨酸激酶抑制剂的非限制性实例包括伊马替尼、克诺拉尼、利尼伐尼、尼达尼布、阿昔替尼、达沙替尼、伊美司他、米哚妥林、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、莫特塞尼、马赛替尼、瓦他拉尼、卡博替尼、替沃扎尼、OSI-930、Ki8751、替拉替尼、多韦替尼、酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1296和阿木替尼,及其药用盐。

[0678] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,MEK抑制剂抑制MEK1和/或MEK2的一种或多种活性。在一些实施例中,抗癌疗法/MEK抑制剂为(a)抑制MEK的一种或多种酶活性的小分子;(b)抑制MEK的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制MEK的一种或多种活性、结合并抑制MEK的表达、和/或结合并抑制表达MEK的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制MEK表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,MEK抑制剂为MEK的小分子抑制剂(例如,竞争性或非竞争性抑制剂)。MEK抑制剂的非限制性实例包括曲美替尼、考比替尼、比美替尼、CI-1040、PD0325901、司美替尼、AZD8330、TAK-733、GDC-0623、瑞法替尼、匹马塞替布、RO4987655、RO5126766、WX-544和HL-085,及其药用盐。在一些实施例中,抗癌疗法抑制Raf/MEK/ERK途径的一种或多种活性,包括Raf、MEK和/或ERK的抑制剂。

[0679] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,mTOR抑制剂为(a)抑制mTOR的一种或多种酶活性的小分子;(b)抑制mTOR的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制mTOR的一种或多种活性、结合并抑制mTOR的表达、和/或结合并抑制表达mTOR的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制mTOR表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,mTOR抑制剂为mTOR的小分子抑制剂(例如,竞争性抑制剂,诸如ATP竞争性抑制剂,或非竞争性抑制剂,诸如雷帕霉素类似物)。mTOR抑制剂的非限制性实例包括替西罗莫司、依维莫司、地磷莫司、达托利司、GSK2126458、XL765、AZD8055、AZD2014、MLN128、PP242、NVP-BEZ235、LY3023414、PQR309、PKI587和OSI027,及其药用盐。在一些实施例中,抗癌疗法抑制Akt/mTOR途径的一种或多种活性,包括Akt和/或mTOR的抑制剂。

[0680] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括PI3K抑制剂或Akt抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,PI3K抑制剂抑制PI3K的一种或多种活性。在一些实施例中,抗癌疗法/PI3K抑制剂为(a)抑制PI3K的一种或多种酶活性的小分子;(b)抑制PI3K的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制PI3K的一种或多种活性、结合并抑制PI3K的表达、和/或结合并抑制表达PI3K的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制PI3K表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、

miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,PI3K抑制剂为PI3K的小分子抑制剂(例如,竞争性或非竞争性抑制剂)。PI3K抑制剂的非限制性实例包括GSK2636771、布帕尼西(BKM120)、AZD8186、库潘尼西(BAY80-6946)、LY294002、PX-866、TGX115、TGX126、BEZ235、SF1126、艾代拉利司(GS-1101、CAL-101)、匹替利司(GDC-094)、GDC0032、IPI145、INK1117(MLN1117)、SAR260301、KIN-193(AZD6482)、度维利塞、GS-9820、GSK2636771、GDC-0980、AMG319、帕唑帕尼和阿培利司(BYL719,Piqray),及其药用盐。在一些实施例中,AKT抑制剂抑制AKT(例如,AKT1)的一种或多种活性。在一些实施例中,AKT抑制剂为(a)抑制AKT1的一种或多种酶活性的小分子;(b)抑制AKT1的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制AKT1的一种或多种活性、结合并抑制AKT1的表达、和/或结合并抑制表达AKT1的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制AKT1表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,AKT1抑制剂为AKT1的小分子抑制剂(例如,竞争性或非竞争性抑制剂)。AKT1抑制剂的非限制性实例包括GSK690693、GSK2141795(优普色替)、GSK2110183(阿氟瑞色替)、AZD5363、GDC-0068(帕他色替)、AT7867、CCT128930、MK-2206、BAY 1125976、AKT1和AKT2-IN-1、哌利福新和VIII,及其药用盐。在一些实施例中,AKT1抑制剂为泛Akt抑制剂。

[0681] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括hedgehog(Hh)抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,Hh抑制剂为(a)抑制Hh的一种或多种酶活性的小分子;(b)抑制Hh的一种或多种活性的抗体(例如,通过结合并抑制Hh的一种或多种活性、结合并抑制Hh的表达、和/或结合并抑制表达Hh的细胞的一种或多种活性,诸如通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP));或(c)抑制Hh表达的核酸(例如,反义寡核苷酸、miRNA、siRNA、吗啉代、基于CRISPR的治疗剂等)。在一些实施例中,Hh抑制剂为Hh的小分子抑制剂(例如,竞争性或非竞争性抑制剂)。Hh抑制剂的非限制性实例包括索尼吉布、维莫德吉、雷特格韦、萨里吉布、BMS833923、PF-04449913和LY2940680,及其药用盐。

[0682] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法包括热休克蛋白(HSP)抑制剂、MYC抑制剂、HDAC抑制剂、免疫疗法、新抗原、疫苗或细胞疗法,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。

[0683] 在一些实施例中,抗癌疗法包括免疫检查点抑制剂、化学疗法、VEGF抑制剂、整合素β3抑制剂、他汀类药物、EGFR抑制剂、mTOR抑制剂、PI3K抑制剂、MAPK抑制剂或CDK4/6抑制剂中的一者或多者,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。

[0684] 在一些实施例中,抗癌疗法包括激酶抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,激酶抑制剂为克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、劳拉替尼、布加替尼、恩沙替尼(X-396)、瑞普替尼(TPX-005)、恩曲替尼(RXDX-101)、AZD3463、CEP-37440、贝扎替尼(TSR-011)、ASP3026、KRCA-0008、TQ-B3139、TPX-0131或TAE684(NVP-TAE684)。在一些实施例中,激酶抑制剂为ALK激酶抑制剂,例如,如WO2005016894的实例3-39中所述,其通过援引并入本文。

[0685] 在一些实施例中,抗癌疗法包括热休克蛋白(HSP)抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,HSP抑制剂为泛HSP抑制剂,诸如KNK423。在一些实施例中,HSP抑制剂为HSP70抑制剂,诸如cmHsp70.1、槲皮素、VER155008或17-AAD。在一些实施例中,HSP抑制剂为HSP90抑制剂。在一些实施例中,HSP90抑制剂为17-AAD、Debio0932、加特司匹(ganetespib)(STA-9090)、盐酸瑞他霉素(瑞他霉素、IPI-504)、AUY922、阿螺旋霉素(KOS-1022、17-DMAG)、坦螺旋霉素(KOS-953、17-AAG)、DS2248或AT13387(奥那司匹)。在一些实施例中,HSP抑制剂为HSP27抑制剂,诸如阿帕托森(OGX-427)。

[0686] 在一些实施例中,抗癌疗法包括MYC抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,MYC抑制剂为MYCi361(NUCC-0196361)、MYCi975(NUCC-0200975)、Omomyc(显性负肽)、ZINC16293153(Min9)、10058-F4、JKY-2-169、7594-0035,或MYC/MAX二聚化和/或MYC/MAX/DNA复合物形成的抑制剂。

[0687] 在一些实施例中,抗癌疗法包括组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,HDAC抑制剂为贝利司他(PXD101,例如Beleodaq®)、SAHA(伏立诺他、辛二酰苯胺羟胺,例如,Zolinza®)、帕比司他(LBH589、LAQ-824)、ACY1215(罗诺司他)、奎诺司他(JNJ-26481585)、阿贝司他(PCI-24781)、普拉诺司他(SB939)、吉维司他(ITF2357)、瑞米司他(4SC-201)、曲古抑菌素A(TSA)、MS-275(依替诺他)、罗米地辛(缩肽、FK228)、MGCD0103(莫西司他)、BML-210、CAY10603、丙戊酸、MC1568、CUDC-907、CI-994(他地那兰)、Pivanex(AN-9)、AR-42、西达本胺(CS055、HBI-8000)、CUDC-101、CHR-3996、MPT0E028、BRD8430、MRLB-223、制蚜菌素、RGFP966、BG45、PCI-34051、C149(NCC149)、TMP269、Cpd2、T247、T326、LMK235、C1A、HPOB、Nexturastat A、Befexamac、CBHA、苯丁酸酯、MC1568、SNDX275、Scriptaid、Merck60、PX089344、PX105684、PX117735、PX117792、PX117245、PX105844、化合物12(如Li等人,Cold Spring Harb Perspect Med(2016)6(10):a026831所述)或PX117445。

[0688] 在一些实施例中,抗癌疗法包括VEGF抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,VEGF抑制剂为贝伐单抗(例如,Avastin®)、BMS-690514、雷莫芦单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、戈伐替尼、凡德他尼、卡博替尼、乐伐替尼、阿昔替尼、西地尼布、替沃扎尼、德立替尼、司马尼布、nindentanib、瑞戈非尼或阿柏西普。

[0689] 在一些实施例中,抗癌疗法包括整合素β3抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,整合素β3抑制剂为抗avb3(克隆LM609)、西仑吉肽(EMD121974、NSC、707544)、siRNA、GLPG0187、MK-0429、CNTO95、TN-161、埃达组单抗(MEDI-522)、英妥木单抗(CNTO95)(抗αV亚基抗体)、阿比妥珠单抗(EMD 525797/DI17E6)(抗αV亚基抗体)、JSM6427、SJ749、BCH-15046、SCH221153或SC56631。在一些实施例中,抗癌疗法包括αIIbβ3整合素抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,αIIbβ3整合素抑制

剂是阿昔单抗、依替巴肽(例如,Integrilin®)或替罗非班(例如,Aggrastat®)。

[0690] 在一些实施例中,抗癌疗法包括mTOR抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,mTOR抑制剂为替西罗莫司(CCI-779)、KU-006379、PP242、Torin1、Torin2、ICSN3250、Rapalink-1、CC-223、西罗莫司(雷帕霉素)、依维莫司(RAD001)、达托利司(NVP-BEZ235)、GSK2126458、WAY-001、WAY-600、WYE-687、WYE-354、SF1126、XL765、INK128(MLN012)、AZD8055、OSI027、AZD2014或AP-23573。

[0691] 在一些实施例中,抗癌疗法包括他汀类药物或基于他汀类药物的药剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,他汀类药物或基于他汀类药物的药剂为辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀或西立伐他汀。

[0692] 在一些实施例中,抗癌疗法包括MAPK抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,MAPK抑制剂为SB203580、SKF-86002、BIRB-796、SC-409、RJW-67657、BIRB-796、VX-745、RO3201195、SB-242235或MW181。

[0693] 在一些实施例中,抗癌疗法包括EGFR抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,EGFR抑制剂为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗(例如,Portrazza®)或厄洛替尼。在一些实施例中,EGFR抑制剂为吉非替尼或西妥昔单抗。

[0694] 在一些实施例中,抗癌疗法包括癌症免疫疗法,诸如检查点抑制剂、癌症疫苗、基于细胞的疗法、基于T细胞受体(TCR)的疗法、辅助免疫疗法、细胞因子免疫疗法和溶瘤病毒疗法,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,癌症免疫疗法包括小分子、核酸、多肽、碳水化合物、毒素、基于细胞的药剂或细胞结合剂。本文对癌症免疫疗法的实例进行了更详细的描述,但并非旨在进行限制。在一些实施例中,癌症免疫疗法活化免疫系统的一个或多个方面,以攻击表达新抗原(例如,与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原)的细胞(例如,肿瘤细胞)。本公开的癌症免疫疗法被考虑用作单一疗法,或以包括任何组合或数量的两种或更多种的组合方法使用,这取决于医学判断。任何癌症免疫疗法(任选地作为单一疗法或与本文描述的另一种癌症免疫疗法或其他治疗剂组合)可用于本文描述的任何方法中。

[0695] 在一些实施例中,癌症免疫疗法包括癌症疫苗,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。已经测试了一系列癌症疫苗,它们采用不同的方法来促进针对肿瘤的免疫应答(参见例如,Emens L A,Expert Opin Emerg Drugs 13(2):295-308(2008)和US20190367613)。已经设计了一些方法来增强B细胞、T细胞或专职抗原呈递细胞对肿瘤的应答。癌症疫苗的示例性类型包括但不限于基于DNA的疫苗、基于RNA的疫苗、病毒转导的疫苗、基于肽的疫苗、树

突状细胞疫苗、溶瘤病毒、全肿瘤细胞疫苗、肿瘤抗原疫苗等。在一些实施例中,癌症疫苗可以是预防性或治疗性的。在一些实施例中,将癌症疫苗被配制成基于肽的疫苗、基于核酸的疫苗、基于抗体的疫苗或基于细胞的疫苗。例如,疫苗组合物可以包含在阳离子脂质配制品中的裸cDNA;脂肽(例如,Vitiello,A.等人,J.Clin.Invest.95:341,1995),裸cDNA或肽,例如封装在聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)("PLG")微球中(参见,例如,Eldridge,等人,Molec.Immunol.28:287-294,1991:Alonso等人,Vaccine12:299-306,1994;Jones等人,Vaccine 13:675-681,1995);包含在免疫刺激复合物(ISCOMS)中的肽组合物(例如,Takahashi等人,Nature 344:873-875,1990;Hu等人,Clin.Exp.Immunol.113:235-243,1998);或多抗原肽系统(MAP)(参见例如,Tam,J.P.,Proc.Natl Acad.Sci.U.S.A.85:5409-5413,1988;Tam,J.P.,J.Immunol.Methods 196:17-32,1996)。在一些实施例中,将癌症疫苗被配制成基于肽的疫苗或基于核酸的疫苗,其中核酸编码多肽。在一些实施例中,将癌症疫苗被配制成基于抗体的疫苗。在一些实施例中,将癌症疫苗被配制成基于细胞的疫苗。在一些实施例中,癌症疫苗为肽癌症疫苗,在一些实施例中,为个性化肽疫苗。在一些实施例中,癌症疫苗为多价长肽、多肽、肽混合物、杂合肽或肽脉冲树突状细胞疫苗(参见例如,Yamada等人,Cancer Sci,104:14-21,2013)。在一些实施例中,此类癌症疫苗增强抗癌症应答。

[0696] 在一些实施例中,癌症疫苗包含编码新抗原(例如,与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原)的多核苷酸。在一些实施例中,癌症疫苗包含编码新抗原(例如,与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原)的DNA。在一些实施例中,癌症疫苗包含编码新抗原(例如,与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原)的RNA。在一些实施例中,癌症疫苗包含编码新抗原(例如,与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原)的多核苷酸。在一些实施例中,癌症疫苗进一步包含一种或多种额外的抗原、新抗原或其他序列,它们促进抗原呈递和/或免疫应答。在一些实施例中,多核苷酸与一种或多种额外的药剂复合,诸如脂质体或脂质复合物。在一些实施例中,多核苷酸被抗原呈递细胞(APC)摄取和翻译,然后该抗原呈递细胞通过APC细胞表面上的I类MHC呈递新抗原。

[0697] 在一些实施例中,癌症疫苗选自sipuleucel-T(例如,Provenge®,Dendreon/Valeant Pharmaceuticals),其已被批准用于治疗无症状或轻微症状的转移性去势抵抗性(激素难治性)前列腺癌;和talimogene laherparepvec(例如,Imlygic®,BioVex/Amgen,以前称为T-VEC),一种转基因溶瘤病毒疗法,其被批准用于治疗黑色素瘤中不可切除的皮肤、皮下和淋巴结病变。在一些实施例中,癌症疫苗选自溶瘤病毒疗法,诸如pexastimogene devacirepvec(PexaVec/JX-594,SillaJen/formerly Jennerex Biotherapeutics),一种胸苷激酶-(TK-)缺陷型牛痘病毒,经工程化以表达GM-CSF,用于肝细胞癌(NCT02562755)和黑色素瘤(NCT00429312);pelareorep(例如,Reolysin®,Oncolytics Biotech),一种呼吸道肠道孤儿病毒(呼肠孤病毒)的变体,在许多癌症中,包括结直肠癌(NCT01622543)、前列腺癌(NCT01619813)、头颈部鳞状细胞癌(NCT01166542)、胰腺癌(NCT00998322)和非小细胞肺癌(NSCLC)(NCT 00861627),它不会在未被RAS活化的细胞中复制;enadenotucirev(NG-348,PsiOxus,以前称为ColoAd1),一种腺病毒,在卵巢癌(NCT02028117)、转移性或晚期上皮肿瘤,诸如结直肠癌、膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌和唾液腺癌(NCT02636036)中,经工程化以表达全长CD80和特异于T细胞受体CD3蛋白的抗体片段;ONCOS-102(Targovax/以前的

Oncos),一种在黑色素瘤(NCT03003676)和腹膜疾病、结直肠癌或卵巢癌(NCT02963831)中,经工程化以表达GM-CSF的腺病毒;GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153,Genelux GmbH),经工程化以表达β-半乳糖苷酶(β-gal)/β-葡萄糖醛酸酶或β-gal/人钠碘转运体(hNIS),在腹膜转移瘤(NCT01443260)、输卵管癌、卵巢癌(NCT 02759588)中分别研究;或CG0070(Cold Genesys),一种在膀胱癌(NCT02365818)中经工程化以表达GM-CSF的腺病毒;抗gp100;STINGVAX;GVAX;DCVaxL和DNX-2401。在一些实施例中,癌症疫苗选自JX-929(SillaJen/原Jennerex Biotherapeutics),一种经工程化以表达胞嘧啶脱氨酶的TK和牛痘生长因子缺陷型牛痘病毒,其能够将前药5-氟胞嘧啶转化为细胞毒性药物5-氟尿嘧啶;TG01和TG02(Targovax/原Oncos),靶向难治RAS突变的基于肽的免疫疗法药剂;和TILT-123(TILT Biotherapeutics),一种设计好的工程化腺病毒:Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20;和VSV-GP(ViraTherapeutics),一种经工程化以表达淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)的糖蛋白(GP)的水疱性口炎病毒(VSV),其可进一步经工程化以表达旨在提高抗原特异性CD8+T细胞应答的抗原。在一些实施例中,癌症疫苗包括基于载体的肿瘤抗原疫苗。基于载体的肿瘤抗原疫苗可用作提供稳定的抗原供应以刺激抗肿瘤免疫应答的一种方式。在一些实施例中,将编码肿瘤抗原的载体(可能带有促炎剂或其他引诱剂诸如GM-CSF)注射到个体中,由细胞在体内摄取以制造特异性抗原,然后该特异性抗原激起所需的免疫应答。在一些实施例中,载体可用于一次递送大于一种肿瘤抗原,以增强免疫应答。此外,重组病毒、细菌或酵母载体可触发其自身的免疫应答,这也可能增强整体免疫应答。

[0698] 在一些实施例中,癌症疫苗包括基于DNA的疫苗。在一些实施例中,基于DNA的疫苗可用于刺激抗肿瘤应答。直接注射编码抗原蛋白的DNA引发保护性免疫应答的能力已在许多实验系统中得到证实。通过直接注射编码抗原蛋白的DNA进行接种疫苗以引发保护性免疫应答,通常会产生细胞介导的应答和体液应答两者。此外,已经报道了小鼠对编码各种抗原的DNA的重复性免疫应答基本上持续了动物的一生(参见例如,Yankauckas等人(1993)DNA Cell Biol.,12:771-776)。在一些实施例中,将包含编码与基因表达所需的调节元件可操作地连接的蛋白质的序列的质粒(或其他载体)DNA施用于个体(例如人类患者、非人类哺乳动物等)。在一些实施例中,个体的细胞吸收施用的DNA并表达编码序列。在一些实施例中,如此产生的抗原成为免疫应答所针对的靶标。

[0699] 在一些实施例中,癌症疫苗包括基于RNA的疫苗。在一些实施例中,基于RNA的疫苗可用于刺激抗肿瘤应答。在一些实施例中,基于RNA的疫苗包括自我复制的RNA分子。在一些实施例中,自我复制的RNA分子可以是α病毒衍生的RNA复制子。自我复制的RNA(或"SAM")分子在本领域中是众所周知的并且可以通过使用衍生自例如α病毒的复制元件和用编码目标蛋白质的核苷酸序列取代结构病毒蛋白质来产生。自我复制的RNA分子通常是可在递送至细胞后直接翻译的+链分子,这种翻译提供了RNA依赖性RNA聚合酶,然后从递送的RNA产生反义转录本和有义转录本。因此,递送的RNA导致多个子RNA的产生。这些子RNA以及共线的亚基因组转录本本身可以被翻译,以提供经编码的多肽的原位表达,或者可以被转录,以提供与递送的RNA具有相同意义的进一步转录本,这些转录本被翻译,以提供抗原的原位表达。

[0700] 在一些实施例中,癌症免疫疗法包括基于细胞的疗法。在一些实施例中,癌症免疫疗法包括基于T细胞的疗法。在一些实施例中,癌症免疫疗法包括过继疗法,例如,基于T细

胞的过继疗法。在一些实施例中,T细胞对于受体是自体的或同种异体的。在一些实施例中,T细胞为CD8+T细胞。在一些实施例中,T细胞为CD4+T细胞。过继免疫疗法是指一种用于治疗癌症或传染性疾病的治疗性方法,在该方法中,将免疫细胞施用于宿主,目的是使细胞直接或间接介导对癌细胞的特异性免疫(即,产生针对癌细胞的免疫应答)。在一些实施例中,免疫应答导致肿瘤和/或转移性细胞生长和/或增殖的抑制,并且在相关实施例中,导致肿瘤细胞死亡和/或再吸收。免疫细胞可以衍生自不同的生物体/宿主(外源性免疫细胞)或可以是从受试者生物体获得的细胞(自体免疫细胞)。在一些实施例中,免疫细胞(例如,自体或同种异体T细胞(例如,调节性T细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞或γ-δT细胞)、NK细胞、不变NK细胞或NKT细胞)可以是经基因工程化的,以表达抗原受体,诸如工程化TCR和/或嵌合抗原受体(CAR)。例如,宿主细胞(例如,自体或同种异体T细胞)被修饰以表达对癌症抗原具有抗原特异性的T细胞受体(TCR)。在一些实施例中,NK细胞经工程化以表达TCR。NK细胞可以进一步经工程化以表达CAR。多个CAR和/或TCR,诸如不同的抗原,可以添加到单个细胞类型,诸如T细胞或NK细胞。在一些实施例中,细胞包括经由基因工程引入的编码一种或多种抗原受体的一种或多种核酸/表达构建体/载体,以及此类核酸的基因工程产物。在一些实施例中,核酸是异源的,即通常不存在于细胞或获自该细胞的样品中,诸如一种获自另一生物体或细胞的核酸,例如,其通常不存在于经工程化的细胞中和/或这种细胞来源的生物体中。在一些实施例中,核酸不是天然存在的,诸如自然界中不存在的核酸(例如嵌合的)。在一些实施例中,免疫细胞群可以从需要治疗或患有与免疫细胞活性降低相关联的疾病的受试者获得。因此,细胞对于需要治疗的受试者来说是自体的。在一些实施例中,免疫细胞群可以从供体(诸如组织相容性匹配的供体)获得。在一些实施例中,免疫细胞群可以从受试者或供体中存在的免疫细胞的外周血、脐带血、骨髓、脾脏或任何其他器官/组织中收获。在一些实施例中,免疫细胞可以从受试者和/或供体库中分离,诸如从合并的脐带血中分离。在一些实施例中,当免疫细胞群从不同于受试者的供体获得时,供体可以是同种异体的,只要所获得的细胞是受试者相容的,因为它们可以被引入受试者。在一些实施例中,同种异体供体细胞可以是或可以不是人-白细胞-抗原(HLA)-相容的。在一些实施例中,为了使受试者相容,可以处理同种异体细胞以降低免疫原性。

[0701] 在一些实施例中,基于细胞的疗法包括基于T细胞的疗法,诸如自体细胞,例如肿瘤浸润淋巴细胞(TIL);使用自体DC、淋巴细胞、人工抗原呈递细胞(APC)或包被有T细胞配体和活化抗体的珠子,或通过捕获靶细胞膜分离的细胞离体活化的T细胞;天然表达抗宿主肿瘤T细胞受体(TCR)的同种异体细胞;和非肿瘤特异性自体或同种异体细胞,这些细胞经基因重编程或“重定向”以表达肿瘤反应性TCR或嵌合TCR分子,这些分子显示出抗体样肿瘤识别能力,称为“T体”。在过去的二十年中,已经描述了几种用于分离、衍生、工程化或修饰、活化和扩增功能性抗肿瘤效应细胞的方法,并且它们可以根据本文提供的任何方法来使用。在一些实施例中,T细胞衍生于血液、骨髓、淋巴、脐带或淋巴器官。在一些实施例中,细胞为人细胞。在一些实施例中,细胞是原代细胞,诸如直接从受试者分离和/或从受试者分离并冷冻的那些细胞。在一些实施例中,细胞包括一种或多种T细胞亚群或其他细胞类型,诸如全T细胞群、CD4+细胞、CD8+细胞及其亚群,诸如由功能、活化状态、成熟度、分化潜能、扩增、再循环、定位和/或持续能力、抗原特异性、抗原受体的类型、存在于特定器官或隔室中、标志物或细胞因子分泌谱和/或分化程度定义的那些。在一些实施例中,细胞可以是同

种异体的和/或自体的。在一些实施例中,诸如对于现成的技术,细胞是多能的(pluripotent和/或multipotent),诸如干细胞,诸如诱导多能干细胞(iPSC)。

[0702] 在一些实施例中,基于T细胞的疗法包括基于嵌合抗原受体(CAR)-T细胞的疗法。这种方法涉及工程化一种CAR,该CAR与目标抗原特异性结合,并包括一个或多个用于T细胞活化的细胞内信号结构域。然后CAR在工程化T细胞(CAR-T)的表面上表达并施用于患者,导致针对表达抗原的癌细胞的T细胞特异性免疫应答。在一些实施例中,CAR特异性地结合新抗原,诸如与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原。

[0703] 在一些实施例中,基于T细胞的疗法包括T细胞表达重组T细胞受体(TCR)。该方法涉及鉴定与目标抗原特异性结合的TCR,然后将其用于替换施用于患者的工程化T细胞表面上的内源性或天然TCR,导致针对表达抗原的癌细胞的T细胞特异性免疫应答。在一些实施例中,重组TCR特异性地结合与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原。

[0704] 在一些实施例中,基于T细胞的疗法包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。例如,TIL可以从本公开的肿瘤或癌症中分离,然后在体外分离和扩增。这些TIL中的一些或全部可能特异性地识别由本公开的肿瘤或癌症表达的抗原。在一些实施例中,TIL在分离后在体外暴露于一种或多种新抗原,例如,与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原,例如,新抗原。然后将TIL施用于患者(任选与一种或多种细胞因子或其他免疫刺激物质组合)。

[0705] 在一些实施例中,基于细胞的疗法包括基于自然杀伤(NK)细胞的疗法。自然杀伤(NK)细胞是淋巴细胞的一个亚群,对多种肿瘤细胞、病毒感染的细胞以及骨髓和胸腺中的一些正常细胞具有自发的细胞毒性。NK细胞是对转化和病毒感染细胞的早期先天免疫应答的关键效应物。NK细胞可以通过特定的表面标志物(诸如人中的CD16、CD56和CD8)来检测。NK细胞不表达T细胞抗原受体、泛T标志物CD3或表面免疫球蛋白B细胞受体。在一些实施例中,NK细胞通过本领域中众所周知的方法衍生自人外周血单核细胞(PBMC)、未刺激的白细胞分离产物(PBSC)、人胚胎干细胞(hESC)、诱导多能干细胞(iPSC)、骨髓或脐带血。

[0706] 在一些实施例中,基于细胞的疗法包括基于树突状细胞(DC)的疗法,例如,树突状细胞疫苗。在一些实施例中,DC疫苗包括能够诱导特异性T细胞免疫的抗原呈递细胞,其从患者或供体中收获。在一些实施例中,然后可以将DC疫苗在体外暴露于肽抗原,从而在患者体内生成T细胞。在一些实施例中,然后将装载了抗原的树突状细胞注射回患者体内。在一些实施例中,如果需要,可以多次重复免疫接种。用于收获、扩增和施用树突状细胞的方法是本领域已知的;参见例如,WO2019178081。树突状细胞疫苗(诸如Sipuleucel-T,也称为APC8015和PROVENGE®)是涉及施用充当APC以向患者的免疫系统呈递一种或多种癌症特异性抗原的树突状细胞的疫苗。在一些实施例中,树突状细胞对于受体是自体的或同种异体的。

[0707] 在一些实施例中,癌症免疫疗法包括基于TCR的疗法。在一些实施例中,癌症免疫疗法包括施用一种或多种TCR或基于TCR的治疗剂,其特异性地结合由本公开的癌症表达的抗原,例如,与本公开的融合核酸分子或多肽相对应的新抗原。在一些实施例中,基于TCR的治疗剂可以进一步包括结合免疫细胞(例如,T细胞)的部分,诸如特异性地结合T细胞表面蛋白或受体的抗体或抗体片段(例如,抗CD3抗体或抗体片段)。

[0708] 在一些实施例中,免疫疗法包括辅助免疫疗法。辅助免疫疗法包括使用一种或多种活化先天免疫系统的组分的药剂,例如,靶向TLR7途径的HILTONOL®(咪喹莫特)。

[0709] 在一些实施例中,免疫疗法包括细胞因子免疫疗法。细胞因子免疫疗法包括使用一种或多种活化免疫系统成分的细胞因子。实例包括但不限于阿地白介素(例如,PROLEUKIN®;白介素2)、干扰素α-2a(例如,ROFERON®-A)、干扰素α-2b(例如,INTRON®-A)和聚乙二醇干扰素α-2b(例如,PEGINTRON®)。

[0710] 在一些实施例中,免疫疗法包括溶瘤病毒疗法。溶瘤病毒疗法使用转基因病毒在癌细胞中复制并杀死癌细胞,从而释放刺激免疫应答的抗原。在一些实施例中,表达肿瘤抗原的具有复制能力的溶瘤病毒包括任何天然存在的(例如,来自"野生来源")或经修饰的具有复制能力的溶瘤病毒。在一些实施例中,溶瘤病毒除了表达肿瘤抗原外,还可以被修饰以增加病毒对癌细胞的选择性。在一些实施例中,具有复制能力的溶瘤病毒包括但不限于作为肌尾噬菌体科、长尾噬菌体科、短尾噬菌体科、复层噬菌体科、覆盖噬菌体科、芽生噬菌体科、脂毛噬菌体科、微小纺锤形噬菌体科、痘病毒科、虹彩病毒科、藻类脱氧核糖核酸病毒科、杆状病毒科、疱疹病毒科、腺病毒科、乳多泡病毒科、聚脱氧核糖核酸病毒科、丝状病毒科、微病毒科、双生病毒科、环状病毒科、细小病毒科、嗜肝脱氧核糖核酸病毒科、逆转录病毒科、囊状病毒科、呼肠孤病毒科、双核糖核酸病毒科、副粘病毒科、弹状病毒科、丝状病毒科、正粘病毒科、布尼亚病毒科、沙粒病毒科、光滑病毒科、小核糖核酸病毒科、伴生病毒科、豇豆花叶病毒科、马铃薯Y病毒科、杯状病毒科、星状病毒科、罗达病毒科、四病毒科、番茄丛矮病毒科、冠状病毒科、黄病毒科、披膜病毒科和杆菌状核糖核酸病毒科家族的成员的溶瘤病毒。在一些实施例中,具有复制能力的溶瘤病毒包括腺病毒、逆转录病毒、呼肠孤病毒、弹状病毒、新城疫病毒(NDV)、多瘤病毒、牛痘病毒(VacV)、单纯疱疹病毒、小核糖核酸病毒、柯萨奇病毒和细小病毒。在一些实施例中,表达肿瘤抗原的复制性溶瘤疫苗病毒可以经工程化为缺少一种或多种功能基因,以增加病毒的癌症选择性。在一些实施例中,溶瘤疫苗病毒经工程化以缺乏胸苷激酶(TK)活性。在一些实施例中,溶瘤牛痘病毒可经工程化以缺乏牛痘病毒生长因子(VGF)。在一些实施例中,溶瘤疫苗病毒可经工程化以缺乏VGF和TK活性两者。在一些实施例中,溶瘤疫苗病毒可经工程化以缺乏一种或多种涉及逃避宿主干扰素(IFN)应答的基因,诸如E3L、K3L、B18R或B8R。在一些实施例中,复制性溶瘤疫苗病毒为Western Reserve、Copenhagen、Lister或Wyeth毒株,并且缺乏功能性TK基因。在一些实施例中,溶瘤牛痘病毒是缺乏功能性B18R和/或B8R基因的Western Reserve、Copenhagen、Lister或Wyeth株。在一些实施例中,表达肿瘤抗原的复制性溶瘤疫苗病毒可以局部或全身施用于受试者,例如经由肿瘤内、腹膜内、静脉内、动脉内、肌肉内、皮内、颅内、皮下或鼻内施用。

[0711] 在一些实施例中,抗癌疗法包括免疫检查点抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,本文提供的方法包括向个体施用有效量的免疫检查点抑制剂。如本领域已知,检查点抑制剂靶向至少一种免疫检查点蛋白,以改变免疫应答的调节。免疫检查点蛋白包括例如CTLA4、PD-L1、PD-1、PD-L2、VISTA、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、2B4、ICOS、HVEM、CEACAM、LAIR1、CD80、CD86、CD276、VTCN1、I类MHC、II类MHC、GALS、腺嘌呤、TGFR、CSF1R、MICA/B、精氨酸酶、CD160、gp49B、PIR-B、KIR家族受体、TIM-1、TIM-3、TIM-4、LAG-3、BTLA、SIRPα(CD47)、CD48、2B4(CD244)、B7.1、B7.2、ILT-2、ILT-4、TIGIT、LAG-3、BTLA、IDO、OX40和A2aR。在一些实施例中,参与调节免疫检查点的分子包括但不限于:PD-1(CD279)、

PD-L1(B7-H1,CD274)、PD-L2(B7-CD,CD273)、CTLA-4(CD152)、HVEM、BTLA(CD272)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)、LAG-3(CD223)、TIM-3(HAVCR2)、CEACAM、CEACAM-1、CEACAM-3、CEACAM-5、GAL9、VISTA(PD-1H)、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFRbeta、A2AR、GITR(CD357)、CD80(B7-1)、CD86(B7-2)、CD276(B7-H3)、VTCNI(B7-H4)、I类MHC、II类MHC、GALS、腺嘌呤、TGFR、B7-H1、OX40(CD134)、CD94(KLRD1)、CD137(4-1BB)、CD137L(4-1BBL)、CD40、IDO、CSF1R、CD40L、CD47、CD70(CD27L)、CD226、HHLA2、ICOS(CD278)、ICOSL(CD275)、LIGHT(TNFSF14,CD258)、NKG2a、NKG2d、OX40L(CD134L)、PVR(NECL5,CD155)、SIRPa、MICA/B和/或精氨酸酶。在一些实施例中,免疫检查点抑制剂(即,检查点抑制剂)降低负向调节免疫细胞功能的检查点蛋白的活性,例如,以便增强T细胞活化和/或抗癌免疫应答。在其他实施例中,检查点抑制剂增加正向调节免疫细胞功能的检查点蛋白的活性,例如,以便增强T细胞活化和/或抗癌免疫应答。在一些实施例中,检查点抑制剂为抗体。检查点抑制剂的实例包括但不限于PD-1轴结合拮抗剂、PD-L1轴结合拮抗剂(例如,抗PD-L1抗体,例如,阿特珠单抗(MPDL3280A)),一种针对共抑制分子的拮抗剂(例如,CTLA4拮抗剂(例如,抗CTLA4抗体)、TIM-3拮抗剂(例如,抗TIM-3抗体)或LAG-3拮抗剂(例如,抗LAG-3抗体)),或其任意组合。在一些实施例中,免疫检查点抑制剂包括药物,诸如小分子、重组形式的配体或受体,或抗体,诸如人抗体(参见例如,国际专利公开WO2015016718;Pardoll,Nat Rev Cancer,12(4):252-64,2012;均通过援引并入本文)。在一些实施例中,可以使用已知的免疫检查点蛋白抑制剂或其类似物,特别是可以使用嵌合的、人源化的或人形式的抗体。

[0712] 在一些实施例中,检查点抑制剂为PD-L1轴结合拮抗剂。PD-1(程序性死亡1)在本领域中也称为“程序性细胞死亡1”、“PDCD1”、“CD279”和“SLEB2”。示例性人PD-1显示在UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q15116中。PD-L1(程序性死亡配体1)在本领域中也称为“程序性细胞死亡1配体1”、“PDCD1 LG1”、“CD274”、“B7-H”和“PDL1”。示例性人PD-L1示出在UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9NZQ7.1中。PD-L2(程序性死亡配体2)在本领域中也称为“程序性细胞死亡1配体2”、“PDCD1 LG2”、“CD273”、“B7-DC”、“Btdc”和“PDL2”。示例性人PD-L2显示在UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9BQ51中。在一些情况下,PD-1、PD-L1和PD-L2是人PD-1、PD-L1和PD-L2。

[0713] 在一些情况下,PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1与其配体结合配偶体结合的分子。在具体的实施例中,PD-1配体结合伴侣为PD-L1和/或PD-L2。在另一情况下,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1与其结合配体结合的分子。在具体的实施例中,PD-L1结合伴侣为PD-1和/或B7-1。在另一情况下,PD-L2结合拮抗剂是抑制PD-L2与其配体结合配偶体结合的分子。在具体的实施例中,PD-L2结合配体伴侣为PD-1。拮抗剂可以是抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白或寡肽。在一些实施例中,PD-1结合拮抗剂为小分子、核酸、多肽(例如,抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。

[0714] 在一些情况下,PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体),例如,如下文所述。在一些情况下,抗PD-1抗体为以下中的一者或多者:MDX-1 106(纳武单抗)、MK-3475(帕博利珠单抗,例如,Keytruda®)、MEDI-0680(AMP-514)、PDR001、REGN2810 MGA-012、JNJ-63723283、BI 754091或BGB-108。在其他情况下,PD-1结合拮抗剂为免疫粘附素(例如,包含与恒定区(例如,免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在一些情况下,PD-1结合拮抗剂是AMP-224。抗PD-1

抗体的其他实例包括但不限于MEDI-0680(AMP-514;AstraZeneca)、PDR001(CAS Registry编号1859072-53-9;Novartis)、REGN2810(例如,LIBTAYO®或西米普利单抗-rwlc;Regeneron)、BGB-108(BeiGene)、BGB-A317(BeiGene)、BI 754091、JS-001(Shanghai Junshi)、STI-A1110(Sorrento)、INCSHR-1210(Incyte)、PF-06801591(Pfizer)、TSR-042(也称为ANB011;Tesaro/AnaptysBio)、AM0001(ARMO Biosciences)、ENUM 244C8(Enumeral Biomedical Holdings)或ENUM 388D4(Enumeral Biomedical Holdings)。在一些实施例中,该PD-1轴结合拮抗剂包括替雷利珠单抗(BGB-A317)、BGB-108、STI-A1110、AM0001、BI 754091、信迪利单抗(IBI308)、西利单抗(JNJ-63723283)、特瑞普利单抗(JS-001)、卡瑞利珠单抗(SHR-1210、INCSHR-1210、HR-301210)、MEDI-0680(AMP-514)、MGA-012(INCMGA0012)、纳武单抗(BMS-936558、MDX1106、ONO-4538)、斯巴达珠单抗(PDR001)、帕博利珠单抗(MK-3475、SCH 900475,例如,Keytruda®)、PF-06801591、西米普利单抗(REGN-2810、REGEN2810)、多塔利单抗(TSR-042、ANB011)、FITC-YT-16(PD-1结合肽)、APL-501或CBT-501或杰洛利单抗(genolimzumab)(GB-226)、AB-122、AK105、AMG 404、BCD-100、F520、HLX10、HX008、JTX-4014、LZM009、Sym021、PSB205、AMP-224(靶向PD-1的融合蛋白)、CX-188(PD-1抗体前药)、AGEN-2034、GLS-010、布格利单抗(ABBV-181)、AK-103、BAT-1306、CS-1003、AM-0001、TILT-123、BH-2922、BH-2941、BH-2950、ENUM-244C8、ENUM-388D4、HAB-21、H EISCOI11-003、IKT-202、MCLA-134、MT-17000、PEGMP-7、PRS-332、RXI-762、STI-1110、VXM-10、XmAb-23104、AK-112、HLX-20、SSI-361、AT-16201、SNA-01、AB122、PD1-PIK、PF-06936308、RG-7769、CAB PD-1Abs、AK-123、MEDI-3387、MEDI-5771、4H1128Z-E27、REMD-288、SG-001、BY-24.3、CB-201、IBI-319、ONCR-177、Max-1、CS-4100、JBI-426、CCC-0701、CCX-4503或其衍生物。

[0715] 在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-1的小分子。在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1的小分子。在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1和VISTA或PD-L1和TIM3的小分子。在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂是CA-170(也称为AUPM-170)。在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一些实施例中,抗PD-L1抗体可以结合人PD-L1,例如UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9NZQ7.1中所示的人PD-L1,或其变体。在一些实施例中,PD-L1结合拮抗剂为小分子、核酸、多肽(例如,抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。

[0716] 在一些情况下,例如,如下所述,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一些情况下,抗PD-L1抗体能够抑制PD-L1与PD-1之间和/或PD-L1与B7-1之间的结合。在一些情况下,抗PD-L1抗体是单克隆抗体。在一些情况下,抗PD-L1抗体为选自Fab、Fab'-SH、Fv、scFv或(Fab')2片段的抗体片段。在一些情况下,抗PD-L1抗体是人源化抗体。在一些情况下,抗PD-L1抗体是人抗体。在一些情况下,抗PD-L1抗体选自YW243.55.S70、MPDL3280A(阿特珠单抗)、MDX-1 105、MEDI4736(德瓦鲁单抗)或MSB0010718C(阿维鲁单抗)。在一些实施例中,PD-L1轴结合拮抗剂包括阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗(imfinzi)、BGB-A333、SHR-1316(HTI-1088)、CK-301、BMS-936559、恩弗利单抗(KN035、ASC22)、CS1001、MDX-1105(BMS-936559)、LY3300054、STI-A1014、FAZ053、CX-072、INCB086550、GNS-1480、CA-170、CK-301、M-7824、HTI-1088(HTI-131、SHR-1316)、MSB-2311、AK-106、AVA-004、BBI-801、CA-327、CBA-0710、CBT-502、FPT-155、IKT-201、IKT-703、10--103、JS-003、KD-033、KY-1003、MCLA-145、

MT-5050、SNA-02、BCD-135、APL-502(CBT-402或TQB2450)、IMC-001、KD-045、INBRX-105、KN-046、IMC-2102、IMC-2101、KD-005、IMM-2502、89Zr-CX-072、89Zr-DFO-6E11、KY-1055、MEDI-1109、MT-5594、SL-279252、DSP-106、Gensci-047、REMD-290、N-809、PRS-344、FS-222、GEN-1046、BH-29xx或FS-118,或其衍生物。

[0717] 在一些实施例中,检查点抑制剂为CTLA4的拮抗剂。在一些实施例中,检查点抑制剂为CTLA4的小分子拮抗剂。在一些实施例中,检查点抑制剂为抗CTLA4抗体。CTLA4是免疫检查点分子CD28-B7免疫球蛋白超家族的一部分,其作用是负向调节T细胞活化,尤其是CD28依赖性T细胞应答。CTLA4与CD28竞争结合常见的配体,诸如CD80(B7-1)和CD86(B7-2),并以比CD28更高的亲和力与这些配体结合。阻断CTLA4活性(例如,使用抗CTLA4抗体)被认为可增强CD28介导的共刺激(从而导致T细胞活化/启动增加)、影响T细胞发育和/或耗竭Treg(诸如肿瘤内Treg)。在一些实施例中,CTLA4拮抗剂为小分子、核酸、多肽(例如,抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施例中,CTLA-4抑制剂包括伊匹木单抗(IBI310、BMS-734016、MDX010、MDX-CTLA4、MEDI4736)、曲美木单抗(CP-675、CP-675,206)、APL-509、AGEN1884、CS1002、AGEN1181、阿巴西普(Orencia,BMS-188667、RG2077)、BCD-145、ONC-392、ADU-1604、REGN4659、ADG116、KN044、KN046或其衍生物。

[0718] 在一些实施例中,抗PD-1抗体或抗体片段为MDX-1106(纳武单抗)、MK-3475(帕博利珠单抗,例如,Keytruda®)、MEDI-0680(AMP-514)、PDR001、REGN2810、MGA-012、JNJ-63723283、BI 754091、BGB-108、BGB-A317、JS-001、STI-A1110、INCSHR-1210、PF-06801591、TSR-042、AM0001、ENUM 244C8或ENUM 388D4。在一些实施例中,PD-1结合拮抗剂为抗PD-1免疫粘附素。在一些实施例中,抗PD-1免疫粘附素为AMP-224。在一些实施例中,抗PD-L1抗体或抗体片段为YW243.55.S70、MPDL3280A(阿特珠单抗)、MDX-1105、MEDI4736(德瓦鲁单抗)、MSB0010718C(阿维鲁单抗)、LY3300054、STI-A1014、KN035、FAZ053或CX-072。

[0719] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂包括LAG-3抑制剂(例如,抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段)。在一些实施例中,LAG-3抑制剂包括小分子、核酸、多肽(例如,抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施例中,LAG-3抑制剂包括小分子。在一些实施例中,LAG-3抑制剂包括LAG-3结合剂。在一些实施例中,LAG-3抑制剂包括抗体、抗体缀合物或其抗原结合片段。在一些实施例中,LAG-3抑制剂包括艾加莫德(eftilagimod)α(IMP321、IMP-321、EDDP-202、EOC-202)、瑞拉利单抗(relatlimab)(BMS-986016)、GSK2831781(IMP-731)、LAG525(IMP701)、TSR-033、EVIP321(可溶性LAG-3蛋白)、BI 754111、IMP761、REGN3767、MK-4280、MGD-013、XmAb22841、INCAGN-2385、ENUM-006、AVA-017、AM-0003、iOnctura抗-LAG-3抗体、Arcus Biosciences LAG-3抗体、Sym022、其衍生物或与前述任意一种竞争的抗体。

[0720] 在一些实施例中,抗癌疗法包括免疫调节分子或细胞因子,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。需要免疫调节谱来触发有效的免疫应答并平衡受试者的免疫。合适的免疫调节细胞因子的实例包括但不限于干扰素(例如,IFNα、IFNβ和IFNγ)、白介素(例如,IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12和IL-20)、肿瘤坏死因子(例如,TNFα和TNFβ)、促红细胞生成素(EPO)、FLT-3配体、gIp10、TCA-3、MCP-1、MIF、MIP-1α、MIP-1β、Rantes、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞-

巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),以及其功能片段。在一些实施例中,与趋化因子受体即CXC、CC、C或CX3C趋化因子受体结合的任何免疫调节趋化因子可用于本公开的上下文中。趋化因子的实例包括但不限于MIP-3α(Lax)、MIP-3β、Hcc-1、MPIF-1、MPIF-2、MCP-2、MCP-3、MCP-4、MCP-5、Eotaxin、Tarc、Elc、I309、IL-8、GCP-2Groα、Gro-β、Nap-2、Ena-78、Ip-10、MIG、I-Tac、SDF-1或BCA-1(Blc),以及其功能片段。在一些实施例中,免疫调节分子包含在本文提供的任何治疗中。

[0721] 在一些实施例中,免疫检查点抑制剂是单价的和/或单特异性的。在一些实施例中,免疫检查点抑制剂是多价的和/或多特异性的。

[0722] 在一些实施例中,抗癌疗法包括抑制核酸表达的抗癌剂,该核酸包含或编码本公开的融合核酸分子或其部分,或本公开的融合多肽或其部分。在一些实施例中,抗癌疗法包括核酸分子,诸如dsRNA、siRNA或shRNA。如本领域已知,具有双链体结构的dsRNA可有效诱导RNA干扰(RNAi)。在一些实施例中,抗癌疗法包括小干扰RNA分子(siRNA)。dsRNA和siRNA可用于沉默哺乳动物细胞(例如,人细胞)中的基因表达。在一些实施例中,本公开的dsRNA包含约5至约10个碱基对、约10至约12个碱基对、约12至约15个碱基对、约15至约20个碱基对、约20至23个碱基对、约23至约25个碱基对、约25至约27个碱基对或约27至约30个碱基对中的任一者。如本领域已知,siRNA为任选地包含突出端的小dsRNA。在一些实施例中,siRNA的双链体区域为约18至25个核苷酸,例如,18、19、20、21、22、23、24或25个核苷酸中的任一者。siRNA还可以包括短发夹RNA(shRNA),例如,具有约29个碱基对的茎和2个核苷酸的3'突出端。在一些实施例中,本公开的dsRNA、siRNA或shRNA包含核苷酸序列,该核苷酸序列被配置为与包含或编码本公开的融合核酸分子或其包含断点的部分的核酸杂交。用于设计、优化、生产和使用dsRNA、siRNA或shRNA的方法是本领域已知的。

[0723] 在一些实施例中,抗癌疗法包括化学疗法,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。化疗剂的实例包括烷化剂,诸如噻替哌和环磷酰胺;烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮杂环丙烷类,诸如苯佐替派、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙亚胺类和甲基蜜胺类,包括六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;多聚乙酰(尤其是布拉它辛和布拉它辛酮);喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓抑素;卡利他汀;CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);念珠藻素(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);多拉司他汀;杜卡霉素(包括合成类似KW-2189和CB1-TM1);五加苷素;水鬼蕉碱;匍枝珊瑚醇;海绵抑素;氮芥类,诸如苯丁酸氮芥、氯苯哌嗪、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甲氮芥、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、曲洛磷胺、乌拉莫司汀;亚硝基脲类,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素,诸如烯二炔类抗生素(例如加利车霉素,特别是加利车霉素γ11和加利车霉素ω11;达尼霉素,包括达尼霉素A;双膦酸盐,诸如氯膦酸盐;艾司米星;以及新抑癌菌素发色团和相关的发色蛋白烯二炔类抗生素发色团、阿克拉霉素、放线菌素、氨茴霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素、卡柔比星、洋红霉素、嗜癌素、色霉素、更生霉素、道诺霉素、地托比星、6-叠氮-5-氧代-L-正亮氨酸,阿霉素(包括吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、2-吡咯啉合-阿霉素和脱氧阿霉素)、表柔比星、伊索比星、伊达比星、马塞罗霉素;丝裂霉素,诸如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、甲基丝裂霉素、嘌呤霉素、三铁阿

霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲佐菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他汀、佐柔比星;抗代谢物,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、喋罗呤、三甲蝶呤;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、多西氟啶、依诺他宾、氟尿苷;雄激素,诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷和睾内酯;抗肾上腺素类药物,诸如米托坦、曲洛斯坦;叶酸补充剂,诸如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吖啶;倍曲布西;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;秋水仙胺;亚胺醌;依洛尼塞;依利醋铵;埃博霉素;乙环氧啶;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;美登木素生物碱,诸如美登素和安丝菌素;米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇;二胺硝吖啶;喷司他汀;蛋氨氮芥;吡柔比星;洛索蒽醌;鬼臼酸;2-乙基肼;甲基苄肼;PSK多糖复合物;雷佐生;根霉素;裂褶菌素;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯族毒素(尤其是T-2毒素、维拉库林A、漆斑菌素A和蛇形菌素);尿烷;长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托星;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;紫杉烷类,例如紫杉醇和多西他赛吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;铂配位络合物,诸如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春花碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺万隆;替尼泊苷;依达曲塞;道诺霉素;氨基蝶呤;卡培他滨;伊班膦酸盐;伊立替康(例如,CPT-1 1);拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);维甲酸类,诸如视黄酸;卡培他滨;卡铂、甲基苄肼、普利霉素、吉西他滨、长春瑞滨、法尼基蛋白转移酶抑制剂、转铂和上述任何物质的药用盐、酸或衍生物。

[0724] 可以与本公开的抗癌疗法组合的化疗药物的一些非限制性实例为卡铂(Paraplatin)、顺铂(Platinol、Platinol-AQ)、环磷酰胺(Cytoxan,Neosar)、多西他赛(Taxotere)、多柔比星(Adriamycin)、厄洛替尼(Tarceva)、依托泊苷(VePesid)、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨(Gemzar)、甲磺酸伊马替尼(Gleevec)、伊立替康(Camptosar)、甲氨蝶呤(Folex、Mexate、Amethopterin)、紫杉醇(Taxol、Abraxane)、索拉非尼(Nexavar)、舒尼替尼(Sutent)、拓扑替康(Hycamtin)、长春新碱(Oncovin、Vincasar PFS)和长春花碱(Velban)。

[0725] 在一些实施例中,抗癌疗法包括激酶抑制剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。激酶抑制剂的实例包括靶向一种或多种受体酪氨酸激酶的那些抑制剂,例如BCR-ABL、B-Raf、EGFR、HER-2/ErbB2、IGF-IR、PDGFR-a、PDGFR-β、cKit、Flt-4、Flt3、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、CSF1R、c-Met、ROS1、RON、c-Ret或ALK;一种或多种细胞质酪氨酸激酶,例如c-SRC、c-YES、Abl、JAK-2;一种或多种丝氨酸/苏氨酸激酶,例如ATM、Aurora A&B、CDKs、mTOR、PKCi、PLKs、b-Raf、c-Raf、S6K或STK11/LKB1;或一种或多种脂质激酶,例如PI3K或SKI。小分子激酶抑制剂包括PHA-739358、尼洛替尼、达沙替尼、PD166326、NSC 743411、拉帕替尼(GW-572016)、卡奈替尼(CI-1033)、司马沙尼(SU5416)、瓦他拉尼(PTK787/ZK222584)、sutent(SU1 1248)、索拉非尼(BAY 43-9006)或来氟米特(SU101)。酪氨酸激酶抑制剂的额外的非限制性实例包括伊马替尼(Gleevec/Glivec)和吉非替尼(Iressa)。

[0726] 在一些实施例中,抗癌疗法包括抗血管生成剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。血管生成抑制剂可防止肿瘤生存所需的血管广泛生长(血管生成)。可用于本公开方法

中的血管生成介导分子或血管生成抑制剂的非限制性实例包括可溶性VEGF(例如:VEGF同种型,例如,VEGF121和VEGF165;VEGF受体,例如,VEGFR1、VEGFR2;和共受体,例如,神经纤毛蛋白-1和神经纤毛蛋白-2)、NRP-1、血管生成素2、TSP-1和TSP-2、血管抑素及相关分子、内皮细胞抑制素、血管生成抑素、钙网蛋白、血小板因子-4、TIMP和CDAI、Meth-1和Meth-2、IFNα、IFN-β和IFN-γ、CXCL10、IL-4、IL-12和IL-18、凝血酶原(三环结构域-2)、抗凝血酶III片段、催乳素、VEGI、SPARC、骨桥蛋白、乳腺丝抑蛋白、血管能抑素、多育曲菌素相关蛋白、休眠蛋白和药物,诸如贝伐单抗、伊曲康唑、羧胺三唑、TNP-470、CM101、IFN-α、血小板因子-4、苏拉明、SU5416、血小板反应蛋白、VEGFR拮抗剂、血管抑制类固醇和肝素、软骨源性血管生成抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、四硫代钼酸盐、沙利度胺、血小板反应蛋白、催乳素νβ3抑制剂、利诺胺或他喹莫德。在一些实施例中,可根据本公开的方法使用的已知治疗候选物包括天然存在的血管生成抑制剂,包括但不限于血管生成抑制素、内皮抑制素或血小板因子-4。在另一个实施例中,可根据本公开的方法使用的治疗候选物包括但不限于内皮细胞生长的特异性抑制剂,诸如TNP-470、沙利度胺和白介素-12。可根据本公开的方法使用的其他抗血管生成剂包括中和血管生成分子的那些,包括但不限于针对成纤维细胞生长因子的抗体、针对血管内皮生长因子的抗体、针对血小板衍生生长因子的抗体或针对EGF、VEGF或PDGF受体的抗体或其他类型的抑制剂。在一些实施例中,可根据本公开的方法使用的抗血管生成剂包括但不限于苏拉明及其类似物和替可加兰。在其他实施例中,可根据本公开的方法使用的抗血管生成剂包括但不限于中和血管生成因子受体的药剂或干扰血管基底膜和细胞外基质的药剂,包括但不限于金属蛋白酶抑制剂和血管抑制类固醇。可根据本公开的方法使用的另一组抗血管生成化合物包括但不限于抗粘附分子,诸如针对整联蛋白αvβ3的抗体。可根据本公开的方法使用的其他抗血管生成化合物或组合物包括但不限于激酶抑制剂、沙利度胺、伊曲康唑、羧胺三唑、CM101、IFN-α、IL-12、SU5416、血小板反应蛋白、软骨源性血管生成抑制因子、2-甲氧基雌二醇、四硫代钼酸盐、血小板反应蛋白、催乳素和利诺胺。在一个特定实施例中,可根据本公开的方法使用的抗血管生成化合物为针对VEGF的抗体,诸如Avastin®/贝伐单抗(Genentech)。

[0727] 在一些实施例中,抗癌疗法包括抗DNA修复疗法,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,抗DNA修复疗法为PARP抑制剂(例如,他拉唑帕利、瑞卡帕布、奥拉帕尼)、RAD51抑制剂(例如,RI-1)或DNA损伤应答激酶的抑制剂,例如,CHCK1(例如,AZD7762)、ATM(例如,KU-55933、KU-60019、NU7026或VE-821)和ATR(例如,NU7026)。

[0728] 在一些实施例中,抗癌疗法包括辐射增敏剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。示例性辐射增敏剂包括缺氧辐射增敏剂,诸如米索硝唑、甲硝唑和藏红花酸二钠盐,一种有助于增加氧气扩散到缺氧肿瘤组织中的化合物。辐射增敏剂也可以是干扰碱基切除修复(BER)、核苷酸切除修复(NER)、错配修复(MMR)、包括同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)的重组修复和直接修复机制的DNA损伤应答抑制剂。单链断裂(SSB)修复机制包括BER、NER或MMR途径,而双链断裂(DSB)修复机制包括HR和NHEJ途径。辐射导致DNA断裂,如果不加以修复,就会致命。使用完整的DNA链作为模板,通过BER、NER和MMR机制的组合修复SSB。SSB修复的主要途径是利用被称为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的相关酶家族的BER。因

此,辐射增敏剂可以包括DNA损伤应答抑制剂,诸如PARP抑制剂。

[0729] 在一些实施例中,抗癌疗法包括抗炎剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。在一些实施例中,抗炎剂是阻断、抑制或降低炎症或来自炎症信号通路的信号的药剂。在一些实施例中,抗炎剂抑制或降低以下任意一种或多种的活性:IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-23;干扰素(IFN),例如IFNα、IFNβ、IFNγ、IFN-γ诱导因子(IGIF);转化生长因子-β(TGF-β);转化生长因子-α(TGF-α);肿瘤坏死因子,例如TNF-α、TNF-β、TNF-RI、TNF-RII;CD23;CD30;CD40L;EGF;G-CSF;GDNF;PDGF-BB;RANTES/CCL5;IKK;NF-κB;TLR2;TLR3;TLR4;TL5;TLR6;TLR7;TLR8;TLR9;和/或其任何同源受体。在一些实施例中,抗炎剂为IL-1或IL-1受体拮抗剂,诸如阿那白滞素(例如,Kineret®)、利纳西普或卡纳单抗。在一些实施例中,抗炎剂为IL-6或IL-6受体拮抗剂,例如,抗IL-6抗体或抗IL-6受体抗体,诸如托珠单抗(例如,ACTEMRA®)、奥洛组单抗、克拉扎珠单抗、沙利鲁单抗、西鲁库单抗、塞妥昔单抗或ALX-0061。在一些实施例中,抗炎剂为TNF-α拮抗剂,例如,抗TNFα抗体,诸如英夫利昔单抗(Remicade®)、戈利木单抗(Simponi®)、阿达木单抗(例如,Humira®)、聚乙二醇结合赛妥珠单抗(例如,Cimzia®)或依那西普。在一些实施例中,抗炎剂是皮质类固醇。示例性皮质类固醇包括但不限于可的松(氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、Ala-Cort®、Hydrocort Acetate®、磷酸氢化可酮Lanacort®、 Solu-Cortef®)、地卡特隆(地塞米松、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠,例如,Dexasone®、 Diodex®、Hexadrol®、 Maxidex®)、甲基强的松龙(6-甲基强的松龙、醋酸甲基强的松龙、甲基强的松龙琥珀酸钠,例如,Duralone®、 Medralone®、Medrol®、 M-Prednisol®、 Solu-Medrol®)、强的松龙(例如,Delta-Cortef®、 ORAPRED®、 Pediapred®、 Prezone®)和泼尼松(例如,Deltasone®、 Liquid Pred®、 Meticorten®、 Orasone®)和双膦酸盐(例如,帕米膦酸盐(Aredia®)和唑来膦酸(例如,Zometac®))。

[0730] 在一些实施例中,抗癌疗法包括抗激素剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。抗激素剂是用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的药剂。抗激素剂的实例包括抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、keoxifene、LY117018、奥那司酮和FARESTON®托瑞米芬;抑制芳香酶(其调节肾上腺中雌激素的产生)的芳香酶抑制剂,诸如例如4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGACE®醋酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦、formestanie、法倔唑、RIVISOR®伏氯唑、FEMARA®来曲唑和ARIMIDEX®(阿纳托唑);抗雄激素,诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙立德和戈舍瑞林;曲沙他滨(1,3-二氧戊环胞嘧啶核苷类似物);反义寡核苷酸,特别是那些抑制与异常细胞增殖有关的信号传导途径中的基因表达的寡核苷酸,诸如例如PKC-α、Raf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗和VAXID®疫苗;PROLEUKIN®rIL-2;LURTOTECAN®拓扑异构酶1抑制剂;ABARELIX®rmRH;以及上述物质中任一者的药用盐、酸或衍生物。

[0731] 在一些实施例中,抗癌疗法包括抗代谢化疗剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。抗代谢化疗剂是在结构上与代谢物相似,但不能被人体有效利用的药剂。许多抗代谢化疗剂干扰RNA或DNA的产生。抗代谢化疗剂的实例包括吉西他滨(例如,GEMZAR®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(例如,XELODA™)、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、6-硫鸟嘌呤、培美曲塞、雷替曲塞、阿糖胞苷ARA-C阿糖胞苷(例如,CYTOSAR-U®)、达卡巴嗪(DTIC-DOMED)、偶氮胞嘧啶、脱氧胞嘧啶、吡啶、氟达拉滨(例如,FLUDARA®)、克拉拉滨和2-脱氧-D-葡萄糖。在一些实施例中,抗代谢化疗剂为吉西他滨。吉西他滨HCl由Eli Lilly公司以GEMZAR®商标销售。

[0732] 在一些实施例中,抗癌疗法包括铂类化疗剂,例如,单独使用或与ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、NTRK1-、RAF1-、RET-或ROS1-靶向疗法组合使用。铂类化疗剂是包含含有铂作为分子组成部分的有机化合物的化疗剂。在一些实施例中,化疗剂为铂药剂。在一些此类实施例中,铂药剂选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、吡铂或沙铂。

[0733] 在一些方面,本文提供了治疗性配制品,其包含本文提供的抗癌疗法以及药用载体、赋形剂或稳定剂。本文提供的配制品可以含有一种以上的活性化合物,例如,本文提供的抗癌疗法和一种或多种额外的药剂(例如,抗癌剂)。

[0734] 可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受体无毒,并且包括例如以下中的一者或多者:缓冲液,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;或间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属络合物(例如,锌蛋白络合物);表面活性剂,诸如非离子表面活性剂;或聚合物,聚乙二醇(PEG)。

[0735] 活性成分可能会被包裹在微胶囊中。此类微胶囊可例如通过共凝固技术或通过界面聚合而制备,例如,分别制备羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊;在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中;或在粗乳液中。此类技术是本领域已知的。

[0736] 可以制备缓释组合物。缓释组合物的合适实例包括含有本公开的抗癌疗法的固体疏水聚合物的半透性基质。此类基质可以是成型物品的形式,例如,膜或微胶囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟基甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸、L-谷氨酸与γ-乙基-L-谷氨酸盐的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟丁酸。

[0737] 本文提供的配制品还可含有一种以上的活性化合物,例如,具有不会彼此不利地影响的互补活性的那些化合物。此类药物的类型和有效量取决于例如配制品中存在的活性

化合物的量和类型,以及受试者的临床参数。

[0738] 有关制剂的一般信息,参见,例如,Gilman等人(编辑)The Pharmacological Bases of Therapeutics,第8版,Pergamon Press,1990;A.Gennaro(编辑),Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Co.,Pennsylvania,1990;Avis等人(编辑)Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications Dekker,New York,1993;Lieberman等人(编辑)Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets Dekker,New York,1990;Lieberman等人(编辑),Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems Dekker,New York,1990;和Walters(编辑)Dermatological and Transdermal Formulations(Drugs and the Pharmaceutical Sciences),第1 19卷,Marcel Dekker,2002。

[0739] 待用于体内施用的配制品是无菌的。这可以通过无菌过滤膜过滤或本领域中已知的其他方法轻松地实现。

[0740] 在一些实施例中,本公开的抗癌疗法作为单一疗法施用。在一些实施例中,抗癌疗法与一种或多种额外的抗癌疗法或治疗(例如,如本文所述)组合施用。在一些实施例中,一种或多种额外的抗癌疗法或治疗包括本文所述的一种或多种抗癌疗法。在一些实施例中,本公开的方法包括施用本文提供的任何抗癌疗法的任意组合。在一些实施例中,额外的抗癌疗法包括手术、放射疗法、化学疗法、抗血管生成疗法、抗DNA修复疗法和抗炎疗法中的一者或多者。在一些实施例中,额外的抗癌疗法包括抗肿瘤剂、化疗剂、生长抑制剂、抗血管生成剂、放射疗法、细胞毒性剂或其组合。在一些实施例中,抗癌疗法可以与化学疗法或化疗剂组合施用。在一些实施例中,化学疗法或化疗剂是铂类药剂(包括但不限于顺铂、卡铂、奥沙利铂和沙铂)。在一些实施例中,抗癌疗法可以与放射疗法组合施用。在一些实施例中,用于在本文所述任何方法中使用(例如,作为单一疗法或与另一种疗法或治疗组合)的抗癌疗法是Pietrantonio等人,J Natl Cancer Inst(2017)109(12)和/或Wang等人,Cancers(2020)12(2):426(二者特此通过援引并入)描述的抗癌疗法或治疗。

[0741] D.报告

[0742] 在一些实施例中,本文提供的方法包括生成报告和/或向当事人提供报告。

[0743] 在一些实施例中,根据本公开的报告包括关于以下一项或多项的信息:本公开的融合核酸分子或多肽,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由此类融合核酸分子编码的融合多肽;本公开的癌症,例如,包含本公开的融合核酸分子或多肽;或针对患有癌症(诸如本公开的癌症(例如,包含本文所述的融合核酸分子或多肽))的个体的治疗、疗法或一种或多种治疗选项。

[0744] 在一些实施例中,根据本公开的报告包括关于从个体(诸如患有癌症(例如,本文提供的癌症)的个体)获得的样品中是否存在本公开的融合核酸分子或多肽,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或由此类融合核酸分子编码的融合多肽的信息。在一个实施例中,根据本公开的报告表明,从个体获得的样品中存在本公开的融合核酸分子或多肽。在一个实施例中,根据本公开的报告表明,从个体获得的样品中不存在本公开的融合核酸分子或多肽。在一个实施例中,根据本公开的报告表明,在从个体获得的样品中已检测到本公开的融合核酸分子或多肽。在一个实施例中,根据本公开的报告表明,在从个

体获得的样品中未检测到本公开的融合核酸分子或多肽。在一些实施例中,报告包括样品来源个体的标识符。

[0745] 在一些实施例中,报告包括关于本公开的融合核酸分子或多肽,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由此类融合核酸分子编码的融合多肽,或其野生型对应物在疾病(诸如癌症)中的作用的信息。此类信息可以包括以下一项或多项:癌症(诸如本文提供的癌症,例如,包含本文所述的融合核酸分子或多肽)的预后信息;关于癌症(诸如本文提供的癌症,例如,包含本文所述的融合核酸分子或多肽)对一种或多种治疗的抗性的信息;关于潜在或建议的治疗选项(例如,诸如本文提供的抗癌疗法,或根据本文提供的方法选择或鉴定的治疗)的信息;或关于应当避免的治疗选项的信息。在一些实施例中,报告包括关于将治疗选项(例如,诸如本文提供的抗癌疗法,或根据本文提供的方法选择或鉴定的治疗)应用于患有癌症(诸如本文提供的癌症,例如,包含本文所述并在报告中鉴定的融合核酸分子或多肽)的个体的可能有效性、可接受性和/或可取性的信息。在一些实施例中,报告包括关于施用治疗(例如,本文提供的抗癌疗法,或根据本文提供的方法选择或鉴定的治疗)的信息或建议。在一些实施例中,信息或建议包括治疗的剂量和/或治疗方案(例如,与其他治疗(诸如第二种治疗剂)组合)。在一些实施例中,报告包括至少一种、至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种、至少七种、至少八种、至少九种、至少十种或更多种治疗的信息或建议。

[0746] 本文还提供了根据本公开生成报告的方法。在一些实施例中,通过包括以下步骤中的一者或多者的方法生成根据本公开的报告:从个体(例如,患有癌症(诸如本文提供的癌症)的个体)获得样品(诸如本文所述的样品);在样品中检测本公开的融合核酸分子或多肽,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由此类融合核酸分子编码的融合多肽,或获取该样品中存在本公开的融合核酸分子或多肽的信息;以及生成报告。在一些实施例中,根据本文提供的方法生成的报告包括以下一项或多项:关于样品中是否存在本公开的融合核酸分子或多肽,例如,本文(例如,在表1至6中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或由此类融合核酸分子编码的融合多肽的信息;样品来源个体的标识符;关于本公开的融合核酸分子或多肽或其野生型对应物在疾病(例如,诸如癌症)中的作用的信息;关于预后、抗性或潜在或建议的治疗选项(诸如本文提供的抗癌疗法,或根据本文提供的方法选择或鉴定的治疗)的信息;关于将治疗选项(诸如本文提供的抗癌疗法,或根据本文提供的方法选择或鉴定的治疗)应用于个体的可能有效性、可接受性或可取性的信息;关于施用治疗(诸如本文提供的抗癌疗法,或根据本文提供的方法选择或鉴定的治疗)的建议或信息;或关于治疗(诸如本文提供的抗癌疗法,或根据本文提供的方法选择或鉴定的治疗)的剂量或治疗方案(例如,与其他治疗(例如,第二种治疗剂)组合)的建议或信息。在一些实施例中,生成的报告是个性化癌症报告。

[0747] 根据本公开的报告可以是电子版、基于网络的或纸质形式。该报告可以提供给个体或患者(例如,患有癌症(诸如本文提供的癌症,例如,包含本公开的融合核酸分子或多肽)的个体或患者),或提供给除该个体或患者之外(例如,除患有癌症的个体或患者之外)

的个体或实体,诸如照料者、医师、肿瘤学家、医院、诊所、第三方支付方、保险公司或政府实体中的一者或多者。在一些实施例中,在从个体(例如,患有癌症的个体)获得样品起约1天或更长时间、约7天或更长时间、约14天或更长时间、约21天或更长时间、约30天或更长时间、约45天或更长时间或约60天或更长的时间中的任一者内向个体或实体提供或递送报告。在一些实施例中,在从个体(例如,患有癌症的个体)获得的样品中检测到本公开的融合核酸分子或多肽起约1天或更长时间、约7天或更长时间、约14天或更长时间、约21天或更长时间、约30天或更长时间、约45天或更长时间或约60天或更长的时间中的任一者内向个体或实体提供或递送报告。在一些实施例中,在获取从个体(例如,患有癌症的个体)获得的样品中存在本公开的融合核酸分子或多肽的知识起约1天或更长时间、约7天或更长时间、约14天或更长时间、约21天或更长时间、约30天或更长时间、约45天或更长时间或约60天或更长的时间中的任一者内向个体或实体提供或递送报告。

[0748] E.软件、系统和设备

[0749] 在一些其他方面,本文提供了非暂时性计算机可读存储介质。在一些实施例中,非暂时性计算机可读存储介质包括用于由设备的一个或多个处理器执行的一个或多个程序,当该一个或多个处理器执行该一个或多个程序时,该一个或多个程序使该设备进行根据本文所述任一实施例的方法。

[0750] 图10展示了根据一个实施例的计算设备或系统的实例。设备900可以是与网络连接的主机计算机。设备900可以是客户端计算机或服务器。如图10所示,设备900可以是任何合适类型的基于微处理器的设备,诸如个人计算机、工作站、服务器或手持计算设备(便携式电子设备),诸如电话或平板电脑。该设备可包含例如一个或更多个处理器910、输入设备920、输出设备930、存储器或存储设备940、通信设备960和核酸测序仪970。驻留在存储器或存储设备940中的软件950可包括例如操作系统以及用于执行本文所述的方法(例如,用于检测本公开的融合核酸分子)的软件。输入设备920和输出设备930可通常对应于本文中所述的那些,并且可以与计算机连接或集成。

[0751] 输入设备920可以是提供输入的任何合适的设备,例如触摸屏、键盘或小键盘(keypad)、鼠标或语音识别设备。输出设备930可以是提供输出的任何合适的设备,例如触摸屏、触觉设备或扬声器。

[0752] 存储器940可以是提供存储的任何合适的设备(例如,电存储器、磁存储器或光学存储器,包括RAM(易失性或非易失性)、高速缓存、硬盘驱动器或可移动存储盘)。通信设备960可包含能够通过网络发送和接收信号的任何合适的设备,例如网络接口芯片或设备。计算机的组件可以以任何合适的方式连接,诸如通过有线介质(例如,物理系统总线980、以太网连接或任何其他有线传输技术)或无线地(例如,蓝牙®、Wi-Fi®、或任何其他无线技术)。

[0753] 可作为可执行指令存储在存储器940中并由处理器910执行的软件模块950可包括例如操作系统和/或体现本公开方法(例如,用于检测本公开的融合核酸分子)的功能的流程(例如,如在本文所述的设备中体现的)。

[0754] 软件模块950还可以在任何非暂态计算机可读存储介质内存储和/或传输,以供通过指令执行系统、装置或设备(例如本文中所述的那些)使用或与其结合使用,所述软件模块可以从指令执行系统、装置或设备获取与该软件相关的指令并执行该指令。在本公开内

容的上下文中,计算机可读存储介质可以是任何这样的介质(例如存储器940),所述介质可包含或存储供指令执行系统、装置或设备使用或与其结合使用的程序。计算机可读存储介质的一些实例可包括存储器单元如硬盘驱动器、闪存驱动器以及作为单个功能单元操作的分布式模块。此外,本文中所述的多种过程可以体现为被配置为根据上述实施例和技术进行操作的模块。此外,虽然可以单独地示出和/或描述程序,但是本领域技术人员将理解,以上程序可以是其他程序内的例程或模块。

[0755] 软件模块950还可以在任何传输介质中传播,以供指令执行系统、装置或设备(例如上述那些)使用或与其结合使用,所述软件模块可以从指令执行系统、装置或设备获取与该软件相关的指令并执行该指令。在本公开内容的上下文中,传输介质可以是任何可传递、传播或传输程序以供指令执行系统、装置或设备使用或与其结合使用的介质。传输可读介质可包括但不限于电子、磁、光学、电磁或红外有线或无线的传播介质。

[0756] 设备900可以连接到网络(例如,网络1004,如图11以及下文所述),该网络可以是任何合适类型的互连通信系统。网络可以实施任何合适的通信方案且可以由任何合适的安全协议保护。网络可包含可实施网络信号的传输和接收的任何合适布置的网络链路,例如无线网络连接、T1或T3链路、有线网络、DSL或电话线路。

[0757] 设备900可使用任何操作系统来实施,例如,适合于在网络上运行的操作系统。软件模块950可以用任何合适的编程语言(例如C、C++、Java或Python)编写。在多个实施例中,体现本公开内容的功能的应用软件可以以不同的配置(例如以客户端/服务器布置或通过网络浏览器)来部署为例如基于网络的应用或网络服务。在一些实施例中,操作系统由一个或多个处理器执行,例如,处理器910。

[0758] 设备900还可包含测序仪970,其可以是任何合适的核酸测序仪器。示例性测序仪可包括但不限于Roche/454的基因组测序仪(GS)FLX系统,Illumina/Solexa的基因组分析仪(GA),Illumina的HiSeq 2500、HiSeq3000、HiSeq 4000和NovaSeq 6000测序系统,Life/APG的支持寡核苷酸连接检测(SOLiD)系统,Polonator的G.007系统,Helicos BioSciences的HeliScope基因测序系统或Pacific Biosciences的PacBio RS系统。

[0759] 图11展示了根据一个实施例的计算系统的实例。在计算系统1000中,设备900(例如,如上所述和图10中所示)连接到网络1004,该网络也连接到设备1006。在一些实施例中,设备1006是测序仪。示例性测序仪可包括但不限于Roche/454的基因组测序仪(GS)FLX系统,Illumina/Solexa的基因组分析仪(GA),Illumina的HiSeq 2500、HiSeq3000、HiSeq 4000和NovaSeq 6000测序系统,Life/APG的支持寡核苷酸连接检测(SOLiD)系统,Polonator的G.007系统,Helicos BioSciences的HeliScope基因测序系统或Pacific Biosciences的PacBio RS系统。

[0760] 设备900和1006可例如使用合适的通信接口通过网络1004(诸如局域网(LAN)、虚拟专用网(VPN)或因特网)进行通信。在一些实施例中,网络1004可以是例如因特网、内联网、虚拟专用网、云网络、有线网络或无线网络。设备900和1006可以部分或全部地通过无线或硬接线通信,例如以太网、IEEE 802.11b无线等进行通信。另外,设备900和1006可例如使用合适的通信接口通过第二网络(诸如移动/蜂窝网络)进行通信。设备900与1006之间的通信还可包含多种服务器(例如邮件服务器、移动服务器、媒体服务器、电话服务器等)或与其通信。在一些实施例中,设备900和1006可以直接通信(代替或补充通过网络1004的通信),

例如,通过无线或硬接线通信,诸如以太网、IEEE 802.11b无线等。在一些实施例中,设备900和1006通过通信1008进行通信,这可以是直接连接或可以通过网络(例如,网络1004)发生。

[0761] 设备900和1006中的一个或全部通常包括逻辑(例如,http网络服务器逻辑)或被编程为格式化数据,这些数据从本地或远程数据库或其他数据和内容源访问,用于根据本文中所述的各种实例通过网络1004提供和/或接收信息。

[0762] 图12示出了根据本公开的一些实施例,用于在样品中检测本公开的融合核酸分子的示例性过程1200。例如,使用一个或多个实施软件程序的电子设备来执行过程1200。在一些实例中,使用客户端-服务器系统执行过程1200,并且过程1200的模块在服务器与客户端设备之间以任何方式划分。在其他实例中,过程1200模的块在服务器与多个客户端设备之间划分。因此,尽管本文将过程1200的各部分描述为由客户端-服务器系统的特定设备执行,但应当理解,过程1200并不受此限制。在一些实施例中,所执行的步骤可以跨许多系统执行,例如,在云环境中。在其他实例中,使用仅一个客户端设备或仅多个客户端设备来执行过程1200。在过程1200中,一些模块被任选地组合,一些模块的顺序被任选地改变,并且一些模块被任选地省略。在一些实例中,可与过程1200组合来进行额外的步骤。因此,如所示出(和以下更详细描述)的操作本质上是示例性的,并因此不应被视为限制性的。

[0763] 在模块1202处,获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中该一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品,例如,如本文所述。在一些实施例中,样品获自患有癌症(诸如本文所述的癌症)的个体。在一些实施例中,使用测序仪获得序列读段,例如,如本文所述或本领域已知。在一些实施例中,核酸分子包括一种或多种与以下相对应的核酸分子:本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或本公开的融合核酸分子中涉及的基因;或其片段。任选地,在获得序列读段之前,对样品进行纯化、富集(例如,针对与以下相对应的核酸:本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或本公开的融合核酸分子中涉及的基因;或其片段)和/或进行PCR扩增。在模块1204处,示例性系统(例如,一个或多个电子设备)分析该多个序列读段是否存在本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其片段。在模块1206处,系统(例如,基于分析)在样品中检测本公开的融合核酸分子,例如,本文(例如,在表1至6中任一项中和/或本文的实例中)所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其片段。

[0764] 在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。在一些实施例中,癌症为本文(例如,上文)所述的任何癌症。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、

ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为与表4中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。在一些实施例中,融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,癌症为与表5中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且融合核酸分子包含与表5中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0765] 在一些实施例中,融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且癌症为与表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。在一些实施例中,融合核酸分子包含与表6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由该断点产生。

[0766] 在本公开的任何方法、系统、设备、非暂时性计算机可读存储介质或过程的一些实施例中,多个序列读段是通过对从本文所述的任何样品(例如,组织和/或液体活检等)获得的核酸进行测序而获得的。在一些实施例中,样品是从癌症获得的。在一些实施例中,样品包括组织活检样品、液体活检样品或正常对照。在一些实施例中,样品来自肿瘤活检、肿瘤样本或循环肿瘤细胞。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包括血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液。在一些实施例中,样品包含来自癌症的细胞和/或核酸。在一些实施例中,样品包含来自癌症的mRNA、DNA、循环肿瘤DNA(ctDNA)、无细胞DNA或无细胞RNA。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包含循环肿瘤细胞(CTC)。在一些实施例中,样品为液体活检样品并且包含无细胞DNA(cfDNA)、循环肿瘤DNA(ctDNA),或其任意组合。

[0767] 在本公开的任何方法、系统、设备、非暂时性计算机可读存储介质或过程的一些实施例中,多个序列读段是通过测序获得的。在一些实施例中,测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。在一些实施例中,大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

[0768] 在本公开的任何方法、系统、设备、非暂时性计算机可读存储介质或过程的一些实施例中,所公开的用于确定是否存在本公开的融合核酸分子的方法可作为基因组谱分析过程的一部分来实施,该过程包括鉴定来源于个体的样品中是否存在一个或多个基因座处的变体序列,作为检测、监测、预测风险因素或选择特定疾病(例如,癌症)治疗的一部分。在一些情况下,选择用于基因组谱分析的变体组可包括在选择的基因座组处检测变体序列。在一些情况下,选择用于基因组谱分析的变体组可包括通过全面基因组谱分析(comprehensive genomic profiling,CGP)检测多个基因座处的变体序列,所述全面基因组谱分析(CGP)是用于在单次测定中评估数百个基因(包括相关癌症生物标志物)的下一代测序(NGS)方法。包含所公开的用于确定是否存在本公开的融合核酸分子的方法作为基因组谱分析过程的一部分可提高例如疾病检测调用的有效性,这些疾病检测调用基于基因组谱通过例如单独确认给定患者样品中是否存在本公开的融合核酸分子来完成。

[0769] 在一些情况下,基因组谱可包括关于个体基因组和/或蛋白质组中基因(或其变体序列)、拷贝数变化、表观遗传性状、蛋白质(或其修饰)和/或其他生物标志物的存在的信息,以及关于个体的对应表型性状和遗传或基因组性状、表型性状与环境因素之间相互作

用的信息。

[0770] 在一些情况下,针对个体的基因组谱可以包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基于核酸测序的测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。

[0771] 因此,在本公开的任何方法、系统、设备、非暂时性计算机可读存储介质或过程的一些实施例中,至少部分地基于在样品中检测本公开的融合核酸分子或其片段而生成针对样品或针对个体的基因组谱。在一些实施例中,至少部分地基于基因组谱而对个体施用治疗,例如,本文所述的治疗。在一些实施例中,基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。在一些实施例中,基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。在一些实施例中,基因组谱进一步包括/指示/包括关于以下的信息:一个或多个额外的基因(例如,一组已知的致癌基因和/或肿瘤抑制基因)中是否存在突变。在一些实施例中,基因组谱是从基因组谱分析测定(诸如癌症或肿瘤相关基因组谱分析测定)中获得的,例如,如使用本文所述的任何测序方法获得的。在一些实施例中,基因组谱包括来自全基因组或全外显子组测序的信息。在一些实施例中,基因组谱包括来自靶向测序的信息。在一些实施例中,基因组谱包括来自NGS的信息。在一些实施例中,基因组谱进一步包括/指示/包括关于以下的信息:是否存在一个或多个基因(例如,一组已知的致癌基因和/或肿瘤抑制基因)的短变体改变(例如,碱基取代、插入或缺失)、拷贝数改变(例如,扩增或纯合缺失)和/或重排(例如,基因融合或其他基因组或染色体重排)等突变。

[0772] 本文所述方法的方法步骤旨在包括使一个或多个其他当事人或实体执行这些步骤的任何合适的方法,除非明确提供了不同的含义或以其他方式从上下文中明显看出不同的含义。此类当事人或实体无需在任何其他当事人或实体的指导或控制下,并且无需位于特定管辖范围内。因此,例如,“将第一数加到第二数”的描述或叙述包括使一个或多个当事人或实体将两个数加在一起。例如,如果人X与人Y进行公平交易,将两个数相加,并且人Y确实将两个数相加,则人X和人Y都执行所述步骤:人Y是因为他实际上将数相加的事实,且人X是因为他让人Y将数相加的事实。此外,如果人X位于美国境内并且人Y位于美国境外,则由于人X参与使该步骤被执行,因此该方法在美国被执行。

[0773] IV.制品或试剂盒

[0774] 本文提供了试剂盒或制品,其包括一种或多种试剂,用于在样品中检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;或由本公开的融合核酸分子编码的融合多肽。

[0775] 在一些实施例中,试剂盒或制品包括本公开的一种或多种探针,用于在样品中检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,例如,根据本领域已知或本文所述的任何检测方法。在一些实施例中,试剂盒或制品包括本公开的一种或多种诱饵(例如,一种或多种诱饵分子),用于在样品中检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,例如,根据本领域

已知或本文所述的任何检测方法。在一些实施例中,试剂盒或制品包括本公开的一种或多种寡核苷酸(例如,一种或多种引物),用于在样品中检测本公开的融合核酸分子,例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,例如,根据本领域已知或本文所述的任何检测方法。在本文提供的任何试剂盒或制品的一些实施例中,试剂盒或制品包括试剂(例如,本公开的一种或多种寡核苷酸、引物、探针或诱饵),用于检测本公开的融合核酸分子的野生型对应物(例如,野生型ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因,和/或本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的野生型融合伴侣基因)。在一些实施例中,一种或多种寡核苷酸、引物、探针或诱饵能够与本公开的融合核酸分子(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)杂交,或与融合核酸分子的野生型对应物(例如,野生型ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因,和/或本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的野生型融合伴侣基因)杂交。在一些实施例中,本公开的一种或多种寡核苷酸、引物、探针或诱饵能够将本公开的融合核酸分子(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)与融合核酸分子的野生型对应物(例如,野生型ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1基因,和/或本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的野生型融合伴侣基因)区分开。在一些实施例中,试剂盒用于根据本领域已知或本文所述的检测融合核酸分子的任何方法使用,诸如测序、PCR、原位杂交方法、核酸杂交测定、基于扩增的测定、PCR-RFLP测定、实时PCR、测序、下一代测序、筛查分析、FISH、光谱核型分析、MFISH、比较基因组杂交、原位杂交、序列特异性引发(SSP)PCR、HPLC和质谱基因分型。在一些实施例中,本文提供的试剂盒进一步包括用于检测本公开的融合核酸分子的说明书,例如,使用本公开的一种或多种寡核苷酸、引物、探针或诱饵。

[0776] 在一些实施例中,试剂盒或制品包括本公开的一种或多种抗体或抗体片段,用于在样品中检测由本公开的融合核酸分子(例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子)编码的融合多肽,例如,根据本领域已知或本文所述的任何检测方法。在一些实施例中,试剂盒或制品包括试剂(例如,本公开的一种或多种抗体),用于检测本文提供的融合多肽的野生型对应物(例如,野生型ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1多肽,和/或由本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的融合伴侣基因编码的野生型多肽)。在一些实施例中,试剂盒或制品包括本公开的一种或多种抗体,其能够与本文提供的融合多肽结合,或与本文提供的融合多肽的野生型对应物(例如,野生型ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1多肽,和/或由本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的融合伴侣基因编码的野生型多肽)结合。在一些实施例,试剂盒用于根据本领域已知或本文所述的任何蛋白质或多肽检测测定法使用,诸如质谱法(例如,串联质谱法)、报告基因测定法(例如,基于荧光的测定法)、免疫印迹法诸如蛋白质印迹法、免疫测定法诸如酶联免疫吸附测定法(ELISA)、免疫组织化学、其他免疫学测定法(例如,流体或凝胶沉淀素反应、免疫扩散、免疫电泳、放

射免疫测定(RIA)、免疫荧光测定)和分析生化方法(例如,电泳、毛细管电泳、高效液相色谱法(HPLC)、薄层色谱法(TLC)、超扩散色谱法)。在一些实施例中,试剂盒进一步包括用于检测本公开的融合多肽的说明书,例如,使用本公开的一种或多种抗体。

[0777] 本文进一步提供了试剂盒或制品,其包括抗癌疗法(诸如本文所述的抗癌疗法)和包装插页,该包装插页包括在治疗癌症或延缓癌症进展的方法中使用抗癌疗法的说明,例如,通过向已从其获得包含本公开的融合核酸分子或多肽的样品的个体施用抗癌疗法。在一些实施例中,抗癌疗法是本文所述的任何抗癌疗法,用于在本公开的治疗进展或延缓癌症进展的任何方法中使用。

[0778] 试剂盒或制品可以包括例如容器和在该容器上或与该容器相关的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器等。容器可以由多种材料形成诸如玻璃或塑料。容器容纳或含有组合物,该组合物包含一种或多种用于检测本公开的融合核酸分子或多肽的试剂(例如,本公开的一种或多种寡核苷酸、引物、探针、诱饵、抗体或抗体片段)或本公开的一种或多种抗癌疗法。在一些实施例中,容器容纳或含有包含本公开的一种或多种抗癌疗法的组合物,并且可具有无菌进入口(例如,容器可以是静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。

[0779] 试剂盒或制品可以进一步包括第二容器,该第二容器包含稀释剂或缓冲液,例如,药用稀释剂缓冲液,诸如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和/或葡萄糖溶液。制品可以进一步包括从商业和用户角度所需的其他物质,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0780] 本公开的试剂盒或制品还包括信息或说明书,例如以包装插页的形式,这些信息或说明书表明,一种或多种试剂和/或抗癌疗法用于检测本公开的融合核酸分子或多肽,或用于治疗癌症,如本文所述。插页或标签可以采用任何形式诸如纸,或在电子介质诸如磁记录介质(例如软盘)、CD-ROM、通用串行总线(USB)闪存驱动器等上。标签或插页还可以包括试剂盒或制品中有关药物组合物和剂型的其他信息。

[0781] V.表达载体、宿主细胞和重组细胞

[0782] 本文提供了载体,其包含或编码本公开的融合核酸分子,例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或本文所述的诱饵、探针或寡核苷酸,或其片段。

[0783] 在一些实施例中,本文提供的载体包含或编码本公开的融合核酸分子,例如,本文所述和/或表1至6中所述和/或本文的实例中所述的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或编码本文所述的融合多肽的核酸分子。

[0784] 在一些实施例中,本文提供的载体是能够运输与其连接的另一种核酸的核酸分子(例如,本文所述的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸,或其片段)。在一些实施例中,载体为质粒、粘粒或病毒载体。载体可能具有自主复制的能力,或者它可以整合到宿主DNA中。本文还考虑了病毒载体(例如,包含本文所述的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸,或其片段),包括例如复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒。

[0785] 在一些实施例中,本文提供的载体包含本公开的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸,其形式适合于在宿主细胞中表达。在一些实施例中,载体包括一个或多个可操作地连

接至待表达的核苷酸序列的调控序列。在一些实施例中,一个或多个调控序列包括启动子(例如,来源于多瘤病毒、腺病毒2、巨细胞病毒和猿猴病毒40的启动子)、增强子和其他表达控制元件(例如,多聚腺苷酸化信号)。在一些实施例中,调控序列指导核苷酸序列(例如,本文所述的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸,或其片段)的组成性表达。在一些实施例中,调控序列指导核苷酸序列(例如,本文所述的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸,或其片段)的组织特异性表达。在一些实施例中,调控序列指导核苷酸序列(例如,本文所述的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸,或其片段)的诱导型表达。诱导型调控序列的实例包括但不限于由类固醇激素、多肽激素或异源多肽调控的启动子,诸如四环素诱导型启动子。组织或细胞类型特异性调控序列的实例包括但不限于白蛋白启动子、淋巴特异性启动子、T细胞受体或免疫球蛋白启动子、神经元特异性启动子、胰腺特异性启动子、乳腺特异性启动子和发育调控启动子。在一些实施例中,本文提供的载体包含或编码正向或反向的本公开的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸。在一些实施例中,将本文提供的载体(例如,表达载体)引入宿主细胞,从而产生多肽,例如本文所述的融合多肽,或其片段或突变形式。

[0786] 在一些实施例中,本文提供的载体的设计取决于待转化的宿主细胞的选择、所需的表达水平等因素。在一些实施例中,表达载体被设计用于在原核或真核细胞(诸如大肠杆菌细胞)、昆虫细胞(例如,使用杆状病毒表达载体)、酵母细胞或哺乳动物细胞中表达本文所述的融合核酸分子、诱饵、探针或寡核苷酸,或其片段。在一些实施例中,本文所述的载体在体外转录和翻译,例如使用T7启动子调控序列和T7聚合酶。在一些实施例中,本文提供的载体(例如,表达载体)包含或编码本文所述的融合核酸分子,其中本文所述的融合核酸分子的核苷酸序列已被改变(例如,密码子优化),使得每个经编码氨基酸的单个密码子都是宿主细胞中优先利用的密码子。

[0787] 本文还提供了宿主细胞,例如,包含本公开的融合核酸分子、融合多肽、诱饵、探针、载体或寡核苷酸。在一些实施例中,宿主细胞(例如,重组宿主细胞或重组细胞)包含本文所述的载体(例如,本文所述的表达载体)。在一些实施例中,本文提供的融合核酸分子、诱饵、探针、载体或寡核苷酸进一步包括允许其整合到宿主细胞基因组中(例如,通过在特定位点的同源重组)的序列。在一些实施例中,本文提供的宿主细胞为原核细胞或真核细胞。宿主细胞的非限制性实例包括但不限于细菌细胞(例如,大肠杆菌)、昆虫细胞、酵母细胞或哺乳动物细胞(例如,人细胞、啮齿动物细胞、小鼠细胞、兔细胞、猪细胞、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)或COS细胞,例如,COS-7细胞、CV-1起源SV40细胞)。本文所述的宿主细胞包括特定宿主细胞,以及这种细胞的后代。由于突变或环境影响,某些修饰可能会在后代中发生,因此这些后代实际上可能与亲本宿主细胞并不相同。

[0788] 可使用本领域已知的任何合适方法将本公开的融合核酸分子、诱饵、探针、载体或寡核苷酸引入宿主细胞,诸如常规转化或转染技术(例如,使用磷酸钙或氯化钙共沉淀、DEAE-葡聚糖介导的转染、脂质转染或电穿孔)。

[0789] 本文还提供了产生本公开的融合多肽的方法,例如,通过在合适的培养基中培养本文所述的宿主细胞(例如,其中已经引入了编码多肽的重组表达载体),使得产生融合多肽。在另一个实施例中,该方法进一步包括从培养基或宿主细胞中分离融合多肽。

[0790] VI.示例性条款

[0791] 以下示例性条款代表本发明的一些方面:

[0792] 示例性条款1:一种鉴定可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的患有癌症的个体的方法,所述方法包括在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

[0793] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0794] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

[0795] 其中在所述样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽将所述个体鉴定为可能从包括所述抗癌疗法的所述治疗中获益的个体。

[0796] 示例性条款2:一种选择用于患有癌症的个体的治疗的方法,所述方法包括在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

[0797] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0798] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,

[0799] 其中在所述样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽将所述个体鉴定为可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的个体。

[0800] 示例性条款3:一种鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法,所述方法包括:

[0801] (a)在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

[0802] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0803] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

[0804] (b)至少部分地基于在所述样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽而生成报告,所述报告包括经鉴定用于所述个体的一种或多种治疗选项,其中所述一种或多种治疗选项包括抗癌疗法。

[0805] 示例性条款4:一种鉴定用于患有癌症的个体的一种或多种治疗选项的方法,所述方法包括:

[0806] (a)获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

[0807] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0808] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、

ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

[0809] (b)至少部分地基于所述知识而生成报告,所述报告包括经鉴定用于所述个体的一种或多种治疗选项,其中所述一种或多种治疗选项包括抗癌疗法。

[0810] 示例性条款5:一种选择用于患有癌症的个体的治疗的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

[0811] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0812] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

[0813] 其中响应于所述知识的获取而:(i)将所述个体归类为接受包括抗癌疗法的治疗的候选者;并且/或者(ii)将所述个体鉴定为可能对包括抗癌疗法的治疗作出反应。

[0814] 示例性条款6:一种预测患有癌症的个体的存活期的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

[0815] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0816] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,

[0817] 其中响应于所述知识的获取而预测,与癌症不包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的个体的存活期相比,所述个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

[0818] 示例性条款7:一种预测患有癌症的、接受包括抗癌疗法的治疗的个体的存活期的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

[0819] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0820] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,

[0821] 其中响应于所述知识的获取而预测,与癌症不表现所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比,所述个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

[0822] 示例性条款8:一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,所述方法包括:

[0823] (a)获取来自患有癌症的个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

[0824] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0825] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

[0826] (b)响应于所述知识而向所述个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗。

[0827] 示例性条款9:一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,所述方法包括向患有癌症的个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗,其中响应于获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识而施用所述抗癌疗法,其中:

[0828] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0829] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0830] 示例性条款10:一种监测、评估或筛查患有癌症的个体的方法,所述方法包括获取来自所述个体的样品中的融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的知识,其中:

[0831] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0832] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

[0833] 其中响应于所述知识的获取而预测所述个体已获得对先前施用于所述个体的抗癌疗法的抗性,预测所述个体对抗癌疗法作出反应,并且/或者预测,与癌症不包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的个体相比,所述个体预后不良。

[0834] 示例性条款11:一种评定个体的癌症中的融合核酸分子或融合多肽的方法,所述方法包括:

[0835] (a)在来自所述个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

[0836] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0837] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

[0838] (b)提供对所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的评定。

[0839] 示例性条款12:一种检测融合核酸分子或融合多肽的方法,所述方法包括在来自患有癌症的个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

[0840] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0841] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、

NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0842] 示例性条款13:一种检测个体中是否存在癌症的方法,所述方法包括:

[0843] (a)检测来自所述个体的样品中是否存在癌症;以及

[0844] (b)在来自所述个体的样品中检测是否存在融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

[0845] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0846] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0847] 示例性条款14:根据条款13所述的方法,其包括检测来自所述个体的样品中所述癌症的存在。

[0848] 示例性条款15:根据条款13或根据条款14所述的方法,其包括检测来自所述个体的样品中所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的存在。

[0849] 示例性条款16:一种用于监测个体中癌症的进展或复发的方法,所述方法包括:

[0850] (a)在于第一时间点从所述个体获得的第一样品中检测是否存在融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;

[0851] (b)在于所述第一时间点之后的第二时间点从所述个体获得的第二样品中检测是否存在融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;以及

[0852] (c)至少部分地基于所述第一样品和/或所述第二样品中是否存在所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽而提供对所述个体的癌症进展或癌症复发的评定;

[0853] 其中:

[0854] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0855] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0856] 示例性条款17:根据条款16所述的方法,其中所述第一样品和/或所述第二样品中所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的存在将所述个体鉴定为具有增加的癌症进展或癌症复发的风险。

[0857] 示例性条款18:根据条款16或根据条款17所述的方法,其进一步包括至少部分地基于在所述第一样品和/或所述第二样品中检测到所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的存在而选择治疗、施用治疗、调整治疗、调整治疗的剂量或对所述个体应用治疗,其中所述治疗包括抗癌疗法。

[0858] 示例性条款19:一种检测融合核酸分子的方法,所述方法包括:

[0859] (a)提供从来自患有癌症的个体的样品中获得的多个核酸分子,其中所述多个核酸分子包括与融合核酸分子相对应的核酸分子,其中:

[0860] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0861] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

[0862] (b)任选地,将一个或多个衔接子连接到来自所述多个核酸分子的一个或多个核酸分子上;

[0863] (c)任选地,对来自所述多个核酸分子的一个或多个经连接的核酸分子进行扩增;

[0864] (d)任选地,从所扩增的核酸分子中捕获经扩增的核酸分子;

[0865] (e)通过测序仪对所捕获的核酸分子进行测序以获得代表所捕获的核酸分子的多个序列读段,其中所述多个序列读段中的一个或多个与所述融合核酸分子相对应;

[0866] (f)分析所述多个序列读段;以及

[0867] (g)基于分析,检测所述样品中是否存在所述融合核酸分子。

[0868] 示例性条款20:根据条款19所述的方法,其进一步包括在一个或多个处理器处接收针对所述多个序列读段的序列读段数据。

[0869] 示例性条款21:根据条款20所述的方法,其中分析所述多个序列读段包括使用所述一个或多个处理器来鉴定是否存在与所述融合核酸分子相对应的序列读段。

[0870] 示例性条款22:根据条款19至21中任一项所述的方法,其中所述经扩增的核酸分子是通过与一个或多个诱饵分子杂交而捕获的。

[0871] 示例性条款23:一种检测融合核酸分子的方法,所述方法包括:

[0872] (a)提供来自患有癌症的个体的样品,其中所述样品包含多个核酸分子;

[0873] (b)从所述样品中的所述多个核酸分子中制备核酸测序文库;

[0874] (c)扩增所述文库;

[0875] (d)选择性地富集包含与所述文库中的融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子,以产生富集样品,其中:

[0876] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0877] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;

[0878] (e)对所述富集样品进行测序,从而产生多个序列读段;

[0879] (f)分析所述多个序列读段是否存在所述融合核酸分子;

[0880] (g)基于分析步骤,检测来自所述个体的样品中是否存在所述融合核酸分子。

[0881] 示例性条款24:根据条款19至23中任一项所述的方法,其中所述多个核酸分子包含癌症核酸分子和非癌症核酸分子的混合物。

[0882] 示例性条款25:根据条款24所述的方法,其中所述癌症核酸分子来源于异质组织活检样品的肿瘤部分,并且所述非癌症核酸分子来源于所述异质组织活检样品的正常部分。

[0883] 示例性条款26:根据条款24所述的方法,其中所述样品包含液体活检样品,并且其

中所述癌症核酸分子来源于所述液体活检样品的循环肿瘤DNA(ctDNA)部分,并且所述非癌症核酸分子来源于所述液体活检样品的非肿瘤和/或无细胞DNA(cfDNA)部分。

[0884] 示例性条款27:根据条款19至22和24至26中任一项所述的方法,其中所述一个或多个衔接子包含扩增引物、流动池衔接子序列、底物衔接子序列或样品索引序列。

[0885] 示例性条款28:根据条款23至27中任一项所述的方法,其中选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与所述文库组合,从而使所述一个或多个诱饵分子与包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸分子杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离所述核酸杂合体以产生所述富集样品。

[0886] 示例性条款29:根据条款19至22和24至27中任一项所述的方法,其中所述经捕获的核酸分子是通过与一个或多个诱饵分子杂交而从所述经扩增的核酸分子中捕获的。

[0887] 示例性条款30:根据条款19至29中任一项所述的方法,其中所述扩增包括执行聚合酶链式反应(PCR)扩增技术、非PCR扩增技术或等温扩增技术。

[0888] 示例性条款31:根据条款19至30中任一项所述的方法,其中所述测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。

[0889] 示例性条款32:根据条款31所述的方法,其中所述测序包括大规模平行测序技术,并且所述大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

[0890] 示例性条款33:根据条款19至22和24至32中任一项所述的方法,其中所述测序仪包括下一代测序仪。

[0891] 示例性条款34:根据条款19至33中任一项所述的方法,其进一步包括至少部分地基于检测是否存在所述融合核酸分子而生成所述个体的基因组谱。

[0892] 示例性条款35:根据条款34所述的方法,其中针对所述个体的所述基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。

[0893] 示例性条款36:根据条款34或条款35所述的方法,其中针对所述个体的所述基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。

[0894] 示例性条款37:根据条款34至36中任一项所述的方法,其进一步包括基于所生成的基因组谱而选择治疗、施用治疗或对所述个体应用治疗,其中所述治疗包括抗癌疗法。

[0895] 示例性条款38:根据条款19至37中任一项所述的方法,其进一步包括生成指示所述样品中是否存在所述融合核酸分子的报告。

[0896] 示例性条款39:根据条款21或条款22所述的方法,其进一步包括由所述一个或多个处理器生成指示所述样品中是否存在所述融合核酸分子的报告。

[0897] 示例性条款40:根据条款38或条款39所述的方法,其进一步包括将所述报告传输给医疗保健提供者。

[0898] 示例性条款41:条款40所述的方法,其中所述报告经由计算机网络或对等连接传输。

[0899] 示例性条款42:一种鉴定用于有此需要的个体的癌症的候选治疗的方法,所述方法包括对从所述个体获得的样品进行DNA测序以确定一组基因的测序突变谱,所述一组基因包括ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1或其任意

组合中的一者或多者,其中所述测序突变谱鉴定是否存在融合核酸分子,其中:

[0900] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0901] (b)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0902] 示例性条款43:根据条款42所述的方法,其中所述候选治疗包括抗癌疗法。

[0903] 示例性条款44:根据条款43所述的方法,其中所述样品中所述融合核酸分子的存在将所述个体鉴定为可能从包括抗癌疗法的治疗中获益的个体。

[0904] 示例性条款45:根据条款43或条款44所述的方法,其中所述样品中所述融合核酸分子的存在预测,与癌症不包含所述融合核酸分子的个体的存活期相比,所述个体当接受包括抗癌疗法的治疗时具有更长的存活期。

[0905] 示例性条款46:根据条款42至45中任一项所述的方法,其中所述测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术。

[0906] 示例性条款47:根据条款46所述的方法,其中所述测序包括大规模平行测序技术,并且所述大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

[0907] 示例性条款48:根据条款42至47中任一项所述的方法,其中所述测序突变谱鉴定是否存在所述融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段。

[0908] 示例性条款49:一种治疗癌症或延缓癌症进展的方法,所述方法包括:

[0909] (a)在来自患有癌症的个体的样品中检测融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中:

[0910] (i)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或

[0911] (ii)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

[0912] (b)向所述个体施用有效量的包括抗癌疗法的治疗。

[0913] 示例性条款50:根据条款1至49中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

[0914] 示例性条款51:根据条款1至50中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。

[0915] 示例性条款52:根据条款1至51中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为实体瘤。

[0916] 示例性条款53:根据条款1至51中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表

1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为血液系统恶性肿瘤。

[0917] 示例性条款54:根据条款1至51中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为B细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。

[0918] 示例性条款55:根据条款1至51中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且其中所述癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮(移行细胞)癌、非特指型(NOS)乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。

[0919] 示例性条款56:根据条款1至51中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表4中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[0920] 示例性条款57:根据条款1至51中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,所述癌症为与表5中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且所述融合核酸分子包含与表5中所列的所述

ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

[0921] 示例性条款58:根据条款1至49中任一项所述的方法,其中:

[0922] (i)所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;并且

[0923] (ii)所述融合核酸分子包含与表6中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

[0924] 示例性条款59:根据条款1至58中任一项所述的方法,其中由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽是致癌的。

[0925] 示例性条款60:根据条款1至59中任一项所述的方法,其中由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0926] 示例性条款61:根据条款1至10、18、37至41和43至60中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的癌症治疗、正在临床试验中测试的癌症治疗、靶向疗法、正在临床试验中测试的包含所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的癌症治疗,或其任意组合。

[0927] 示例性条款62:根据条款1至10、18、37至41和43至61中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为激酶抑制剂。

[0928] 示例性条款63:根据条款62所述的方法,其中所述激酶抑制剂为多激酶抑制剂或ALK-、BRAF-、EGFR-、ERBB2-、FGFR1-、FGFR2-、FGFR3-、MET-、RAF1-、NTRK1-、RET-或ROS1-特异性抑制剂。

[0929] 示例性条款64:根据条款61至63中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0930] 示例性条款65:根据条款61至64中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[0931] 示例性条款66:根据条款61至65中任一项所述的方法,其中所述核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[0932] 示例性条款67:根据条款1至66中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失(indel)、拷贝数改变或基因组重排的知识或检测所述一个或多个基因中的碱基取代、短插入/缺失、拷贝数改变或基因组重排。

[0933] 示例性条款68:根据条款1至67中任一项所述的方法,其中所述个体已经接受过先前的抗癌治疗或正在接受抗癌治疗。

[0934] 示例性条款69:根据条款68所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合

核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对所述抗癌治疗的抗性。

[0935] 示例性条款70:根据条款68或条款69所述的方法,其中所述抗癌治疗为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、正在临床试验中测试的癌症治疗、免疫疗法、化学疗法、靶向疗法,或其任意组合。

[0936] 示例性条款71:根据条款70所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0937] 示例性条款72:根据条款70所述的方法,其中所述核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[0938] 示例性条款73:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ALK融合核酸分子。

[0939] 示例性条款74:根据条款73所述的方法,其中所述ALK融合核酸分子编码ALK融合多肽。

[0940] 示例性条款75:根据条款74所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽包含ALK激酶结构域,或ALK激酶结构域的具有ALK激酶活性的片段。

[0941] 示例性条款76:根据条款74或条款75所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽具有ALK激酶活性,任选地其中所述ALK激酶活性是组成性的。

[0942] 示例性条款77:根据条款74至76中任一项所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽是致癌的。

[0943] 示例性条款78:根据条款74至77中任一项所述的方法,其中经编码的ALK融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0944] 示例性条款79:根据条款73至78中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[0945] (a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、导致经编码的EGFR多肽中的L858R、R748K、T790M、C797S和/或D761N氨基酸取代的突变、EGFR基因扩增,或其任意组合;

[0946] (b)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变为导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的突变;

[0947] (c)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变为导致经编码的NRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的突变;

[0948] (d)MET基因中的突变;任选地其中所述突变为MET基因扩增、导致经编码的MET多肽中的D1228H氨基酸取代的突变,或两者;

[0949] (e)NF1基因中的突变;任选地其中所述突变为NF1截短;

[0950] (f)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V和/或A146P氨基酸取代;

[0951] (g)MAP2K1基因中的突变;任选地其中所述突变为导致经编码的MAP2K1多肽中的I103_K104del突变的突变;

[0952] (h)ALK突变;任选地其中所述ALK突变为ALK抗性突变,并且任选地其中所述ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的G1269A、G1202R、I1171S、I1171T、L1196M、T1151M、S1206Y、I1171N、D1203N、F1174C、L1152R、F1174L、L1198F、C1156Y、T1151_L1152insT、V1180L、G1202L和/或S1206A氨基酸取代,或其任意组合;或(a)-(h)的任意组合。

[0953] 示例性条款80:根据条款73至78中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取EGFR基因中的突变的知识或检测EGFR基因中的突变的存在,任选地其中所述突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R氨基酸取代;其中所述ALK融合核酸分子为表2或6中所列的ALK-PLEKHA7融合核酸分子。

[0954] 示例性条款81:根据条款80所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0955] 示例性条款82:根据条款80或条款81所述的方法,其中所述个体先前用厄洛替尼、阿法替尼和/或奥希替尼治疗过癌症。

[0956] 示例性条款83:根据条款82所述的方法,其中所述个体对厄洛替尼治疗表现出部分应答;并且/或者其中所述个体对奥希替尼治疗表现出部分应答。

[0957] 示例性条款84:根据条款73至83中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

[0958] 示例性条款85:根据条款73至83中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

[0959] 示例性条款86:根据条款73至85中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对NF1靶向抗癌疗法的抗性。

[0960] 示例性条款87:根据条款73至78中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:(a)ALK抗性突变;任选地其中所述ALK抗性突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L、I1171N、L1196M、D1203N或I1171T氨基酸取代,或其任意组合;和/或

[0961] (b)KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V氨基酸取代;

[0962] 其中所述ALK融合核酸分子为表2或6中所列的ALK-HIP1融合核酸分子。

[0963] 示例性条款88:根据条款87所述的方法,其中所述样品包含一个或多个ALK基因突变,所述突变导致经编码的ALK多肽中的V1180L和I1171N氨基酸取代;或经编码的ALK多肽中的D1203N和I1171T氨基酸取代。

[0964] 示例性条款89:根据条款88所述的方法,其中所述样品包含KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12V氨基酸取代。

[0965] 示例性条款90:根据条款87至89中任一项所述的方法,其中所述癌症为原发灶不明上皮癌。

[0966] 示例性条款91:根据条款73至90中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为ALK靶

向疗法。

[0967] 示例性条款92:根据条款91所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ALK靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ALK阳性或ALK重排癌症的治疗,或其任意组合。

[0968] 示例性条款93:根据条款91或条款92所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为激酶抑制剂。

[0969] 示例性条款94:根据条款91至93中任一项所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[0970] 示例性条款95:根据条款93或条款94所述的方法,其中所述ALK靶向疗法为多激酶抑制剂或ALK特异性抑制剂。

[0971] 示例性条款96:根据条款93至95中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制ALK多肽的激酶活性。

[0972] 示例性条款97:根据条款91至96中任一项所述的方法,其中所述ALK靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、阿来替尼、色瑞替尼、劳拉替尼、布加替尼、恩沙替尼(X-396)、瑞普替尼(TPX-005)、恩曲替尼(RXDX-101)、AZD3463、CEP-37440、贝扎替尼(TSR-011)、ASP3026、KRCA-0008、TQ-B3139、TPX-0131、TAE684(NVP-TAE684)、CT-707、WX-0593、奥卡替尼、SIM1803-1A、PLB1003、SAF-189s、PF03446962、TQ-B3101、APG-2449、X-376、CEP-28122和GSK1838705A。

[0973] 示例性条款98:根据条款92至97中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述ALK融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[0974] 示例性条款99:根据条款92至98中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[0975] 示例性条款100:根据条款92至99中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[0976] 示例性条款101:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的BRAF融合核酸分子。

[0977] 示例性条款102:根据条款101所述的方法,其中所述BRAF融合核酸分子编码BRAF融合多肽。

[0978] 示例性条款103:根据条款102所述的方法,其中经编码的BRAF融合多肽包含BRAF激酶结构域,或BRAF激酶结构域的具有BRAF激酶活性的片段。

[0979] 示例性条款104:根据条款102或条款103所述的方法,其中经编码的BRAF融合多肽具有BRAF激酶活性,任选地其中所述BRAF激酶活性是组成性的。

[0980] 示例性条款105:根据条款102至104中任一项所述的方法,其中经编码的BRAF融合多肽是致癌的。

[0981] 示例性条款106:根据条款102至105中任一项所述的方法,其中经编码的BRAF融合

多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[0982] 示例性条款107:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[0983] (a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR基因扩增,和/或导致经编码的EGFR多肽中的V441G、S492R和/或G465E/R氨基酸取代的突变;

[0984] (b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12F、G12V、G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代;

[0985] (c)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的G13D和/或Q61K/L氨基酸取代;

[0986] (d)MET基因中的突变,任选地其中所述突变为MET基因扩增;

[0987] (e)MAP2K1基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的Q58del或E102_I103del突变和/或I111T或K57T氨基酸取代;

[0988] (f)MAP2K2基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K2多肽中的F57V氨基酸取代;

[0989] (g)NF1基因中的突变,任选地其中所述突变为F945fs*9突变;

[0990] (h)BRAF基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;和/或

[0991] (i)HRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代。

[0992] 示例性条款108:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[0993] EGFR基因扩增;以及

[0994] 野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中G12F和/或Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;

[0995] 其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-SND1融合核酸分子。

[0996] 示例性条款109:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[0997] EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465E/R氨基酸取代;

[0998] 野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代的KRAS基因突变;

[0999] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的G13D和/或Q61K氨基酸取代;以及

[1000] MET基因扩增,

[1001] 其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-ZC3HAV1融合核酸分子。

[1002] 示例性条款110:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1003] EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R氨基酸取代;

[1004] 野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS

多肽中的G12V和/或Q61H氨基酸取代;

[1005] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K/L氨基酸取代;

[1006] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的Q58del突变和/或I111T氨基酸取代;

[1007] MAP2K2基因中的突变,其导致经编码的MAP2K2多肽中的F57V氨基酸取代;以及

[1008] NF1基因中的F945fs*9突变,

[1009] 其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-MKRN1融合核酸分子。

[1010] 示例性条款111:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1011] KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G13D氨基酸取代;

[1012] 其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-DENND2A融合核酸分子。

[1013] 示例性条款112:根据条款111所述的方法,其中所述癌症先前用亚叶酸、氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(FOLFOX);5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI);和/或瑞戈非尼治疗过。

[1014] 示例性条款113:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1015] 野生型KRAS基因;以及

[1016] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代;

[1017] 其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-TRIM24融合核酸分子。

[1018] 示例性条款114:根据条款108至113中任一项所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1019] 示例性条款115:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1020] BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

[1021] EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

[1022] 野生型KRAS基因;

[1023] HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

[1024] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及

[1025] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

[1026] 其中所述BRAF融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的BRAF-GOLGA3融合核酸分子。

[1027] 示例性条款116:根据条款115所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1028] 示例性条款117:根据条款115或条款116所述的方法,其中所述癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。

[1029] 示例性条款118:根据条款101至106中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1030] KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;

[1031] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及

[1032] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

[1033] 其中所述BRAF融合核酸分子为表2或6中所列的BRAF-AKAP9融合核酸分子。

[1034] 示例性条款119:根据条款118所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1035] 示例性条款120:根据条款118或条款119所述的方法,其中所述癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

[1036] 示例性条款121:根据条款101至120中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

[1037] 示例性条款122:根据条款101至120中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

[1038] 示例性条款123:根据条款101至122中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为BRAF靶向疗法。

[1039] 示例性条款124:根据条款123所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对BRAF重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的BRAF靶向疗法、正在临床试验中测试的针对BRAF重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1040] 示例性条款125:根据条款123或条款124所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为激酶抑制剂。

[1041] 示例性条款126:根据条款123至125中任一项所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。

[1042] 示例性条款127:根据条款123至126中任一项所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法为多激酶抑制剂或BRAF特异性抑制剂。

[1043] 示例性条款128:根据条款125至127中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制BRAF多肽的激酶活性。

[1044] 示例性条款129:根据条款123至128中任一项所述的方法,其中所述BRAF靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼、PLX4720、PLX-3603、达拉非尼(GSK2118436)、康奈非尼(LGX818)、GDC-0879、RAF265、XL281、ARQ736、BAY73-4506、维莫非尼、考比替尼、比美替尼、瑞戈非尼、司美替尼、曲美替尼或BAY 43-9006。

[1045] 示例性条款130:根据条款124至129中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述BRAF融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1046] 示例性条款131:根据条款124至130中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1047] 示例性条款132:根据条款124至131中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过

继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1048] 示例性条款133:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的EGFR融合核酸分子。

[1049] 示例性条款134:根据条款133所述的方法,其中所述EGFR融合核酸分子编码EGFR融合多肽。

[1050] 示例性条款135:根据条款134所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽包含EGFR激酶结构域,或EGFR激酶结构域的具有EGFR激酶活性的片段。

[1051] 示例性条款136:根据条款134或条款135所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽具有EGFR激酶活性,任选地其中所述EGFR激酶活性是组成性的。

[1052] 示例性条款137:根据条款134至136中任一项所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽是致癌的。

[1053] 示例性条款138:根据条款134至137中任一项所述的方法,其中经编码的EGFR融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1054] 示例性条款139:根据条款133至138中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1055] (a)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12A和/或Q61H氨基酸取代;

[1056] (b)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的G12D氨基酸取代;和/或

[1057] (c)MAP2K1基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变。

[1058] 示例性条款140:根据条款133至138中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1059] 野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12A和/或Q61H氨基酸取代;

[1060] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的G12D氨基酸取代;和/或

[1061] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变,

[1062] 其中所述融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的EGFR-PDE7A融合核酸分子。

[1063] 示例性条款141:根据条款133至140中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为EGFR靶向疗法。

[1064] 示例性条款142:根据条款141所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对EGFR重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的EGFR靶向疗法、正在临床试验中测试的针对EGFR重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1065] 示例性条款143:根据条款141或条款142所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为激酶抑制剂。

[1066] 示例性条款144:根据条款141至143中任一项所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1067] 示例性条款145:根据条款141至144中任一项所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法为多激酶抑制剂或EGFR特异性抑制剂。

[1068] 示例性条款146:根据条款143至145中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制EGFR多肽的激酶活性。

[1069] 示例性条款147:根据条款141至146中任一项所述的方法,其中所述EGFR靶向疗法包括以下中的一者或多者:西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113、耐昔妥珠单抗或厄洛替尼。

[1070] 示例性条款148:根据条款142至147中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述EGFR融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1071] 示例性条款149:根据条款142至148中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1072] 示例性条款150:根据条款142至149中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1073] 示例性条款151:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ERBB2融合核酸分子。

[1074] 示例性条款152:根据条款151所述的方法,其中所述ERBB2融合核酸分子编码ERBB2融合多肽。

[1075] 示例性条款153:根据条款152所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽包含ERBB2激酶结构域,或ERBB2激酶结构域的具有ERBB2激酶活性的片段。

[1076] 示例性条款154:根据条款152或条款153所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽具有ERBB2激酶活性,任选地其中所述ERBB2激酶活性是组成性的。

[1077] 示例性条款155:根据条款152至154中任一项所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽是致癌的。

[1078] 示例性条款156:根据条款152至155中任一项所述的方法,其中经编码的ERBB2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1079] 示例性条款157:根据条款151至156中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为ERBB2靶向疗法。

[1080] 示例性条款158:根据条款157所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ERBB2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ERBB2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ERBB2重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1081] 示例性条款159:根据条款157或条款158所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为激酶抑制剂。

[1082] 示例性条款160:根据条款157至159中任一项所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1083] 示例性条款161:根据条款157至160中任一项所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法为多激酶抑制剂或ERBB2特异性抑制剂。

[1084] 示例性条款162:根据条款159至161中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制ERBB2多肽的激酶活性。

[1085] 示例性条款163:根据条款157至162中任一项所述的方法,其中所述ERBB2靶向疗法包括以下中的一者或多者:阿法替尼、TAK-285、来那替尼、达克替尼、BMS-690514、BMS-599626、培利替尼、CP-724714、拉帕替尼、TAK-165、ARRY-380、AZD8931、AV-203、AMG-888、MM-111、MM-121、MM-141、LJM716、REGN1400、MEHD7945A、RG7116、曲妥珠单抗、曲妥珠单抗美坦新(T-DM1)、帕妥珠单抗或APC 8024。

[1086] 示例性条款164:根据条款158至163中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述ERBB2融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1087] 示例性条款165:根据条款158至164中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1088] 示例性条款166:根据条款158至165中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1089] 示例性条款167:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR1融合核酸分子。

[1090] 示例性条款168:根据条款167所述的方法,其中所述FGFR1融合核酸分子编码FGFR1融合多肽。

[1091] 示例性条款169:根据条款168所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽包含FGFR1激酶结构域,或FGFR1激酶结构域的具有FGFR1激酶活性的片段。

[1092] 示例性条款170:根据条款168或条款169所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽具有FGFR1激酶活性,任选地其中所述FGFR1激酶活性是组成性的。

[1093] 示例性条款171:根据条款168至170中任一项所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽是致癌的。

[1094] 示例性条款172:根据条款168至171中任一项所述的方法,其中经编码的FGFR1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1095] 示例性条款173:根据条款167至172中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为FGFR1靶向疗法。

[1096] 示例性条款174:根据条款173所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR1重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1097] 示例性条款175:根据条款173或条款174所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为激酶抑制剂。

[1098] 示例性条款176:根据条款173至175中任一项所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1099] 示例性条款177:根据条款173至176中任一项所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法为多激酶抑制剂或FGFR1特异性抑制剂。

[1100] 示例性条款178:根据条款175至177中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制FGFR1多肽的激酶活性。

[1101] 示例性条款179:根据条款173至178中任一项所述的方法,其中所述FGFR1靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼(JNJ-42756493)、ASP5878、TAS-120、PRN1371、帕唑帕尼、瑞戈非尼或PKC412。

[1102] 示例性条款180:根据条款174至179中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述FGFR1融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1103] 示例性条款181:根据条款174至180中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1104] 示例性条款182:根据条款174至181中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1105] 示例性条款183:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR2融合核酸分子。

[1106] 示例性条款184:根据条款183所述的方法,其中所述FGFR2融合核酸分子编码FGFR2融合多肽。

[1107] 示例性条款185:根据条款184所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽包含FGFR2激酶结构域,或FGFR2激酶结构域的具有FGFR2激酶活性的片段。

[1108] 示例性条款186:根据条款184或条款185所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽具有FGFR2激酶活性,任选地其中所述FGFR2激酶活性是组成性的。

[1109] 示例性条款187:根据条款184至186中任一项所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽是致癌的。

[1110] 示例性条款188:根据条款184至187中任一项所述的方法,其中经编码的FGFR2融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1111] 示例性条款189:根据条款183至188中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取EGFR基因突变的知识或检测EGFR基因突变的存在;任选地其中所述EGFR基因突变导致经编码的EGFR多肽中的L858R、L833V和/或T790M氨基酸取代。

[1112] 示例性条款190:根据条款189所述的方法,其中所述个体先前已经用厄洛替尼治疗过癌症。

[1113] 示例性条款191:根据条款183至190中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子

和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

[1114] 示例性条款192:根据条款183至190中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或经编码的融合多肽赋予对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

[1115] 示例性条款193:根据条款183至192中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为FGFR2靶向疗法。

[1116] 示例性条款194:根据条款193所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR2重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR2靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR2重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1117] 示例性条款195:根据条款193或条款194所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为激酶抑制剂。

[1118] 示例性条款196:根据条款193至195中任一项所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1119] 示例性条款197:根据条款193至196中任一项所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法为多激酶抑制剂或FGFR2特异性抑制剂。

[1120] 示例性条款198:根据条款195至197中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制FGFR2多肽的激酶活性。

[1121] 示例性条款199:根据条款193至198中任一项所述的方法,其中所述FGFR2靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼、ASP5878、TAS-120、PRN1371、芒柄花黄素、RO4383596、Ki23057、SU5402、RLY-4008、帕唑帕尼、瑞戈非尼或PKC412。

[1122] 示例性条款200:根据条款194至199中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述FGFR2融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1123] 示例性条款201:根据条款194至200中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1124] 示例性条款202:根据条款194至201中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1125] 示例性条款203:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的FGFR3融合核酸分子。

[1126] 示例性条款204:根据条款203所述的方法,其中所述FGFR3融合核酸分子编码

FGFR3融合多肽。

[1127] 示例性条款205:根据条款204所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽包含FGFR3激酶结构域,或FGFR3激酶结构域的具有FGFR3激酶活性的片段。

[1128] 示例性条款206:根据条款204或条款205所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽具有FGFR3激酶活性,任选地其中所述FGFR3激酶活性是组成性的。

[1129] 示例性条款207:根据条款204至206中任一项所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽是致癌的。

[1130] 示例性条款208:根据条款204至207中任一项所述的方法,其中经编码的FGFR3融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1131] 示例性条款209:根据条款203至208中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1132] (a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M、C797G、V441G、G465R、E709K或L858R氨基酸取代的突变,或其任意组合;

[1133] (b)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

[1134] (c)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代;

[1135] (d)ESR1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代;

[1136] (e)AKT1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代;或(a)-(e)的任意组合。

[1137] 示例性条款210:根据条款203至208中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1138] (a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的S492R、V441G、G465R、E709K或L858R氨基酸取代的突变,或其任意组合;

[1139] (b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C、G13D和/或Q61H氨基酸取代;

[1140] (c)ESR1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代;

[1141] (d)AKT1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代;

[1142] (e)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

[1143] (f)HRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

[1144] (g)MAP2K1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;

[1145] (h)NRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代;或

[1146] (a)-(h)的任意组合;

[1147] 其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。

[1148] 示例性条款211:根据条款210所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌、非小细胞肺癌或乳腺癌。

[1149] 示例性条款212:根据条款210或条款211所述的方法,其中所述样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失。

[1150] 示例性条款213:根据条款210或条款211所述的方法,其中所述样品包含EGFR基因突变,其导致经编码的EGFR多肽中的L858R和/或E709K氨基酸取代。

[1151] 示例性条款214:根据条款210至213中任一项所述的方法,其中所述个体先前用阿法替尼和/或西妥昔单抗治疗过癌症。

[1152] 示例性条款215:根据条款214所述的方法,其中所述个体在用阿法替尼和西妥昔单抗治疗期间或之后病情稳定。

[1153] 示例性条款216:根据条款203至208中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1154] BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

[1155] EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

[1156] 野生型KRAS基因;

[1157] HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

[1158] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及

[1159] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

[1160] 其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。

[1161] 示例性条款217:根据条款216所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1162] 示例性条款218:根据条款216或条款217所述的方法,其中所述癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。

[1163] 示例性条款219:根据条款203至208中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1164] KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;

[1165] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及

[1166] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

[1167] 其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-TACC3融合核酸分子。

[1168] 示例性条款220:根据条款219所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1169] 示例性条款221:根据条款219或条款220所述的方法,其中所述癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

[1170] 示例性条款222:根据条款211所述的方法,其中所述样品包含EGFR基因扩增、导致

经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变,并且其中所述癌症为结直肠癌。

[1171] 示例性条款223:根据条款211所述的方法,其中所述样品包含EGFR基因扩增、导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变、以及野生型KRAS基因,并且其中所述癌症为结直肠癌。

[1172] 示例性条款224:根据条款222或条款223所述的方法,其中所述个体先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过癌症。

[1173] 示例性条款225:根据条款222至224中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取SNRNP70-MET基因融合的知识或检测SNRNP70-MET基因融合的存在。

[1174] 示例性条款226:根据条款211所述的方法,其中所述样品包含导致经编码的ESR1多肽中的Y537N和/或D538G氨基酸取代的ESR1基因突变,以及导致经编码的AKT1多肽中的E17K氨基酸取代的AKT1基因突变,并且其中所述癌症为乳腺癌。

[1175] 示例性条款227:根据条款226所述的方法,其中所述癌症为雌激素受体阳性(ER+)和/或孕激素受体阳性(PR+)。

[1176] 示例性条款228:根据条款226或条款227所述的方法,其中所述癌症先前用依维莫司、地诺单抗和/或氟维司群治疗过。

[1177] 示例性条款229:根据条款203至228中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对激素抗癌疗法的抗性。

[1178] 示例性条款230:根据条款203至208中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在

[1179] (a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或C797G氨基酸取代的突变,或其任意组合;

[1180] (b)BRAF基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;或

[1181] (a)和(b)两者;

[1182] 其中所述FGFR3融合核酸分子为表2或6中所列的FGFR3-ADD1融合核酸分子。

[1183] 示例性条款231:根据条款230所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。

[1184] 示例性条款232:根据条款231所述的方法,其中所述样品包含EGFR外显子19或其部分的缺失、导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或C797G氨基酸取代的EGFR基因突变、以及导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代的BRAF基因突变。

[1185] 示例性条款233:根据条款232所述的方法,其中所述个体先前用奥希替尼治疗过癌症。

[1186] 示例性条款234:根据条款233所述的方法,其中所述个体在用奥希替尼治疗期间或之后病情稳定。

[1187] 示例性条款235:根据条款203至234中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

[1188] 示例性条款236:根据条款203至234中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

[1189] 示例性条款237:根据条款203至236中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为FGFR3靶向疗法。

[1190] 示例性条款238:根据条款237所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对FGFR3重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的FGFR3靶向疗法、正在临床试验中测试的针对FGFR3重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1191] 示例性条款239:根据条款237或条款238所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为激酶抑制剂。

[1192] 示例性条款240:根据条款237至239中任一项所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1193] 示例性条款241:根据条款237至240中任一项所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法为多激酶抑制剂或FGFR3特异性抑制剂。

[1194] 示例性条款242:根据条款239至241中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制FGFR3多肽的激酶活性。

[1195] 示例性条款243:根据条款237至242中任一项所述的方法,其中所述FGFR3靶向疗法包括以下中的一者或多者:E3810(德立替尼)、AZD4547、多韦替尼(TKI258)、帕纳替尼、德拉替尼(ARQ 087)、尼达尼布(BIBF1120)、罗加替尼(BAY 1163877)、3D185、SOMCL-085、布立尼布(BMS582664)、乐伐替尼(E7080)、奥瑞替尼(TSU-68)、PRN1371、XL-228、AZ12908010(AZ8010)、Debio-1347(CH5183284)、FIIN-2、LY2874455、英菲格拉替尼(BGJ398、NVP-BGJ398)、培米替尼、厄达替尼、ASP5878、TAS-120、PRN1371、PKC412、沃凡妥单抗(B-70)、帕唑帕尼或MFGR1877S。

[1196] 示例性条款244:根据条款238至243中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述FGFR3融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1197] 示例性条款245:根据条款238至244中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1198] 示例性条款246:根据条款238至245中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1199] 示例性条款247:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的MET融合核酸分子。

[1200] 示例性条款248:根据条款247所述的方法,其中所述MET融合核酸分子编码MET融合多肽。

[1201] 示例性条款249:根据条款248所述的方法,其中经编码的MET融合多肽包含MET激酶结构域,或MET激酶结构域的具有MET激酶活性的片段。

[1202] 示例性条款250:根据条款248或条款249所述的方法,其中经编码的MET融合多肽具有MET激酶活性,任选地其中所述MET激酶活性是组成性的。

[1203] 示例性条款251:根据条款248至250中任一项所述的方法,其中经编码的MET融合多肽是致癌的。

[1204] 示例性条款252:根据条款248至251中任一项所述的方法,其中经编码的MET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1205] 示例性条款253:根据条款247至252中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1206] (a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR基因扩增、或导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的突变,或其任意组合;和/或

[1207] (b)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代。

[1208] 示例性条款254:根据条款247至252中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1209] EGFR基因扩增;导致经编码的EGFR多肽中的V441G和/或G465R氨基酸取代的EGFR基因突变;以及

[1210] 野生型KRAS基因,或导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;

[1211] 其中所述MET融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的MET-SNRNP70融合核酸分子。

[1212] 示例性条款255:根据条款254所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取FGFR3-TACC3基因融合的知识或检测FGFR3-TACC3基因融合的存在。

[1213] 示例性条款256:根据条款254或条款255所述的方法,其中所述个体先前用FOLFOXIRI(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和伊立替康)、贝伐珠单抗和/或帕尼单抗治疗过癌症。

[1214] 示例性条款257:根据条款247至252中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR基因扩增、和野生型KRAS基因、或导致经编码的KRAS多肽中的Q61H氨基酸取代的KRAS基因突变;其中所述MET融合核酸分子为表2或6中所列的MET-CAPZA2融合核酸分子。

[1215] 示例性条款258:根据条款254至257中任一项所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1216] 示例性条款259:根据条款247至258中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

[1217] 示例性条款260:根据条款247至258中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德

他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

[1218] 示例性条款261:根据条款247至260中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为MET靶向疗法。

[1219] 示例性条款262:根据条款261所述的方法,其中所述MET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对MET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的MET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对MET重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1220] 示例性条款263:根据条款261或条款262所述的方法,其中所述MET靶向疗法为激酶抑制剂。

[1221] 示例性条款264:根据条款261至263中任一项所述的方法,其中所述MET靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1222] 示例性条款265:根据条款261至264中任一项所述的方法,其中所述MET靶向疗法为多激酶抑制剂或MET特异性抑制剂。

[1223] 示例性条款266:根据条款263至265中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制MET多肽的激酶活性。

[1224] 示例性条款267:根据条款261至266中任一项所述的方法,其中所述MET靶向疗法包括PHA-665752、克唑替尼、卡博替尼或卡马替尼(INC280)。

[1225] 示例性条款268:根据条款262至267中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述MET融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1226] 示例性条款269:根据条款262至268中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1227] 示例性条款270:根据条款262至269中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1228] 示例性条款271:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的RAF1融合核酸分子。

[1229] 示例性条款272:根据条款271所述的方法,其中所述RAF1融合核酸分子编码RAF1融合多肽。

[1230] 示例性条款273:根据条款272所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽包含RAF1激酶结构域,或RAF1激酶结构域的具有RAF1激酶活性的片段。

[1231] 示例性条款274:根据条款272或条款273所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽具有RAF1激酶活性,任选地其中所述RAF1激酶活性是组成性的。

[1232] 示例性条款275:根据条款272至274中任一项所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽是致癌的。

[1233] 示例性条款276:根据条款272至275中任一项所述的方法,其中经编码的RAF1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1234] 示例性条款277:根据条款271至276中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1235] (a)BRAF基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

[1236] (b)EGFR基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

[1237] (c)野生型KRAS基因,或KRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;

[1238] (d)HRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

[1239] (e)MAP2K1基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;和/或

[1240] (f)NRAS基因中的突变,任选地其中所述突变导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代。

[1241] 示例性条款278:根据条款277所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1242] BRAF基因中的突变,其导致经编码的BRAF多肽中的V600E氨基酸取代;

[1243] EGFR基因中的突变,其导致经编码的EGFR多肽中的S492R和/或V441G氨基酸取代;

[1244] 野生型KRAS基因;

[1245] HRAS基因中的突变,其导致经编码的HRAS多肽中的Q61L氨基酸取代;

[1246] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变和/或K57T氨基酸取代;以及

[1247] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

[1248] 其中所述RAF1融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的RAF1-SYN2融合核酸分子。

[1249] 示例性条款279:根据条款278所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1250] 示例性条款280:根据条款278或条款279所述的方法,其中所述癌症先前用5-FU;亚叶酸、5-FU和伊立替康(FOLFIRI)与贝伐珠单抗的组合;FOLFIRI与西妥昔单抗的组合;亚叶酸、5-FU和奥沙利铂(FOLFOX)与贝伐珠单抗的组合;和/或帕博利珠单抗与瑞戈非尼的组合治疗过。

[1251] 示例性条款281:根据条款277所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1252] KRAS基因中的突变,其导致经编码的KRAS多肽中的G12C和/或G13D氨基酸取代;

[1253] MAP2K1基因中的突变,其导致经编码的MAP2K1多肽中的E102_I103del突变;以及

[1254] NRAS基因中的突变,其导致经编码的NRAS多肽中的Q61K氨基酸取代,

[1255] 其中所述RAF1融合核酸分子为表2或6中所列的RAF1-TRAK1融合核酸分子。

[1256] 示例性条款282:根据条款281所述的方法,其中所述癌症为结直肠癌。

[1257] 示例性条款283:根据条款281或条款282所述的方法,其中所述癌症先前用阿达格拉西布或阿达格拉西布与西妥昔单抗的组合治疗过。

[1258] 示例性条款284:根据条款271至283中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为RAF1靶向疗法。

[1259] 示例性条款285:根据条款284所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RAF1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RAF1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RAF1重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1260] 示例性条款286:根据条款284或条款285所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为激酶抑制剂。

[1261] 示例性条款287:根据条款284至286中任一项所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。

[1262] 示例性条款288:根据条款284至287中任一项所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法为多激酶抑制剂或RAF1特异性抑制剂。

[1263] 示例性条款289:根据条款286至288中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制RAF1多肽的激酶活性。

[1264] 示例性条款290:根据条款284至289中任一项所述的方法,其中所述RAF1靶向疗法包括以下中的一者或多者:索拉非尼(BAY49-9006)、比美替尼、考比替尼、瑞戈非尼、曲美替尼或RAF265。

[1265] 示例性条款291:根据条款285至290中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述RAF1融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1266] 示例性条款292:根据条款285至291中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1267] 示例性条款293:根据条款285至292中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1268] 示例性条款294:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的RET融合核酸分子。

[1269] 示例性条款295:根据条款294所述的方法,其中所述RET融合核酸分子编码RET融合多肽。

[1270] 示例性条款296:根据条款295所述的方法,其中经编码的RET融合多肽包含RET激酶结构域,或RET激酶结构域的具有RET激酶活性的片段。

[1271] 示例性条款297:根据条款295或条款296所述的方法,其中经编码的RET融合多肽具有RET激酶活性,任选地其中所述RET激酶活性是组成性的。

[1272] 示例性条款298:根据条款295至297中任一项所述的方法,其中经编码的RET融合多肽是致癌的。

[1273] 示例性条款299:根据条款295至298中任一项所述的方法,其中经编码的RET融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1274] 示例性条款300:根据条款294至299中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:

[1275] (a)EGFR基因中的突变;任选地其中所述突变为EGFR外显子19或其部分的缺失、或导致经编码的EGFR多肽中的T790M氨基酸取代的突变,或两者;

[1276] (b)PIK3CA基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代;

[1277] (c)KRAS基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代;

[1278] (d)ESR1基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代;

[1279] (e)PTEN基因中的突变;任选地其中所述突变导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代;或(a)-(e)的任意组合。

[1280] 示例性条款301:根据条款294至299中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取EGFR外显子19或其部分的缺失的知识或检测EGFR外显子19或其部分的缺失的存在;其中所述RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-ERC1融合核酸分子。

[1281] 示例性条款302:根据条款294至299中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:EGFR外显子19或其部分的缺失、以及导致经编码的EGFR多肽中的T790M氨基酸取代的EGFR基因突变;其中所述RET融合核酸分子为表2或6中所列的RET-NCOA4融合核酸分子。

[1282] 示例性条款303:根据条款302所述的方法,其中所述个体先前用奥希替尼治疗过。

[1283] 示例性条款304:根据条款294至303中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为第一代、第二代或第三代EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

[1284] 示例性条款305:根据条款294至303中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对EGFR靶向抗癌疗法的抗性,任选地其中所述EGFR靶向抗癌疗法为西妥昔单抗、帕尼单抗、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、达克替尼、埃克替尼、奥希替尼(AZD9291)、阿法替尼、奥莫替尼、EGF816(纳扎替尼)、阿维替尼(AC0010)、罗西替尼(CO-1686)、BMS-690514、YH5448、PF-06747775、ASP8273、PF299804、AP26113或厄洛替尼。

[1285] 示例性条款306:根据条款294至299中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取以下各项的知识或检测以下各项的存在:导致经编码的PIK3CA多肽中的E542K氨基酸取代的PIK3CA基因突变、导致经编码的ESR1多肽中的E380Q氨基酸取代的ESR1基因突变、导致经编码的KRAS多肽中的G12C氨基酸取代的KRAS基因突变、以及导致经编码的PTEN多肽中的S59*和/或M134I氨基酸取代的PTEN基因突变;其中所述RET融合核酸分子为表1和3至5中任一项中所列的RET-BAIAP2L1融合核酸分子。

[1286] 示例性条款307:根据条款306所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌。

[1287] 示例性条款308:根据条款294至307中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对PI3K靶向疗法的抗性。

[1288] 示例性条款309:根据条款294至299中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所述个体的样品中获取导致经编码的EGFR多肽中的T790M和/或L858R氨基酸取代的EGFR基因突变的知识或检测所述EGFR基因突变的存在;其中所述RET融合核酸分子为表2或6中所列

的RET-CCDC6融合核酸分子。

[1289] 示例性条款310:根据条款294至309中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为RET靶向疗法。

[1290] 示例性条款311:根据条款310所述的方法,其中所述RET靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对RET重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的RET靶向疗法、正在临床试验中测试的针对RET重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1291] 示例性条款312:根据条款310或条款311所述的方法,其中所述RET靶向疗法为激酶抑制剂。

[1292] 示例性条款313:根据条款310至312中任一项所述的方法,其中所述RET靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1293] 示例性条款314:根据条款310至313中任一项所述的方法,其中所述RET靶向疗法为多激酶抑制剂或RET特异性抑制剂。

[1294] 示例性条款315:根据条款312至314中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制RET多肽的激酶活性。

[1295] 示例性条款316:根据条款310至315中任一项所述的方法,其中所述RET靶向疗法包括以下中的一者或多者:赛普替尼、普拉替尼、阿来替尼、卡博替尼、乐伐替尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、索拉非尼、舒尼替尼或凡德他尼。

[1296] 示例性条款317:根据条款311至316中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述RET融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1297] 示例性条款318:根据条款311至317中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1298] 示例性条款319:根据条款311至318中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1299] 示例性条款320:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表1至6中任一项中所列的ROS1融合核酸分子。

[1300] 示例性条款321:根据条款320所述的方法,其中所述ROS1融合核酸分子编码ROS1融合多肽。

[1301] 示例性条款322:根据条款321所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽包含ROS1激酶结构域,或ROS1激酶结构域的具有ROS1激酶活性的片段。

[1302] 示例性条款323:根据条款321或条款322所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽具有ROS1激酶活性,任选地其中所述ROS1激酶活性是组成性的。

[1303] 示例性条款324:根据条款321至323中任一项所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽是致癌的。

[1304] 示例性条款325:根据条款321至324中任一项所述的方法,其中经编码的ROS1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1305] 示例性条款326:根据条款320至325中任一项所述的方法,其进一步包括在来自所

述个体的样品中获取PIK3CA基因突变的知识或检测PIK3CA基因突变的存在;任选地其中所述突变导致经编码的PIK3CA多肽中的E545K氨基酸取代。

[1306] 示例性条款327:根据条款326所述的方法,其中所述ROS1融合核酸分子为表2或6中所列的ROS1-GOPC融合核酸分子,并且其中所述样品包含导致经编码的PIK3CA多肽中的E545K氨基酸取代的PIK3CA基因突变。

[1307] 示例性条款328:根据条款320至327中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子和/或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽赋予所述癌症对PI3K靶向疗法的抗性。

[1308] 示例性条款329:根据条款320至328中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为ROS1靶向疗法。

[1309] 示例性条款330:根据条款329所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对ROS1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的ROS1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对ROS1重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1310] 示例性条款331:根据条款329或条款330所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为激酶抑制剂。

[1311] 示例性条款332:根据条款329至331中任一项所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1312] 示例性条款333:根据条款329至332中任一项所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法为多激酶抑制剂或ROS1特异性抑制剂。

[1313] 示例性条款334:根据条款331至333中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制ROS1多肽的激酶活性。

[1314] 示例性条款335:根据条款329至334中任一项所述的方法,其中所述ROS1靶向疗法包括以下中的一者或多者:克唑替尼、劳拉替尼、TQ-B3139、瑞普替尼(TPX-0005)、布加替尼、卡博替尼、色瑞替尼或恩曲替尼。

[1315] 示例性条款336:根据条款330至335中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述ROS1融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1316] 示例性条款337:根据条款330至336中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1317] 示例性条款338:根据条款330至337中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1318] 示例性条款339:根据条款1至72中任一项所述的方法,其中所述融合核酸分子为表2和6中任一项中所列的NTRK1融合核酸分子。

[1319] 示例性条款340:根据条款339所述的方法,其中所述NTRK1融合核酸分子编码NTRK1融合多肽。

[1320] 示例性条款341:根据条款340所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多肽包含NTRK1激酶结构域,或NTRK1激酶结构域的具有NTRK1激酶活性的片段。

[1321] 示例性条款342:根据条款340或条款341所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多

肽具有NTRK1激酶活性,任选地其中所述NTRK1激酶活性是组成性的。

[1322] 示例性条款343:根据条款340至342中任一项所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多肽是致癌的。

[1323] 示例性条款344:根据条款340至343中任一项所述的方法,其中经编码的NTRK1融合多肽促进癌细胞存活、血管生成、癌细胞增殖,及其任意组合。

[1324] 示例性条款345:根据条款339至344中任一项所述的方法,其中所述抗癌疗法为NTRK1靶向疗法。

[1325] 示例性条款346:根据条款345所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为小分子抑制剂、抗体、细胞疗法、核酸、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)、针对NTRK1重排癌症的治疗、正在临床试验中测试的NTRK1靶向疗法、正在临床试验中测试的针对NTRK1重排癌症的治疗,或其任意组合。

[1326] 示例性条款347:根据条款345或条款346所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为激酶抑制剂。

[1327] 示例性条款348:根据条款345至347中任一项所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为酪氨酸激酶抑制剂。

[1328] 示例性条款349:根据条款345至348中任一项所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法为多激酶抑制剂或NTRK1特异性抑制剂。

[1329] 示例性条款350:根据条款347至349中任一项所述的方法,其中所述激酶抑制剂抑制NTRK1多肽的激酶活性。

[1330] 示例性条款351:根据条款345至350中任一项所述的方法,其中所述NTRK1靶向疗法包括以下中的一者或多者:奥曲替尼(DCC-2701)、AG 879(Tyrphostin AG 879)、抗TrK抗体、ARRY 954、AR523、AZ-23、AZ623、苯并三唑、CEP-2563、达鲁舍替(PHA-739358)、恩曲替尼、DS-6051、GNF 5837、GW 441756、茚并吡咯并咔唑12a、异噻唑5n、拉罗替尼、来他替尼(CEP-701)、赛利替尼(LOXO-195)、大环化合物、ONO-5390556、羟吲哚3、培加曲替尼(SNA-120)、PHA-848125、PLX7486、吡唑衍生物、吡唑并[1;5a]嘧啶、吡啶并咔唑、吡啶并喹唑啉基、吡啶并三唑、吡咯烷基硫脲、吡咯烷基脲、吡咯并[2;3-d]嘧啶、喹唑啉基、瑞普替尼(TPX-0005)、Ro 08-2750、经取代的吡唑并[1;5a]嘧啶、司曲替尼(MGCD516)、SNA-125、他维勒胺、噻唑20h、F17752、卡博替尼(XL184)、梅沙替尼(LY2801653)、贝扎替尼(TSR-011)、多韦替尼、ONO-7579或VMD-928。

[1331] 示例性条款352:根据条款346至351中任一项所述的方法,其中所述核酸抑制所述NTRK1融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的融合多肽的表达。

[1332] 示例性条款353:根据条款346至352中任一项所述的方法,其中所述核酸为双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1333] 示例性条款354:根据条款346至353中任一项所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1334] 示例性条款355:根据条款1至9、18、37至38和40至354中任一项所述的方法,其中所述治疗或所述一种或多种治疗选项进一步包括额外的抗癌疗法。

[1335] 示例性条款356:根据条款355所述的方法,其中所述额外的抗癌疗法包括以下中的一者或多者:小分子抑制剂、化疗剂、癌症免疫疗法、抗体、细胞疗法、核酸、手术、放射疗法、抗血管生成疗法、抗DNA修复疗法、抗炎疗法、抗肿瘤剂、生长抑制剂、细胞毒性剂、疫苗、小分子激动剂、基于病毒的疗法、抗体-药物缀合物、重组蛋白、融合蛋白、天然化合物、肽、蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC),或其任意组合。

[1336] 示例性条款357:根据条款356所述的方法,其中所述细胞疗法为过继疗法、基于T细胞的疗法、基于自然杀伤(NK)细胞的疗法、嵌合抗原受体(CAR)-T细胞疗法、重组T细胞受体(TCR)T细胞疗法、基于巨噬细胞的疗法、基于诱导性多能干细胞的疗法、基于B细胞的疗法或基于树突状细胞(DC)的疗法。

[1337] 示例性条款358:根据条款356所述的方法,其中所述核酸包括双链RNA(dsRNA)、小干扰RNA(siRNA)或小发夹RNA(shRNA)。

[1338] 示例性条款359:根据条款1至358中任一项所述的方法,其进一步包括从所述个体获得所述样品。

[1339] 示例性条款360:根据条款1至359中任一项所述的方法,其中所述样品获自所述癌症。

[1340] 示例性条款361:根据条款1至360中任一项所述的方法,其中所述样品包括组织活检样品、液体活检样品或正常对照。

[1341] 示例性条款362:根据条款361所述的方法,其中所述样品来自肿瘤活检、肿瘤样本或循环肿瘤细胞。

[1342] 示例性条款363:根据条款1至361中任一项所述的方法,其中所述样品为液体活检样品并且包括血液、血浆、脑脊液、痰、粪便、尿液或唾液。

[1343] 示例性条款364:根据条款1至363中任一项所述的方法,其中所述样品包含来自所述癌症的细胞和/或核酸。

[1344] 示例性条款365:根据条款364所述的方法,其中所述样品包含来自所述癌症的mRNA、DNA、循环肿瘤DNA(ctDNA)、无细胞DNA或无细胞RNA。

[1345] 示例性条款366:条款363所述的方法,其中所述液体活检样品并且包含循环肿瘤细胞(CTC)。

[1346] 示例性条款367:根据条款363所述的方法,其中所述样品为液体活检样品并且包含无细胞DNA(cfDNA)、循环肿瘤DNA(ctDNA),或其任意组合。

[1347] 示例性条款368:根据条款1至367中任一项所述的方法,其包括在来自所述个体的组织活检样品中、液体活检样品中、或组织活检样品和液体活检样品两者中获取所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽的知识或检测所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽。

[1348] 示例性条款369:根据条款4至10和50至368中任一项所述的方法,其中获取知识包括检测所述样品中的所述融合核酸分子或由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽。

[1349] 示例性条款370:根据条款1至3、11至41和49至369中任一项所述的方法,其中所述检测包括检测所述融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段。

[1350] 示例性条款371:根据条款1至3、11至41和49至370中任一项所述的方法,其中通过以下中的一者或多者在所述样品中检测所述融合核酸分子:核酸杂交测定、基于扩增的测

定、聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、实时PCR、筛查分析、荧光原位杂交(FISH)、光谱核型分析、多色FISH(mFISH)、比较基因组杂交、原位杂交、序列特异性引发(SSP)PCR、高效液相色谱(HPLC)、质谱基因分型或测序。

[1351] 示例性条款372:根据条款371所述的方法,其中所述测序包括大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术;并且任选地其中所述大规模平行测序(MPS)技术包括下一代测序(NGS)。

[1352] 示例性条款373:根据条款1至3、11至41和49至369中任一项所述的方法,其中检测由所述融合核酸分子编码的所述融合多肽包括检测由所述融合核酸分子的包含断点或融合连接点的片段编码的所述融合多肽的部分。

[1353] 示例性条款374:根据条款1至3、11至41、49至369和373中任一项所述的方法,其中通过以下中的一者或多者在所述样品中检测所述融合多肽:免疫印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、免疫组织化学或质谱。

[1354] 示例性条款375:根据条款1至3、11至18和42至372中任一项所述的方法,其进一步包括选择性地富集所述样品中包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一种或多种核酸;其中选择性富集产生富集样品。

[1355] 示例性条款376:根据条款375所述的方法,其中选择性富集包括:(a)将一个或多个诱饵分子与所述样品组合,从而使所述一个或多个诱饵分子与所述样品中包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一个或多个核酸杂交,并产生核酸杂合体;以及(b)分离所述核酸杂合体以产生所述富集样品。

[1356] 示例性条款377:根据条款22、28至41和376中任一项所述的方法,其中所述一个或多个诱饵分子包括被配置为和与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列杂交的捕获核酸分子。

[1357] 示例性条款378:根据条款377所述的方法,其中所述捕获核酸分子包含约10至约30个核苷酸、约50至约1000个核苷酸、约100至约500个核苷酸、约100至约300个核苷酸或约100至约200个核苷酸。

[1358] 示例性条款379:根据条款22、28至41和376至378中任一项所述的方法,其中所述一个或多个诱饵分子缀合至亲和试剂或缀合至检测试剂。

[1359] 示例性条款380:根据条款379所述的方法,其中所述亲和试剂为抗体、抗体片段或生物素,或其中所述检测试剂为荧光标志物。

[1360] 示例性条款381:根据条款377至380中任一项所述的方法,其中所述捕获核酸分子包括DNA、RNA或混合DNA/RNA分子。

[1361] 示例性条款382:根据条款23至27、30至41和50至375中任一项所述的方法,其中选择性富集包括使用聚合酶链式反应(PCR)扩增包含与所述融合核酸分子相对应的核苷酸序列的一种或多种核酸,以产生富集样品。

[1362] 示例性条款383:根据条款375至382中任一项所述的方法,其进一步包括对所述富集样品进行测序。

[1363] 示例性条款384:根据条款1至383中任一项所述的方法,其中所述个体为人。

[1364] 示例性条款385:一种试剂盒,其包括探针或诱饵,所述试剂盒用于检测:

[1365] (i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、

MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

[1366] (ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[1367] 示例性条款386:一种核酸分子,其包含表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[1368] 示例性条款387:一种载体,其包含根据条款386所述的核酸分子。

[1369] 示例性条款388:一种宿主细胞,其包含根据条款387所述的载体。

[1370] 示例性条款389:一种抗体或抗体片段,其特异性地结合至由以下编码的融合多肽或其部分:表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[1371] 示例性条款390:一种试剂盒,其包括抗体或抗体片段,所述试剂盒用于检测:

[1372] (i)由以下编码的融合多肽或其部分:表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

[1373] (ii)由以下编码的融合多肽或其部分:来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[1374] 示例性条款391:一种或多种寡核苷酸的体外用途,其用于检测:

[1375] (i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

[1376] (ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[1377] 示例性条款392:一种试剂盒,其包括一种或多种寡核苷酸,所述试剂盒用于检测:

[1378] (i)表1和3至5中任一项中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段;或

[1379] (ii)来自患有与表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症的个体的样品中,表2或6中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,或其包含断点或融合连接点的片段。

[1380] 示例性条款393:一种系统,其包括:

[1381] 存储器,所述存储器被配置为存储一个或多个程序指令;以及

[1382] 一个或多个处理器,所述一个或多个处理器被配置为执行所述一个或多个程序指令,当所述一个或多个处理器执行所述一个或多个程序指令时,所述一个或多个程序指令

被配置为:

[1383] (a)获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;

[1384] (b)分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及

[1385] (c)基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

[1386] 示例性条款394:一种非暂时性计算机可读存储介质,其包括可由一个或多个计算机处理器执行的一个或多个程序,用于执行一种方法,所述方法包括:

[1387] (a)使用所述一个或多个处理器获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从个体获得的样品;

[1388] (b)使用所述一个或多个处理器分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子;以及

[1389] (c)使用所述一个或多个处理器并基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

[1390] 示例性条款395:根据条款393所述的系统或根据条款394所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中所述样品来自患有癌症的个体。

[1391] 示例性条款396:根据条款393或条款395所述的系统或根据条款394或条款395所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,其包含与表3中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

[1392] 示例性条款397:根据条款395或条款396所述的系统或非暂时性计算机可读存储介质,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为上皮癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、生殖细胞癌或母细胞瘤。

[1393] 示例性条款398:根据条款395至397中任一项所述的系统或非暂时性计算机可读存储介质,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为实体瘤。

[1394] 示例性条款399:根据条款395至397中任一项所述的系统或非暂时性计算机可读存储介质,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为血液系统恶性肿瘤。

[1395] 示例性条款400:根据条款395至397中任一项所述的系统或非暂时性计算机可读存储介质,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为B细胞癌(多发性骨髓瘤)、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑癌、中枢神经系统癌、周围神经系统癌、食道癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、口腔癌、咽癌、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠癌、阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤、

血液组织癌、腺癌、炎症性肌纤维母细胞瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、结肠癌、多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性粒细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、真性红细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、软组织肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯瘤、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、肝细胞癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、小细胞癌、原发性血小板增多症、特发性骨髓化生、嗜酸性粒细胞增多综合征、系统性肥大细胞增多症、常见嗜酸性粒细胞增多症、慢性嗜酸性粒细胞白血病、神经内分泌癌或类癌瘤。

[1396] 示例性条款401:根据条款395至397中任一项所述的系统或非暂时性计算机可读存储介质,其中所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为阑尾腺癌、膀胱腺癌、膀胱尿路上皮(移行细胞)癌、非特指型NOS乳腺癌、NOS乳腺癌、乳腺浸润性导管癌(IDC)、乳腺浸润性小叶癌(ILC)、宫颈鳞状细胞癌(SCC)、结肠腺癌(CRC)、食管腺癌、NOS食管癌、食管鳞状细胞癌(SCC)、眼内黑色素瘤、胆囊腺癌、胃食管连接部腺癌、肝内胆管癌、NOS肾癌、肝细胞癌(HCC)、NOS肺癌、肺腺癌、肺大细胞癌、NOS肺非小细胞肺癌(NSCLC)、肺小细胞未分化癌、肺鳞状细胞癌(SCC)、NOS卵巢癌、NOS胰腺癌、胰腺导管腺癌、胰胆管癌、NOS前列腺癌、前列腺腺泡性腺癌、前列腺导管腺癌、直肠腺癌(CRC)、皮肤黑色素瘤、小肠腺癌、NOS软组织肉瘤、NOS胃腺癌、NOS原发灶不明癌、原发灶不明腺癌、NOS原发灶不明上皮癌(CUP)、原发灶不明神经内分泌肿瘤、原发灶不明鳞状细胞癌(SCC)或NOS子宫内膜腺癌。

[1397] 示例性条款402:根据条款395至397中任一项所述的系统或非暂时性计算机可读存储介质,其中:

[1398] (a)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表4中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;或

[1399] (b)所述融合核酸分子为表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,所述癌症为与表5中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症,并且所述融合核酸分子包含与表5中所列的所述ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

[1400] 示例性条款403:一种系统,其包括:

[1401] 存储器,所述存储器被配置为存储一个或多个程序指令;以及

[1402] 一个或多个处理器,所述一个或多个处理器被配置为执行所述一个或多个程序指令,当所述一个或多个处理器执行所述一个或多个程序指令时,所述一个或多个程序指令被配置为:

[1403] (a)获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从患有癌症的个体获得的样品;

[1404] (b)分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

[1405] (c)基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

[1406] 示例性条款404:一种非暂时性计算机可读存储介质,其包括可由一个或多个计算机处理器执行的一个或多个程序,用于执行一种方法,所述方法包括:

[1407] (a)使用所述一个或多个处理器获得一个或多个核酸分子的多个序列读段,其中所述一个或多个核酸分子来源于从患有癌症的个体获得的样品;

[1408] (b)使用所述一个或多个处理器分析所述多个序列读段是否存在融合核酸分子,其中所述融合核酸分子为表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子,并且所述癌症为与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症;以及

[1409] (c)使用所述一个或多个处理器并基于所述分析,检测所述样品中的所述融合核酸分子。

[1410] 示例性条款405:根据条款403所述的系统或根据条款404所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中所述融合核酸分子包含与表6中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的断点1和/或断点2,或由所述断点产生。

[1411] 示例性条款406:根据条款393、395至403和405中任一项所述的系统或根据条款394至402和404至405中任一项所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中通过测序获得所述多个序列读段;任选地其中所述测序包括使用大规模平行测序(MPS)技术、全基因组测序(WGS)、全外显子组测序、靶向测序、直接测序或Sanger测序技术;并且任选地其中所述大规模平行测序技术包括下一代测序(NGS)。

[1412] 示例性条款407:根据条款393、395至403和405至406中任一项所述的系统,其中当所述一个或多个处理器执行所述一个或多个程序指令时,所述一个或多个程序指令被进一步配置为至少部分地基于所述检测而生成所述样品的基因组谱。

[1413] 示例性条款408:根据条款394至402和404至406中任一项所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中所述方法进一步包括至少部分地基于所述检测而生成所述样品的基因组谱。

[1414] 示例性条款409:根据条款407所述的系统或根据条款408所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中至少部分地基于所述基因组谱而向所述个体施用治疗。

[1415] 示例性条款410:根据条款407和409中任一项所述的系统或根据条款408至409中任一项所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中所述基因组谱进一步包括来自以下的结果:全面基因组谱分析(CGP)测试、基因表达谱分析测试、癌症热点组合测试、DNA甲基化测试、DNA片段化测试、RNA片段化测试,或其任意组合。

[1416] 示例性条款411:根据条款407和409至410中任一项所述的系统或根据条款408至

410中任一项所述的非暂时性计算机可读存储介质,其中所述基因组谱进一步包括来自基于核酸测序的测试的结果。

[1417] 示例性条款412:一种用于在治疗癌症或延缓癌症进展的方法中使用的抗癌疗法,其中所述方法包括向个体施用所述抗癌疗法,其中:

[1418] (a)在从所述个体获得的样品中检测到表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;或

[1419] (b)在从所述个体获得的样品中检测到表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中所述个体患有与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[1420] 示例性条款413:一种用于在制造药物中使用的抗癌疗法,所述药物用于治疗癌症或延缓癌症进展,其中所述药物将被施用于个体,其中:

[1421] (a)在从所述个体获得的样品中检测到表1中所列的ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽;或

[1422] (b)在从所述个体获得的样品中检测到表2中所列的ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子或其包含断点或融合连接点的片段,或由所述融合核酸分子编码的融合多肽,其中所述个体患有与表2中所列的所述ALK、BRAF、ERBB2、FGFR1、FGFR2、FGFR3、MET、NTRK1、RAF1、RET或ROS1融合核酸分子相对应的癌症。

[1423] 本文所述本发明的方法步骤旨在包括使一个或多个其他方或实体执行这些步骤的任何合适的方法,除非明确提供了不同的含义或以其他方式从上下文中清楚。此类当事人或实体无需在任何其他当事人或实体的指导或控制下,并且无需位于特定管辖范围内。因此,例如,“将第一数加到第二数”的描述或叙述包括使一个或多个当事人或实体将两个数加在一起。例如,如果人X与人Y进行公平交易,将两个数相加,并且人Y确实将两个数相加,则人X和人Y都执行所述步骤:人Y是因为他实际上将数相加的事实,且人X是因为他让人Y将数相加的事实。此外,如果人X位于美国境内并且人Y位于美国境外,则由于人X参与使该步骤被执行,因此该方法在美国被执行。

[1424] 本文各种所述实施例的描述中所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的,并非旨在进行限制。如在各种所述实施例和附加权利要求的描述中所用,单数形式“一个”、“一种”“该”和“所述”也旨在包括复数形式,除非上下文另外明确地指出。还将理解,本文所用的术语“和/或”是指并涵盖相关联列出的一项或多项的任何和所有可能组合。将进一步理解,当在本说明书中使用术语“包括”和/或“包含”(includes/including/comprises/comprising)时,其指定了所规定的整数、步骤、操作、要素和/或组分的存在,但并不排除存在或添加一个或多个其他整数、步骤、操作、要素、组分和/或它们的组。

[1425] 本说明书被认为足以使本领域的技术人员能够实施本发明。除了本文中示出和描述的之外,本发明的各种修改对于根据说明书前文的本领域技术人员而言将变得显而易

见,并且落入所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的通过引用整体并入本文。在通过引用并入的任何参考文献与本公开内容相冲突的程度上,则以本公开内容为准。

[1426] 实施例

[1427] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被解释为限制本发明的范围。应理解,本文所述的实例和实施例仅用于说明目的,并且其各种修改或变化将被建议给本领域技术人员,并且将被包括在本申请的精神和界限内以及所附权利要求的范围内。

[1428] 实例1:在多种癌症类型的循环肿瘤DNA(ctDNA)中检测到激酶融合。

[1429] 激酶融合是一类重要的可靶向致癌驱动变体,并且还可以介导对靶向疗法的获得性抗性(AR)。激酶融合可使用杂交捕获DNA测序检测,但在循环肿瘤DNA(ctDNA)中检测可能具有挑战性。在本实例中,ctDNA的下一代测序(NGS)用于表征激酶融合的泛癌症图谱。

[1430] 方法

[1431] 在临床护理过程中,对从405,847名患者中前瞻性采集的福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)肿瘤组织或血液/血浆样品(即,分别为组织活检或液体活检)进行基于杂交捕获的NGS。对于肿瘤组织样品,从FFPE样本中提取DNA,并通过杂交捕获、基于衔接子连接的文库对多达324个癌症相关基因的所有编码外显子加上选定的内含子进行NGS,直至高、均匀覆盖率(>500X)(参见例如,Frampton等人(2013)Nat Biotechnol,31:1023-1031)。对从血浆中提取的≥20ng ctDNA进行ctDNA的NGS,以创建适应的测序文库,然后对多达324个基因进行杂交捕获和样品多重测序,直至中位数独特外显子覆盖深度(>6,000X)(参见例如,Clark等人(2018)JMol Diagn 20:686-702;Woodhouse等人(2020)PLoS One 15:e0237802)。对碱基取代、短插入和删除(indel)、拷贝数变化和重排进行评定。对参与致癌融合的16种激酶(ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1/2/3、MET、NTRK1/2/3、PDGFRA/B、RAF1、RET和ROS1)的所有外显子加上选定的内含子进行测序,以捕获融合。

[1432] 使用两种互补的方法来估算血浆游离DNA中的ctDNA分数。当ctDNA分数足够时,基于肿瘤非整倍性的量度来计算肿瘤分数(TF)估计值,该量度结合了给定样品整个基因组中观察到的覆盖率偏差。基于具有明确定义的TF的样品针对训练集对该指标的计算值进行校准,以生成TF的估计值。当ctDNA含量较低时,最大体细胞等位基因频率(MSAF)是通过计算所有已知体细胞、可能体细胞和意义不明变异(VUS)碱基取代的等位基因分数来确定的,排除某些常见和罕见的种系变异。估计的ctDNA分数是基于可用的TF估计值的,并且当肿瘤非整倍性的缺乏限制了返回TF信息估计值的能力时,由MSAF生成。

[1433] 使用Fisher精确检验来评定分类关系的显著性,并使用Benjamin-Hochberg程序来控制错误发现率。通过Mann-Whitney U检验评定连续变量之间的差异。

[1434] 没有ctDNA变异证据的液体活检结果被排除在本文所述的研究外。

[1435] 如果融合产物包括靶标致癌基因(ALK、BRAF、EGFR、ERBB2、FGFR1/2/3、MET、NTRK1/2/3、PDGFRA/B、RAF1、RET和ROS1)的完整激酶结构域,并且预测的嵌合蛋白包括N末端和C末端两者,则在本文所述的研究中考虑检测到的激酶融合。

[1436] 结果

[1437] 在36,916个血浆样品中,32,492个(88%)可检测到ctDNA。总体而言,其中有571个

样品(1.8%)在ctDNA中检测到了激酶融合(131个使用基于血液的循环肿瘤DNA测定[BBACTD],203个使用基于血液的液体活检测定#1[BBLB1],并且237个使用基于血液的液体活检测定#2[BBLB2];表7和10)。胆管癌样品显示出最高的激酶融合频率(4.2%),其次是膀胱癌(3.6%)和非小细胞肺癌(NSCLC,3.1%)(图1A和表8)。在296个NSCLC病例中检测到的297个融合中,最常见的重排激酶是ALK(171,58%)、RET(54,18%)和ROS1(38,13%)(图1B)。在胆管癌中,FGFR2(85%,28/33)是最常见的重排激酶,而在膀胱癌中,FGFR3是最常见的重排激酶(92%,12/13)(图1B)。

[1438] 在NSCLC中,激酶融合涉及不同的伴侣,最常见包括EML4-ALK(n=159)、KIF5B-RET(n=34)和CD74-ROS1(n=22),而在膀胱癌中,FGFR3专门与TACC3合作(图2A)。在胆管癌中,FGFR2最常与BICC1(n=8)融合(图2A)。ALK融合(包括EML4-ALK)已在多种肿瘤类型中得到鉴定(参见例如,Lipson等人(2012)Nat Med 18:382-384;Perot等人(2014)PLoS One 9:e87170;Debelenko等人(2011)Mod Pathol 24:430-442;Lin等人(2009)Mol Cancer Res 7:1466-1476)。如表9所示,9.6%(20/209)的ALK融合阳性病例为非肺癌,其中包括一例胆管癌病例,其存在EML4-ALK融合。在210个ALK融合中,188(90%)发生内含子19中的断点。在外显子20(4.8%)、内含子18(1.9%)和外显子19(1.9%)中也观察到了断点(图2B)。

[1439] 将在来自NSCLC患者(n=296)的ctDNA样品中检测到的16种激酶融合的频率与在具有匹配疾病本体的患者的组织中检测到的相同融合的频率进行了比较。与ctDNA样品中几种激酶的流行率相比,组织样品中激酶融合的总体流行率略有升高,包括ALK(2.4%与1.8%,p=0.003)、RET(0.83%与0.56%,p=0.02)、BRAF(0.14%与0.03%,p=0.02)和NTRK1(0.07%与0%,p=0.02)(图3)。这可能部分归因于不同检测版本之间内含子诱饵的差异。本实例中使用的ctDNA测定包括针对九种基因(ALK、RET、ROS1、FGFR2、FGFR3、EGFR、NTRK1、NTRK2和PDGFRA)的内含子诱饵,使得具有其他内含子中的非规范断点或涉及没有内含子诱饵的基因的重排可能未被充分代表。

[1440] 表7:在各种癌症类型的ctDNA中鉴定的激酶融合。

[1441]

激酶融合	癌症类型
ALK - AGAP1	前列腺腺泡性腺癌
ALK - ARHGEF7	食管癌（非特指型：NOS）
ALK - BRE	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
ALK - EML4	肺腺癌
	肺腺鳞癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
	结肠腺癌（结直肠癌：CRC）
	肝内胆管癌
	肺鳞状细胞癌 (SCC)
	(NOS) 结直肠 (CRC)
	(NOS) 肺
	(NOS) 原发灶不明上皮癌（原发灶不明上皮癌：CUP）
	(NOS) 乳腺癌
	(NOS) 乳腺
ALK - EPS8	肺腺癌
ALK - GCC2	肺鳞状细胞癌 (SCC)
ALK - GPR113	前列腺腺泡性腺癌
ALK - HDAC9	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
ALK - HIP1	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
	肺腺癌
ALK - KANK1	(NOS) 胰腺
ALK - KIF5B	(NOS) 肺
ALK - KLC1	原发灶不明腺癌
ALK - MIPOL1	结肠腺癌 (CRC)
ALK - PELI1	(NOS) 乳腺
ALK - PPFIBP1	(NOS) 原发灶不明
ALK - SLC39A10	(NOS) 乳腺
ALK - PLEKHA7	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
ALK - STRN	肺腺癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
	结肠腺癌 (CRC)
ALK - TFG	(NOS) 乳腺癌

[1442]

激酶融合	癌症类型
ALK - TPM3	未分化的软组织肉瘤
	胰腺导管腺癌
ALK - VKORC1L1	(NOS) 肺
ALK - SORBS1	肺腺癌
ALK - SPINK5	(NOS) 前列腺
BRAF - AGK	(NOS) 前列腺
BRAF - AKAP9	结肠腺癌 (CRC)
BRAF - ARMC10	食管腺癌
BRAF - CCDC88C	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
BRAF - COBLL1	胰腺导管腺癌
BRAF - CREB3L2	(NOS) 前列腺
BRAF - CUL1	胰腺导管腺癌
BRAF - CUX1	(NOS) 胰腺
BRAF - DENND2A	结肠腺癌 (CRC)
BRAF -DLC1	结肠腺癌 (CRC)
BRAF - GOLGA3	结肠腺癌 (CRC)
BRAF - JHDM1D	前列腺腺泡性腺癌
BRAF - KIAA1549	前列腺腺泡性腺癌
	(NOS) 乳腺癌
	(NOS) 前列腺
	皮肤黑色素瘤
BRAF - MKRN1	直肠腺癌 (CRC)
BRAF - MSI2	(NOS) 乳腺
BRAF - NRF1	结肠腺癌 (CRC)
BRAF - SLC45A3	前列腺腺泡性腺癌
	(NOS) 前列腺
BRAF - SND1	前列腺腺泡性腺癌
	(NOS) 前列腺
	前列腺导管腺癌
	(NOS) 胰腺
	结肠腺癌 (CRC)
BRAF - TNS3	(NOS) 软组织肉瘤
BRAF - TRIM24	肺腺癌
	直肠腺癌 (CRC)
BRAF - ZC3HAV1	结肠腺癌 (CRC)
BRAF - ZNF277	肺腺癌
BRAF - DOCK4	前列腺腺泡性腺癌
EGFR - SEPT14	结肠腺癌 (CRC)

[1443]

激酶融合	癌症类型
EGFR - ABCB1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
EGFR - PDE7A	结肠腺癌 (CRC)
EGFR - EZH2	肺腺癌
EGFR - FLJ45974	结肠腺癌 (CRC)
EGFR - ZNF479	肺腺癌
ERBB2 - FBXL20	(NOS) 子宫内膜腺癌
ERBB2 - GRB7	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
ERBB2 - IKZF3	(NOS) 乳腺
ERBB2 - MSI2	胃食管连接部腺癌
ERBB2 - RANBP10	胰腺导管腺癌
ERBB2 -SEC14L1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
ERBB2 - WIPF2	(NOS) 卵巢
ERBB2 - GRB7	(NOS) 乳腺
ERBB2 - PPP1R1B	结肠腺癌 (CRC)
ERBB2 - PRKCA	(NOS) 乳腺癌
FGFR1 - ADAM32	(NOS) 乳腺
FGFR1 -ADAM18	宫颈鳞状细胞癌 (SCC)
FGFR1 - BAG4	(NOS) 乳腺
	结肠腺癌 (CRC)
FGFR1 - SLC12A8	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
FGFR1 - TACC1	乳腺浸润性小叶癌 (ILC)
	(NOS) 乳腺癌
FGFR2 - AARSD1	肝内胆管癌
FGFR2 - APIP	肺大细胞癌
FGFR2 -ARMS2	(NOS) 胃腺癌
FGFR2 - ATE1	(NOS) 乳腺癌
	(NOS) 胃腺癌
FGFR2 - ATF7	(NOS) 乳腺
FGFR2 - BAIAP2L1	食管鳞状细胞癌 (SCC)
FGFR2 - BICC1	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
	肝内胆管癌
	肝细胞癌 (HCC)
	胰胆管癌
	肺腺癌
FGFR2 - CCAR1	肝内胆管癌
FGFR2 - CCDC6	(NOS) 乳腺
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
FGFR2 - CCSER2	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
FGFR2 - CGNL1	肝内胆管癌

[1444]

激酶融合	癌症类型
FGFR2 - CTNNA3	肝内胆管癌
FGFR2 - EBF1	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
FGFR2 - ERC1	肝外胆管癌
FGFR2 - FANK1	(NOS) 胃腺癌
FGFR2 - CAMK2G	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
FGFR2 - FLJ40288	胃食管连接部腺癌
FGFR2 - GUCY2D	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
FGFR2 - IQGAP2	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
FGFR2 - PAWR	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
	原发灶不明腺癌
FGFR2 - TFEC	(NOS) 前列腺
FGFR2 - FLNB	胰胆管癌
	肝内胆管癌
FGFR2 - FOXP1	(NOS) 卵巢
FGFR2 - GRB2	肝内胆管癌
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
FGFR2 - IKZF2	肝内胆管癌
FGFR2 - KCTD1	肝内胆管癌
FGFR2 - KHDRBS1	肝内胆管癌
FGFR2 - KIAA1217	胆囊腺癌
	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
FGFR2 - KIAA1598	肺腺癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
FGFR2 - MACF1	胰胆管癌
FGFR2 - MYH9	原发灶不明腺癌
FGFR2 - MYOZ1	(NOS) 卵巢
FGFR2 - NOL4	肝内胆管癌
FGFR2 - NRAP	(NOS) 乳腺
	肺鳞状细胞癌 (SCC)
FGFR2 - NRBF2	肝内胆管癌
FGFR2 - PCDH15	(NOS) 前列腺
FGFR2 - PRKAR1A	肝内胆管癌
FGFR2 - PRRC2A	(NOS) 乳腺癌
FGFR2 - RABGAP1	原发灶不明腺癌
FGFR2 - RBM20	(NOS) 乳腺癌
FGFR2 - SCIN	(NOS) 乳腺
FGFR2 - SORBS1	肝内胆管癌
FGFR2 - SPICE1	肝内胆管癌
FGFR2 - STAU1	肝内胆管癌
FGFR2 - STK4	结肠腺癌 (CRC)

[1445]

激酶融合	癌症类型
FGFR2 - TACC2	肝内胆管癌
	胰胆管癌
	原发灶不明腺癌
	肺小细胞未分化癌
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
	结肠腺癌 (CRC)
FGFR2 - TIFA	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
FGFR2 - TLK1	(NOS) 乳腺癌
FGFR2 - TRIM54	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
FGFR2 - TRIM8	肝内胆管癌
FGFR2 - VTI1A	(NOS) 胃腺癌
FGFR2 - WAC	肺腺癌
FGFR2 - WARS	肝内胆管癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
FGFR2 - ZMYM4	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
FGFR3 - ADD1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
FGFR3 - CCT5	(NOS) 乳腺
FGFR3 - CNOT4	(NOS) 乳腺癌
FGFR3 - IGH	(NOS) 胰腺
FGFR3 - TACC3	膀胱尿路上皮（移行细胞）癌
	宫颈鳞状细胞癌 (SCC)
	食管腺癌
	肺腺癌
	小肠腺癌
	肝外胆管癌
	(NOS) 结直肠 (CRC)
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
	(NOS) 乳腺
	(NOS) 膀胱癌
	前列腺腺泡性腺癌
	肺鳞状细胞癌 (SCC)
	结肠腺癌 (CRC)
	(NOS) 前列腺

[1446]

激酶融合	癌症类型
	宫颈腺癌
	原发灶不明鳞状细胞癌 (SCC)
	乳腺浸润性小叶癌 (ILC)
	眼内黑色素瘤
	(NOS) 头颈癌
	膀胱腺癌
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
	肺小细胞未分化癌
	(NOS) 结直肠 (CRC)
	头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC)
	(NOS) 乳腺癌
	肝内胆管癌
	(NOS) 肾
FGFR3 - TNIP2	(NOS) 肺
FGFR3 - WHSC1	前列腺腺泡性腺癌
FOXP1 - FGFR2	(NOS) 卵巢
MET - CAPZA2	肝内胆管癌
	结肠腺癌 (CRC)
MET - LDHA	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
MET - CNTNAP2	结肠腺癌 (CRC)
MET - HBP1	(NOS) 前列腺
MET - SPECC1L	肺腺癌
MET - SNRNP70	结肠腺癌 (CRC)
MET - ST7	结肠腺癌 (CRC)
	皮肤黑色素瘤
NTRK1 - MEF2D	(NOS) 前列腺
NTRK3 - ETV6	甲状腺癌
RAD51 - BRAF	前列腺腺泡性腺癌
RAF1 - POC1A	前列腺腺泡性腺癌
RAF1 - SYN2	结肠腺癌 (CRC)
RAF1 - ZFYVE20	前列腺腺泡性腺癌
RAF1 - TRAK1	结肠腺癌 (CRC)
RET - ADCY1	(NOS) 乳腺癌
RET - BAIAP2L1	(NOS) 乳腺
RET - CSGALNACT2	食管鳞状细胞癌 (SCC)
RET - GPHN	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
RET - NCOA4	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)

[1447]

激酶融合	癌症类型
	结肠腺癌 (CRC)
	膀胱尿路上皮（移行细胞）癌
	(NOS) 乳腺
	肺腺癌
	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
	原发灶不明腺癌
RET - NPY4R	结肠腺癌 (CRC)
RET - PAWR	(NOS) 前列腺
RET - RASGEF1A	结肠腺癌 (CRC)
RET - ALOX5	前列腺腺泡性腺癌
RET - ARID5B	(NOS) 前列腺
RET - CCDC6	肺腺癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
	结肠腺癌 (CRC)
	直肠腺癌 (CRC)
RET - DHX32	肺腺癌
RET - ERC1	(NOS) 软组织肉瘤
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
RET - KIAA1217	结肠腺癌 (CRC)
	食管腺癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
RET - KIAA1468	(NOS) 肺
RET - KIF5B	肺腺癌
	(NOS) 肺 (NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
	(NOS) 乳腺
	肺鳞状细胞癌 (SCC)
	原发灶不明腺癌
RET - PDE5A	肝内胆管癌
RET - TRIM24	肺腺癌
RET - VCL	肺腺癌
RET - ZNF365	(NOS) 肺
ROS1 - ABR	原发灶不明神经内分泌肿瘤
ROS1 - ASCC3	(NOS) 乳腺
ROS1 - CD74	肺腺癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
ROS1 - ELOVL4	(NOS) 前列腺
ROS1 - QKI	肺腺癌
ROS1 - REV3L	前列腺腺泡性腺癌

[1448]

激酶融合	癌症类型
ROS1 - DCBLD1	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
ROS1 - EZR	肺腺癌
	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
	(NOS) 肺
	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
ROS1 - GOPC	结肠腺癌 (CRC)
	阑尾腺癌
	卵巢浆液性癌
	肝细胞癌 (HCC) 直肠腺癌 (CRC)
	原发灶不明神经内分泌肿瘤
	乳腺浸润性导管癌 (IDC)
	黑色素瘤
ROS1 - MED23	(NOS) 原发灶不明上皮癌 (CUP)
ROS1 - MSN	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
ROS1 - MYO5C	肺腺癌
ROS1 - SLC30A8	肺腺癌
ROS1 - SLC38A11	(NOS) 前列腺
ROS1 - TLN1	(NOS) 肺非小细胞肺癌 (NSCLC)
ROS1 - SLC26A2	肺腺癌
ROS1 - SYNGR1	肺腺癌
ROS1 - TPD52L1	前列腺腺泡性腺癌
ROS1 - TRPC6	前列腺腺泡性腺癌

[1449] 表8:本文所述的研究中患者的临床基因组特征。

[1450]

	所有 ctDNA 病例	NSCLC	乳腺	CRC	CUP	胆管癌	其他癌症类型
总病例	36,916	10,754	5,148	2,742	1,918	901	15,453
中位数年龄（岁）	68	70	64	63	69	67	69
性别（男:女）	50%: 50%	47%: 53%	0.84%: 99%	57%: 43%	50%: 50%	50%: 50%	66%: 34%
ctDNA 分数的中位数	1.6%	1.5%	2.2%	3.3%	1.6%	0.96%	1.5%
ctDNA 分数 > 0 的病例 (%)	32,492 (88 %)	9,604 (89 %)	4,617 (90 %)	2,471 (90 %)	1,667 (87 %)	767 (85 %)	13,366 (86 %)
≥1 个 GA 的病例 (%)	30,348 (93 %)	8,907 (93 %)	4,413 (96 %)	2,388 (97 %)	1,569 (94 %)	702 (92 %)	12,369 (93 %)
平均 GA/病例	3.3	3.0	3.8	4.2	3.1	2.9	3.2
融合阳性病例	571 (1.8 %)	296 (3.1 %)	44 (0.95 %)	37 (1.5 %)	29 (1.7 %)	32 (4.2 %)	133 (1.0 %)
GA：基因组改变；Avg：平均值，NSCLC：非小细胞肺癌；CRC：结直肠癌；CUP：原发灶不明上皮癌。							

[1451] 表9:在除肺癌以外的癌症类型的ctDNA中检测到的ALK融合。

[1452]

标本	疾病	ALK 融合
1	乳腺	EML4-ALK
2	乳腺	EML4-ALK
3	乳腺	PELI1-ALK
4	乳腺	SLC39A10-ALK
5	乳腺	TFG-ALK
6	胆管癌	EML4-ALK
7	CRC	EML4-ALK
8	CRC	EML4-ALK
9	CRC	EML4-ALK
10	CRC	EML4-ALK
11	CRC	EML4-ALK
12	CRC	MIPOL1-ALK
13	CRC	STRN-ALK
14	食管	ARHGEF7-ALK
15	胰腺	ALK-TPM3
16	胰腺	KANK1-ALK
17	前列腺	AGAP1-ALK
18	前列腺	ALK-SPINK5
19	前列腺	GPR113-ALK
20	肉瘤	TPM3-ALK

[1453]

标本	疾病	ALK 融合
CRC：结直肠。		

[1454] 结论

[1455] 本实例中描述的结果表明,ctDNA测定可靠地鉴定出跨癌症类型的可靶向激酶融合。因此,ctDNA的基因组谱分析可用于确定原发性肿瘤的分子驱动因素并检测对疗法的获得性抗性(AR)机制。

[1456] 对ctDNA的分析鉴定了融合伴侣的巨大多样性,凸显了利用ctDNA中的DNA测序检测多种激酶融合的能力。此外,在几种不常见的肿瘤类型中检测到了多种激酶融合,从而证明了基因组谱分析对于鉴定不常见的癌症驱动因素(例如,通过分析ctDNA中的激酶融合)的重要性。重要的是,在以前未观察到激酶融合的肿瘤类型中,记录了具有激酶融合的患者对靶向疗法的应答,这表明一些激酶融合可能会被评估为泛肿瘤适应症(参见例如,Wang等人(2017)Oncologist 22:768-773;Singhi等人(2017)JNatl Compr Canc Netw 15:555-562;Ross等人(2017)Oncologist 22:1444-1450)。

[1457] 实例2:在来自同一患者的组织和液体活检样本中鉴定出的激酶融合高度一致。

[1458] 本实例描述了用于确定ctDNA和组织活检中鉴定出的激酶融合之间的一致性的分析结果。

[1459] 方法

[1460] 如实例1所述,在FFPE肿瘤组织或血液样品中进行基于杂交捕获的NGS。

[1461] 对于激酶融合一致性分析,对同一疾病中至少有一项肿瘤NGS结果和至少有一项液体活检NGS结果(使用基于血液的循环肿瘤DNA测定[BBACTD]、基于血液的液体活检测定#1[BBLB1]或基于血液的液体活检测定#2[BBLB2];表10)的患者进行鉴定,两者都具有足够的肿瘤含量和覆盖率。只有涉及组织测定所覆盖的基因和外显子以及液体测定中相同的外显子和基因的融合才被纳入一致性分析。对于有>1个液体样本可用于一致性分析的患者,选择估计的ctDNA分数最高的液体样品。对于有>1个组织样本可用的患者,选择最接近液体样本采集时间采集的组织样本。还对提交的病理报告进行了人工审查,以采集患者的治疗历史(如果有的话)。

[1462] 对于组织和液体活检之间激酶融合检测的灵敏度,使用组织全面基因组谱分析(CGP)作为参考,将阳性一致性百分比(PPA)计算为真阳性/真阳性+假阴性。将阴性百分比一致性(NPA)计算为真阴性/真阴性+假阳性。

[1463] 表10:本研究中包括的液体活检NGS测定。

[1464]

	基于血液的液体活检测定#1 (BBLB1)[a]	基于血液的液体活检测定#2 (BBLB2)	基于血液的循环肿瘤DNA测定 (BBACTD)[b]
标本	外周全血	外周全血	外周全血
肿瘤类型	所有实体瘤	所有实体瘤	所有实体瘤
测定的基因的数量	324	70	62
用于融合检查的基因的数量/RE	324	7	6
基因组覆盖率	0.8 Mb	0.14 Mb	0.14 Mb
测序仪	NovaSeq 6000	HiSeq	HiSeq
变体类型/经鉴定的生物标志物	SV、CNA、RE、bTMB、MSI-高	SV、CNA、RE、MSI-高	SV、CNA、RE

SV：短变体点突变和插入/缺失；CNA：拷贝数改变；RE：重排；bTMB：血液肿瘤突变负荷；MSI：微卫星不稳定性。

[a]参见例如，Woodhouse 等人, PLoS One.2020;15(9):e0237802。

[b]参见例如，Clark 等人, J Mol Diagn.2018;20(5):686-702。

[1465] 结果

[1466] 为了确定ctDNA液体活检测序与组织样品中鉴定出的激酶融合的接近程度,检查了169例同时具有组织和液体结果的病例,其中至少一个样品含有激酶融合(图4)。在137例组织中检测到融合的病例中,有96例也在ctDNA中检测到融合(PPA＝70％)。

[1467] ALK和RET融合检测的灵敏度分别为73％和71％。参见图5和表11。

[1468] 从历史上看,在ctDNA中检测ROS1融合具有挑战性,但在这项分析中,在组织样品中鉴定出的13个ROS1融合中有10个也在液体活检中被检测到。此外,在组织样品中鉴定出的5个ROS1融合中有5个也在液体活检中被检测到,其中估计的ctDNA分数>1％。

[1469] 由于已知可变的ctDNA脱落会影响ctDNA基因分型的灵敏度(例如参见,Bieg-Bourne等人(2020)Mol Oncol 14:1242-1251;Li等人(2019)JGastrointest Oncol 10:831-840),因此评估了ctDNA分数估计值是否会影响灵敏度。一致的ctDNA样品中的ctDNA分数的中位数(2.2％)高于不一致的ctDNA样品中的ctDNA分数的中位数(0.37％,$p<0.001$)(图6)。与组织鉴定的融合配对,ctDNA检测因ctDNA分数较高而得到改善。还观察到液体活检样本的PPA与ctDNA分数之间的直接关系。在估计的ctDNA分数<1％的液体样本中,在组织中检测到融合的32/62个样品中检测到了融合(PPA＝52％),而对于ctDNA分数≥1％的ctDNA样本,在64/75个样品(PPA＝85％)中检测到了融合($p<0.001$)(图7A)。

[1470] CGP分析之间的延长时间也有可能影响检测的一致性(参见例如,Li等人(2019)J Gastrointest Oncol 10:831-840)。组织和液体样品采集之间的中位数时间为206天(四分位距:26-696天)。在估计的血浆ctDNA分数>1％的配对中,采集时间相隔<1年的配对的PPA高于采集时间相隔≥1年的配对(92％与71％,$p＝0.03$)(图7B),并且一致和不一致配对的样本采集之间的中位数时间分别为110天和426天($p<0.001$)(图8)。在组织和液体样本采集间隔时间较短的情况下,更频繁地观察到一致的组织和液体结果。在采集时间相隔<1年且ctDNA分数>1％的时间匹配对中,在组织中具有融合的47/51个样品中检测到融合(PPA＝92％)(图5,表11)。

[1471] 表11:配对组织-液体样本中融合检测的一致性。

[1472]

配对队列	所有对		配对样品采集时间相隔 <1 年，ctDNA 分数 > 1%	
	PPA	NPA	PPA	NPA
所有融合	70% (96/137)	99% (4,553/4,585)	92% (47/51)	99% (1,837/1,849)
ALK 融合+	73% (49/67)	99% (4,553/4,561)	96% (23/24)	99% (1,837/1,841)
RET 融合+	71% (17/24)	99% (4,553/4,557)	100% (8/8)	99% (1,837/1,838)
仅限 NSCLC	71% (65/91)	99% (1,286/1,298)	94% (31/33)	99% (618/623)
仅 BBLB1	73% (22/30)	99% (978/990)	100% (9/9)	99% (396/401)

PPA：阳性一致性百分比；NPA：阴性一致性百分比；NSCLC：非小细胞肺癌；BBLB1：基于血液的液体活检测定 #1。
示出了具有 >20 个配对样本的疾病和激酶特异性亚群。

[1473] 接下来,对41例在组织中检测到融合但在液体中未检测到融合的病例进行了进一步分析(图4)。30/41个融合(73%)可能存在融合检测灵敏度受损的情况,其中估计的肿瘤分数为<1%。由于使用较旧的测定或存在可能的克隆性造血,因此在估计的肿瘤分数>1%的疑似假阳性样品中,5/41个融合(12%)不存在。4/41个不一致融合(9.8%)可能是由于肿瘤内或时间异质性造成的。这些融合中的3个融合是在高肿瘤含量组织样本(>50%肿瘤)中以低读段计数(<70个读段)检测到的,并且因此可能是液体活检检测限以下的亚克隆事件。此外,在原发性组织活检后>3年采集的液体样本中,有2个融合未被检测到。2/41个融合(4.9%)是在原发性EGFR突变液体样本后的组织中检测到的假定获得性抗性(AR)机制(表12)。

[1474] 表12:仅在组织活检中检测到的融合可能是获得性抗性机制。

[1475]

患者	疾病	样本采集间隔天数	初级液体活检	二级组织活检	组织活检前的治疗和应答
1	NSCLC	732	EGFR ex19del	EGFR ex19del	奥希替尼
			EGFR T790M	EGFR T790M	
				EML4-ALK 融合	
2	NSCLC	1,702	EGFR L858R	EGFR L858R	NA
			EGFR T790M	EGFR T790M	
				CCDC6-RET 融合	

NA：不可用；NSCLC：非小细胞肺癌。

[1476] 为了更好地了解激酶融合的假阴性结果的风险,对携带ALK抗性突变的病例的结果进行了查询,这些突变在驱动ALK融合存在的情况下必然会被检测到。文献中的一些报告描述了在不存在激酶融合的情况下在ctDNA中检测到ALK抗性突变的复发病例,这表明在检测所需的先前驱动融合事件方面存在差距(参见例如,Aggarwal等人(2019)JAMA Oncol 5:173-180;Odegaard等人(2018)Clin Cancer Res 24:3539-3549;McCoach等人(2018)Clin Cancer Res 24:2758-2570)。共鉴定出50例具有疑似ALK抗性突变的病例(变体等位基因频率(VAF)0.10%-97%),其中48例(96%)还鉴定出对应的ALK激酶融合(图9和表13)。在未检

测到融合的一个病例中,检测到了EGFR驱动突变,这可能表明发生了亚克隆ALK重排事件。

[1477] 表13:在携带已知ALK抗性突变的ctDNA样本中鉴定出的ALK融合。

标本	测定	估计的肿瘤分数	ALK 融合	ALK 抗性突变 (VAF)	存在的其他驱动因素 (VAF)
1	BBLB1	0.28%	EML4-ALK	G1202R (0.28%)	
2	BBLB2	0.40%	EML4-ALK	G1269A (0.28%)	
3	BBLB2	0.45%	EML4-ALK	G1202R (0.45%)	
4	BBACTD	0.50%	EML4-ALK	I1171S (0.24%)	
5	BBLB1	0.56%	ALK-N/A	G1202R (0.15%)	
6	BBLB1	0.59%	EML4-ALK	D1203N (0.26%) I1171N (0.24%)	
7	BBLB2	0.72%	EML4-ALK	G1202R (0.72%) G1269A (0.70%)	
8	BBACTD	0.78%	SMC5-ALK	I1171T (0.53%)	
9	BBLB1	0.85%	EML4-ALK	G1202R (0.63%)	
10	BBACTD	1.0%	EML4-ALK	G1202R (0.42%) L1196M (0.24%)	
11	BBACTD	1.0%	EML4-ALK	G1202R (0.68%)	
12	BBACTD	1.2%	EML4-ALK	G1202R (0.38%)	
13	BBLB1	1.3%	EML4-ALK	V1180L (0.53%)	
14	BBLB2	1.4%	EML4-ALK	G1202R (1.3%)	
15	BBACTD	1.4%	EML4-ALK	G1202R (0.25%)	
16	BBLB1	1.8%	EML4-ALK	F1174L (0.30%)	
17	BBLB1	2.6%	EML4-ALK	G1202R (1.1%)	
18	BBLB1	3.1%	EPS8-ALK	V1180L (1.8%) G1202R (0.28%)	
19	BBLB1	3.2%	EML4-ALK	I1171S (3.2%)	
20	BBLB2	3.2%	EML4-ALK	S1206Y (0.34%) G1202R (0.19%)	
21	BBLB1	3.4%	EML4-ALK	G1202R (0.21%) S1206Y (0.19%)	
22	BBLB2	3.9%	EML4-ALK	G1202R (0.19%)	
23	BBACTD	4.0%	EML4-ALK	G1202R (0.64%)	
24	BBACTD	4.6%	-	T1151M (4.6%)	
25	BBLB2	5.3%	EML4-ALK	S1206Y (0.49%) G1202R (0.39%)	
26	BBLB2	5.9%	EML4-ALK	G1202R (3.7%) G1269A (3.4%)	
27	BBLB1	6.1%	ALK-SLC4A5	G1202R (2.5%) L1196M (1.9%) F1174C (0.23%)	

[1478]

[1479]

标本	测定	估计的肿瘤分数	ALK 融合	ALK 抗性突变 (VAF)	存在的其他驱动因素 (VAF)
28	BBACTD	6.5%	EML4-ALK	T1151M (2.9%)	
29	BBLB1	7.7%	EML4-ALK	L1152R (4.1%) I1171T (0.20%)	KRAS A146P (7.7%)
30	BBACTD	10%	EML4-ALK	G1202R (3.2%)	
31	BBLB1	11%	EML4-ALK	I1171S (5.0%)	
32	BBACTD	11%	EML4-ALK	I1171N (1.9%) G1202R (0.88%)	
33	BBACTD	11%	EML4-ALK	D1203N (1.7%)	EGFR R748K (1.2%)
34	BBLB1	11%	EML4-ALK	G1269A (2.4%) I1171S (2.4%) G1202R (2.0%) D1203N (1.7%)	
35	BBLB2	14%	HIP1-ALK	V1180L (2.4%) I1171N (0.63%)	
36	BBLB2	14%	HIP1-ALK	I1171T (0.58%) D1203N (0.42%)	KRAS G12V (0.23%)
37	BBLB2	15%	EML4-ALK	V1180L (1.4%) G1202L (0.94%) I1171N (0.22%)	
38	BBACTD	15%	SMC5-ALK	I1171T (6.9%)	
39	BBLB2	16%	EML4-ALK	L1196M (0.10%)	
40	BBLB2	17%	EML4-ALK	V1180L (6.8%)	EGFR D761N (3.5%)
41	BBACTD	18%	EML4-ALK	I1171N (2.7%)	
42	BBLB2	19%	EML4-ALK	G1202L (6.9%) S1206A (2.9%) G1202R (2.9%)	

[1480]

标本	测定	估计的肿瘤分数	ALK 融合	ALK 抗性突变 (VAF)	存在的其他驱动因素 (VAF)
43	BBLB1	21%	ALK-ALK	G1202R (3.9%) I1171T (3.1%) G1202L (1.1%) L1198F (1.0%) G1269A (0.61%) G1202R (0.59%) F1174C (0.36%) L1196M (0.32%) C1156Y (0.29%) T1151_L1152insT (0.16%) D1203N (0.15%)	
44	BBLB2	23%	EML4-ALK STRN-ALK	G1202R (9.9%)	
45	BBLB2	25%	-	T1151M (0,22)	EGFR L858R (25%)
46	BBACTD	33%	EML4-ALK	I1171N (11%) D1203N (6.0%) G1269A (4.8%) G1202R (1.0%)	
47	BBLB2	61%	ALK-N/A	G1202R (0.73%)	
48	BBACTD	89%	EML4-ALK	G1202R (89%)	
49	BBACTD	95%	HIP1-ALK	L1196M (45%)	
50	BBACTD	97%	EML4-ALK	G1202R (97%)	
VAF: 变体等位基因频率; BBACTD: 基于血液的循环肿瘤 DNA 测定; BBLB2: 基于血液的液体活检测定 #2; BBLB1: 基于血液的液体活检测定 #1。					

[1481] 结论

[1482] ctDNA分数可能受影响肿瘤DNA脱落的因素影响,包括肿瘤类型、位置、大小、阶段或血管分布,这些因素可能影响肿瘤进入血液循环的可及性(参见例如,Bettegowda等人(2014)Sci Transl Med 6:224ra24;Jahr等人(2001)Cancer Res 61:1659-1665;Ignatiadis等人(2014)Ann Oncol25:2304-2313)。这些生物因素会影响血液中肿瘤DNA的释放,从而可能影响ctDNA中激酶融合的表现和可检测性(参见例如,Grasselli等人(2017)Ann Oncol 6:1294-1301;Bando等人(2019)Br J Cancer 10:982-986)。然而,本实例中描述的结果表明,ctDNA的基因组谱分析与基于组织的测试的结果非常接近,并且大多数不一致可归因于生物和/或分析因素(例如,低ctDNA分数、时间因素、获得性抗性(AR)的演变、亚克隆突变和多个原发性肿瘤)的组合。

[1483] 实例3:ctDNA中的获得性激酶融合可能介导耐药性。

[1484] 本实例描述了对仅在ctDNA中检测到而在来自同一患者的组织活检中未检测到的激酶融合的分析。

[1485] 方法

[1486] 如实例1所述,在FFPE肿瘤组织或血液样品中进行基于杂交捕获的NGS。

[1487] 结果

[1488] 评估了来自仅在液体活检中检测到激酶融合的患者的三十二个样本(图4)。在这些病例中的6/32例(19%)中,通过比较组织和液体结果发现,多个原发性肿瘤可能是造成不一致性的潜在机制。例如,一名临床诊断为会阴肉瘤的受试者的组织测试显示存在EWSR1-ATF1融合,这是一种与透明细胞肉瘤密切相关的驱动事件,而液体测试显示出高置信度的EML4-ALK融合,其在NSCLC中最为常见。

[1489] 32个融合中有四个(13%)是在低读段计数(<10个读段)下观察到的,并且可能代表通过液体活检捕获的肿瘤内异质性。1/32个融合(3.1%)是在原发性组织样本后>2年采集的前列腺癌液体样本中的RET融合,并且可能代表时间异质性和向神经内分泌前列腺癌的演变(参见例如,VanDeusen等人(2020)Mol Cancer Res 18:1176-1188)。

[1490] 在其余21/32例病例中(66%),有证据表明,基于检测到同时发生的EGFR(n=10)或其他驱动突变(n=3),或其他同时发生的已确定的抗性机制(n=8),融合代表了假定的获得性抗性(表14)。此类获得性激酶融合已被描述为针对靶向疗法的抗性机制,这些靶向疗法包括携带EGFR驱动突变的NCSLC患者中的EGFR酪氨酸激酶抑制剂(参见例如,Xu等人(2019)Cancer Manag Res 11:6343-6351;Piotrowska等人(2018)Cancer Discov 8:1529-1539;Schrock等人(2018)J Thorac Oncol 13:1312-1323;Schrock等人(2019)J Thorac Oncol 14:255-264)。

[1491] 如表14(第1-5、7、8、10、11和13-21行)所示,在这些病例中的18/21例中,组织活检日期早于ctDNA样本采集日期(差异中位数为813天,范围为75-2,959)。其余3/21例病例在配对组织活检之前采集了液体样本(表14,第6、9和12行),并且携带激酶融合,该激酶融合与组织和液体CGP均检测到的活化驱动改变同时发生。这些融合都是在低读段计数(范围3-62)下检测到的,并且可能代表无法通过组织CGP检测到的亚克隆获得性抗性。

[1492] 如表14(第1-10行)所示,10/21例病例为NSCLC样本,其中活化EGFR突变与一系列ctDNA检测到的激酶融合同时发生,包括ALK(n=4)、FGFR3(n=3)、RET(n=2)和FGFR2(n=1)(参见例如,Schrock等人(2018)J Thorac Oncol 13:1312-1323;Leonetti等人(2019)Br J Cancer121:725-737)。重要的是,其中一些获得性融合是在接受第一代、第二代或第三代EGFR TKI治疗后检测到的(Schrock等人Receptor Tyrosine Kinase Fusions and BRAF Kinase Fusions are Rare but Actionable Resistance Mechanisms to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors.J Thorac Oncol.2018)。此外,这些融合经常与其他抗性机制同时发生。例如,两名患者携带特征明确的EGFR抗性突变T790M(伴有和不伴有C797G),它们分别与FGFR3和FGFR2融合同时发生。在治疗后样品中,一个样品额外获得了BRAF V600E突变,其与FGFR3融合同时发生。这些病例中的7/21例为KRAS野生型(WT)结直肠癌(CRC)样品。ALK、BRAF、EGFR、FGFR3、MET和RAF1融合被鉴定为针对抗EGFR疗法的可能获得性抗性,并且与其他假定的抗性改变,包括EGFR改变和RAS突变同时发生(表14,第11-13、15-17和19行)(参见例如,Clifton等人(2019)JCO Precis Oncol3;Stangl等人(2020)Mol Cancer Res 18:537-548;Zhao等人(2017)Oncotarget 8:3980-4000)。21个样本中有两个为KRAS突变的CRC样品,可能具有获得性BRAF、FGFR3和RAF1融合,这可能介导对瑞戈非尼和阿达格拉西布的抗性(表14,第14、18行)。21个样本中有两个为具有获得性RET和FGFR3融合的乳腺样品。(表

14,第20-21行)。FGFR3融合存在于激素受体阳性样本中,并与两个ESR1突变同时出现,并且可能代表对激素疗法的异质性获得性抗性(参见例如,Liu等人(2020)Cancer Research 80:5280)。RET融合与活化PIK3CA突变同时被观察到,并且可能同样赋予对PI3K靶向疗法的抗性。此外,在6例仅有ctDNA融合的病例中,激酶融合表明可能存在单独的原发性肿瘤,这凸显了ctDNA检测可提供组织检测以外的附加价值,以检测单个患者中同时存在的多个原发性肿瘤(图4)。

[1493] 总的来说,这些发现凸显了液体活检CGP在鉴定AR的潜在可靶向机制方面的临床有效性。

[1494] 表14:在ctDNA中检测到但在组织中未检测到的融合可能代表获得性抗性机制。

[1495]

案例	疾病	样本采集间隔天数	组织活检	液体活检	液体活检前的治疗和应答
1	NSCLC	75	EGFR ex19del, C797S	EGFR ex19del **EML4-ALK 融合**	吉非替尼
2	NSCLC	196	EGFR L858R	EGFR L858R **EML4-ALK 融合**	NA
3	NSCLC	775	EGFR ex19del	EGFR ex19del **EML4-ALK 融合**	NA
4	NSCLC	894	EGFR L858R	EGFR L858R **PLEKHA7-ALK 融合**	厄洛替尼（12 个月）- PR 阿法替尼（2 个月） 奥希替尼（12 个月）- PR *
5	NSCLC	454	EGFR L858R, L833V	EGFR L858R, L833V, T790M **FGFR2-CCDC6 融合**	厄洛替尼
6#	NSCLC	133	EGFR ex19del	EGFR ex19del **FGFR3-TACC3 融合**	NA
7	NSCLC	426	EGFR L858R, E709K	EGFR L858R **FGFR3-TACC3 融合**	阿法替尼 + 西妥昔单抗（10 个月）- SD *
8	NSCLC	464	EGFR ex19del, T790M	EGFR ex19del, T790M, C797G BRAF V600E **FGFR3-ADD1 融合**	奥希替尼（7 个月）- SD
9#	NSCLC	13	EGFR ex19del	EGFR ex19del **ERC1-RET 融合**	NA
10	NSCLC	686	EGFR ex19del, T790M	EGFR ex19del **NCOA4-RET 融合**	奥希替尼（8 个月）
11	CRC	850	KRAS WT	EGFR amp	FOLFOX、卡培他滨、

[1496]

				MAP2K1 I103_K104del	朗斯弗、雷莫芦单抗、贝伐单抗、帕尼单抗
				NF1 截短	
				EML4-ALK 融合	
12#	CRC	31	KRAS WT	EGFR V441G、G465E/R	NA
			MET amp	NRAS G13D, Q61K	
				KRAS G12C	
				ZC3HAV1-BRAF 融合	
13	CRC	615	KRAS WT	EGFR S492R	NA
				KRAS G12V, Q61H	
				NRAS Q61K/L	
				MAP2K1 Q58del, I111T	
				MAP2K2 F57V	
				NF1 F945fs*9	
				MKRN1-BRAF 融合	
14	CRC	1,014	KRAS G13D	KRAS G13D	FOLFOX、5FU 维持治疗、FOLFIRI、瑞戈非尼
				DENND2A-BRAF 融合	
15	CRC	2,959	KRAS WT	NRAS Q61K	NA
				TRIM24-BRAF 融合	
16	CRC	150	KRAS WT	KRAS G12A, Q61H	NA
				NRAS G12D	
				MAP2K1 E102_I103del	
				PDE7A-EGFR 融合	
17	CRC	854	KRAS WT	BRAF V600E	FOLFIRI + 贝伐单抗（4 个月） FOLFIRI + 西妥昔单抗（6 个月） FOLFOX + 贝伐单抗（11 个月） 帕博利珠单抗 + 瑞戈非尼
				EGFR V441G, S492R	
				HRAS Q61L	
				MAP2K1 K57T, E102_I103del	
				NRAS Q61K	
				FGFR3-TACC3 融合	
				GOLGA3-BRAF 融合	

[1497]

				SYN2-RAF1 融合	
18^	CRC	1,912	KRAS G12C	KRAS G12C, G13D MAP2K1 E102_I103del NRAS Q61K **AKAP9-BRAF 融合** **FGFR3-TACC3 融合** **RAF1-TRAK1 融合** **RAF1-CCDC176 融合**	阿达格拉西布 阿达格拉西布＋西妥昔单抗
19	CRC	1,236	KRAS WT	KRAS Q61H EGFR amp **MET-CAPZA2 融合**	NA
20	乳腺	1,269	ER+/PR+	ESR1 Y537N, D538G AKT1 E17K **FGFR3-TACC3 融合**	依维莫司、地诺单抗、氟维司群
21	乳腺	1,591	PIK3CA E542K	PIK3CA E542K ESR1 E380Q KRAS G12C PTEN S59*、M134I **BAIAP2L1-RET 融合**	NA

NA: 不可用; PR: 部分应答; SD: 病情稳定; amp: 扩增; WT: 野生型; ER+/PR+: 雌激素受体阳性/孕激素受体阳性; NSCLC: 非小细胞肺癌; CRC: 结直肠。

#这些患者的液体样本在组织样本之前采集，并且融合可能代表在随后的组织活检中未捕获的亚克隆抗性。所有其他患者对均首先采集融合阴性组织。

*Schrock 等人 Receptor Tyrosine Kinase Fusions and BRAF Kinase Fusions are Rare but Actionable Resistance Mechanisms to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. J Thorac Oncol. 2018.

^Awad 等人 Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibition in Cancer. New England Journal of Medicine, 2021

[1498] 结论

[1499] 仅通过液体活检发现且在组织测试中未发现的激酶融合通常与获得性抗性相关联。因此,液体活检可以准确捕获患者肿瘤随时间的动态变化,并阐明克服针对靶向疗法的抗性所面临的挑战。综上所述,这些结果支持了ctDNA谱分析对原发性肿瘤和复发性肿瘤两者的临床有效性。

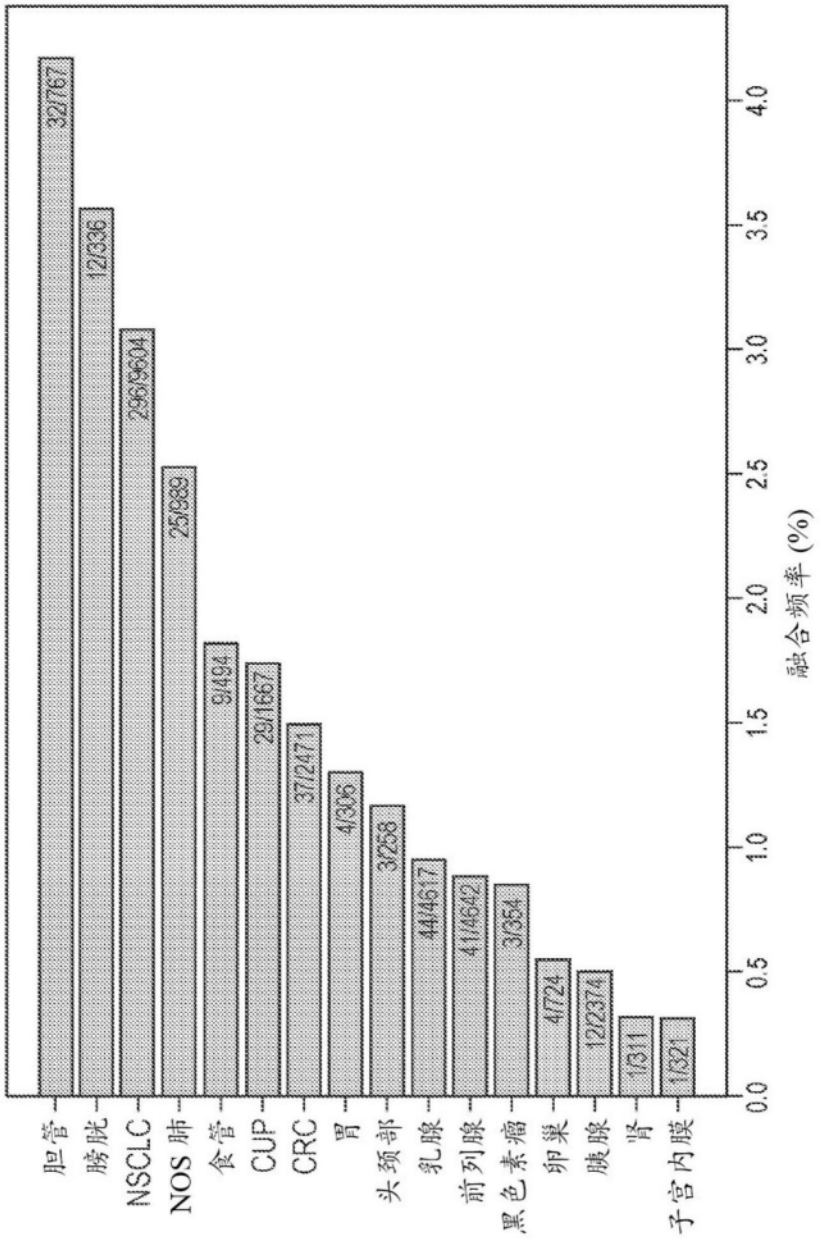

胆管
膀胱
NSCLC
NOS 肺
食管
CUP
CRC
胃
头颈部
乳腺
前列腺
黑色素瘤
卵巢
胰腺
肾
子宫内膜
32/767
12/336
29/9604
25/939
9/494
29/1667
37/2471
4/306
3/258
44/4617
41/4642
3/354
4/724
12/2374
1/311
1/321
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
融合频率 (%)

图1A

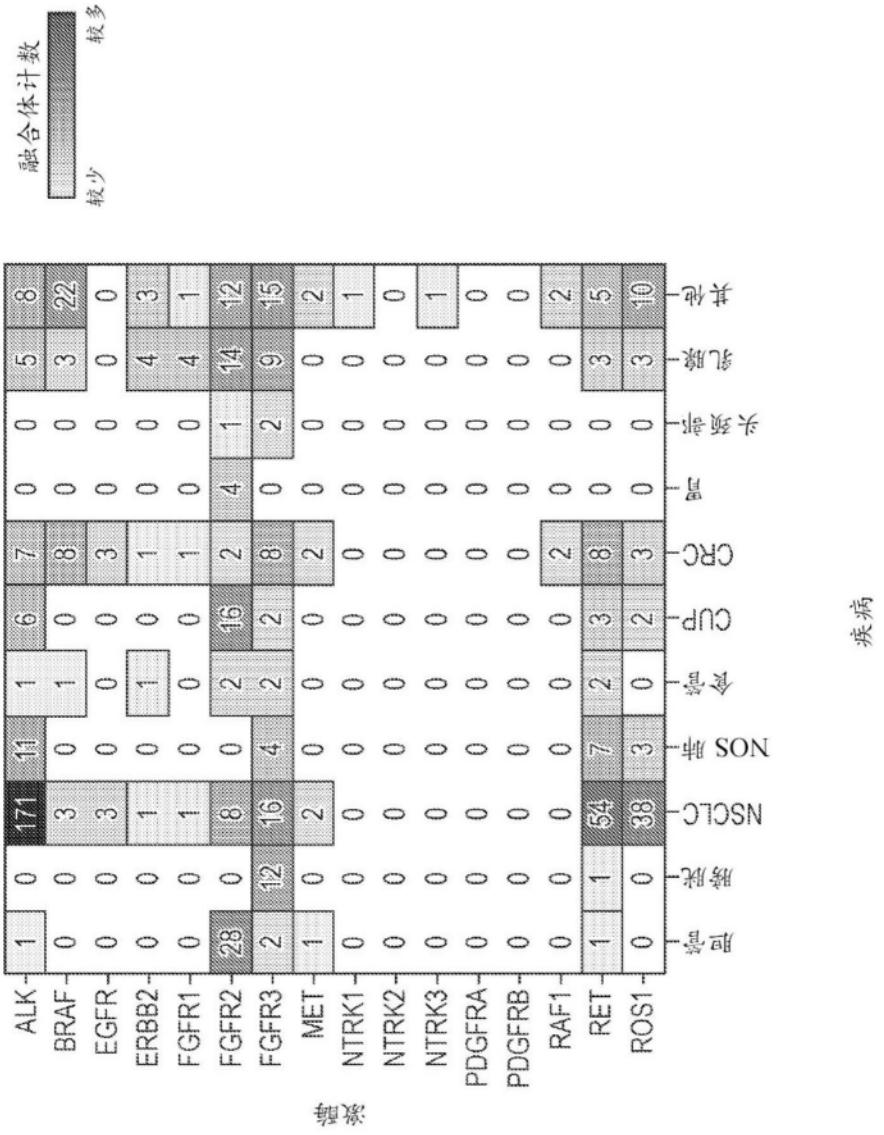

融合体计数
较少
较多
激酶
ALK
BRAF
EGFR
ERBB2
FGFR1
FGFR2
FGFR3
MET
NTRK1
NTRK2
NTRK3
PDGFRA
PDGFRB
RAF1
RET
ROS1
胆管
胰脏
NSCLC
NOS 肺
食管
CUP
CRC
胃
头颈部
乳腺
其他
疾病

图1B

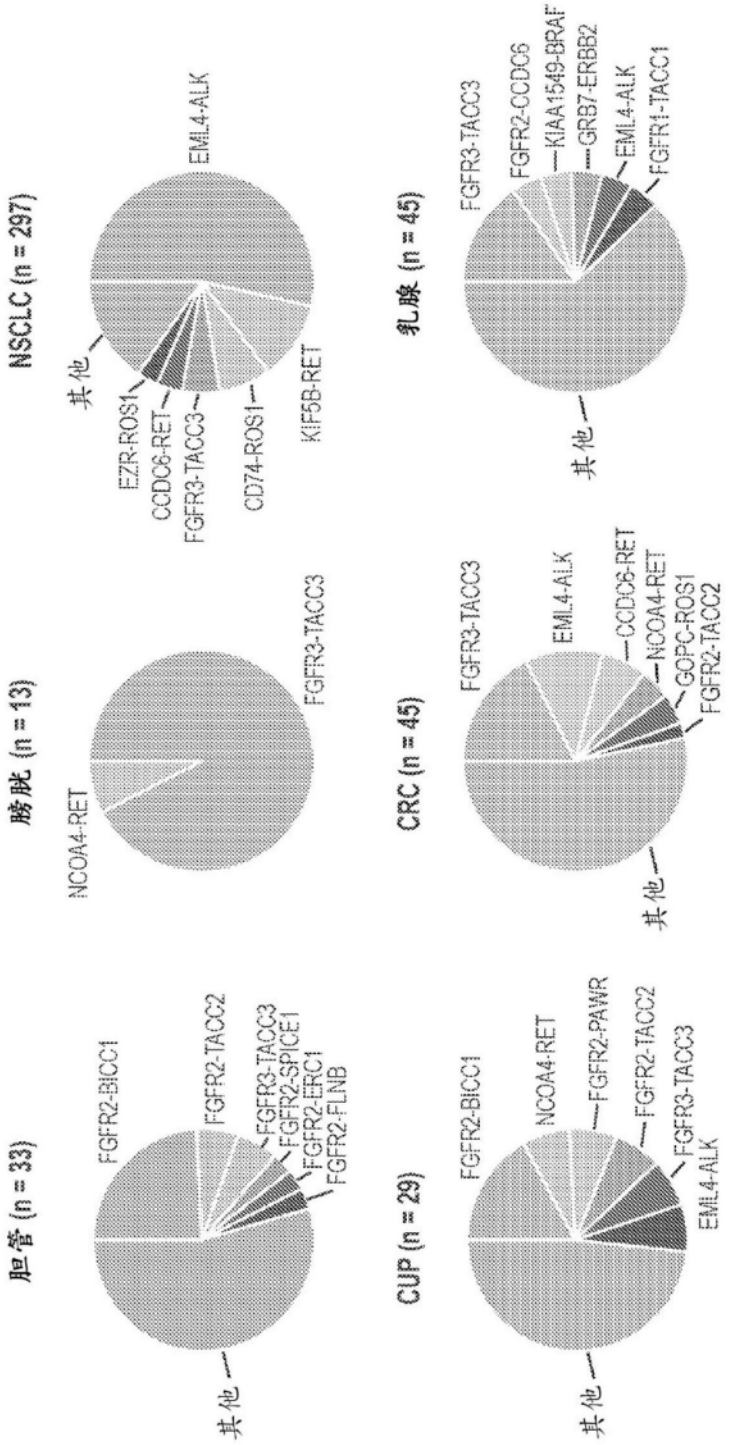

NSCLC (n = 297)
EML4-ALK
KIF5B-RET
CD74-ROS1
FGFR3-TACC3
CCDC6-RET
EZR-ROS1
其他
乳腺 (n = 45)
FGFR3-TACC3
FGFR2-CCDC6
KIAA1549-BRAF
GRB7-ERBB2
EML4-ALK
FGFR1-TACC1
其他
膀胱 (n = 13)
FGFR3-TACC3
NCOA4-RET
CRC (n = 45)
FGFR3-TACC3
EML4-ALK
CCDC6-RET
NCOA4-RET
GOPC-ROS1
FGFR2-TACC2
其他
胆管 (n = 33)
FGFR2-BICC1
FGFR2-TACC2
FGFR3-TACC3
FGFR2-SPICE1
FGFR2-ERC1
FGFR2-FLNB
其他
CUP (n = 29)
FGFR2-BICC1
NCOA4-RET
FGFR2-PAWR
FGFR2-TACC2
FGFR3-TACC3
EML4-ALK
其他

图2A

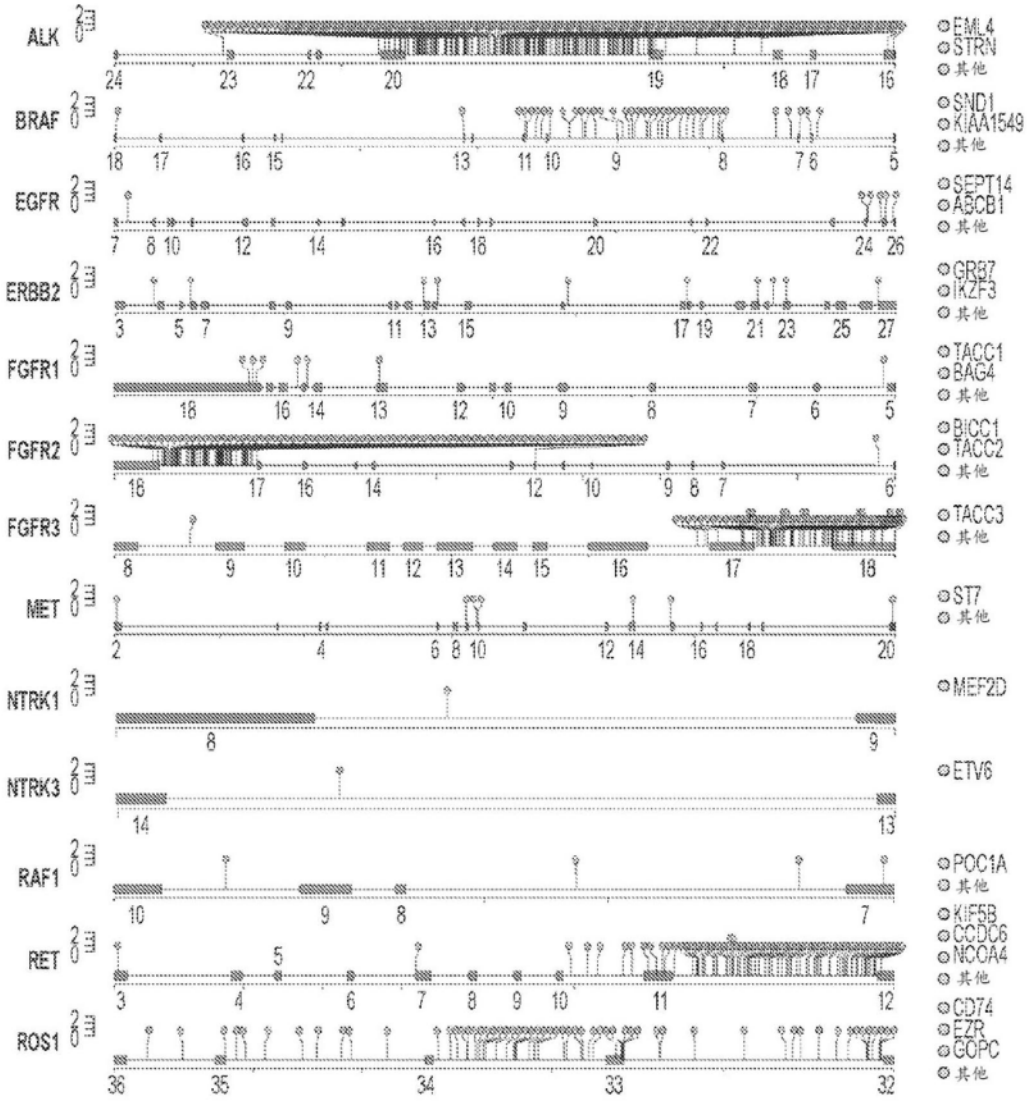

ALK
EML4
STRN
其他
BRAF
SND1
KIAA1549
其他
EGFR
SEPT14
ABCB1
其他
ERBB2
GRB7
IKZF3
其他
FGFR1
TACC1
BAG4
其他
FGFR2
BICC1
TACC2
其他
FGFR3
TACC3
其他
MET
ST7
其他
NTRK1
MEF2D
NTRK3
ETV6
RAF1
POC1A
其他
RET
KIF5B
CCDC6
NCOA4
其他
ROS1
CD74
EZR
GOPC
其他

图2B

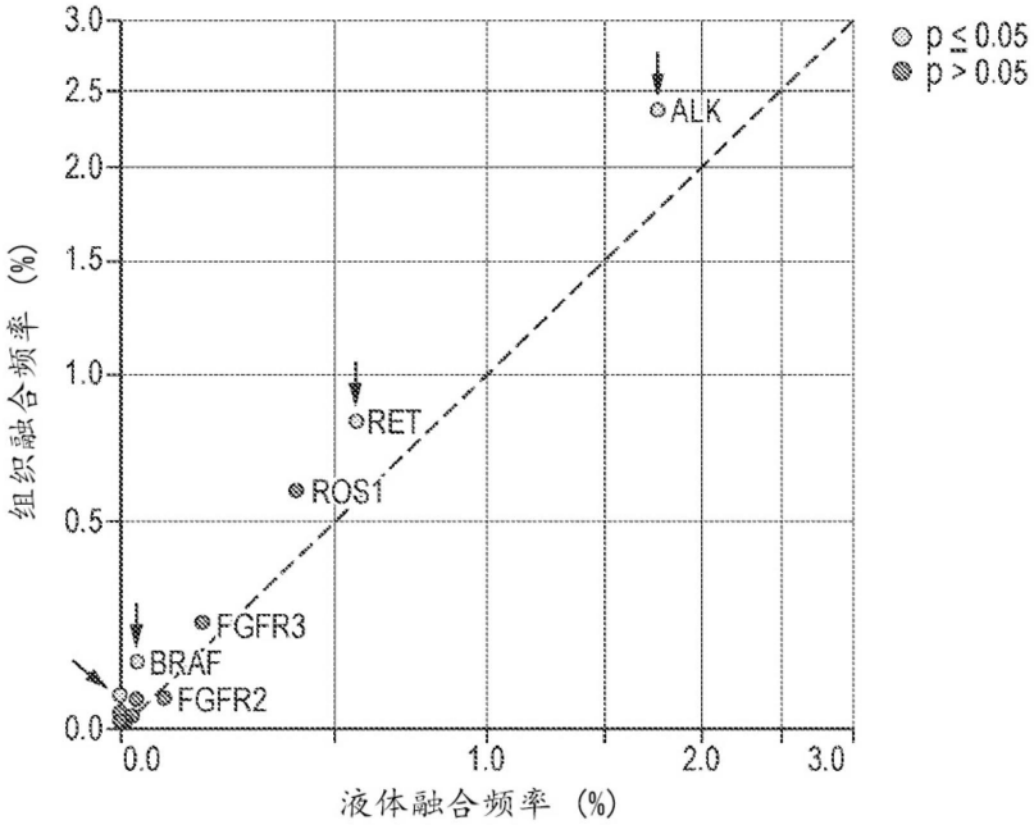

3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
组织融合频率 (%)
0.0
1.0
2.0
3.0
液体融合频率 (%)
ALK
RET
ROS1
FGFR3
BRAF
FGFR2
p ≤ 0.05
p > 0.05

图3

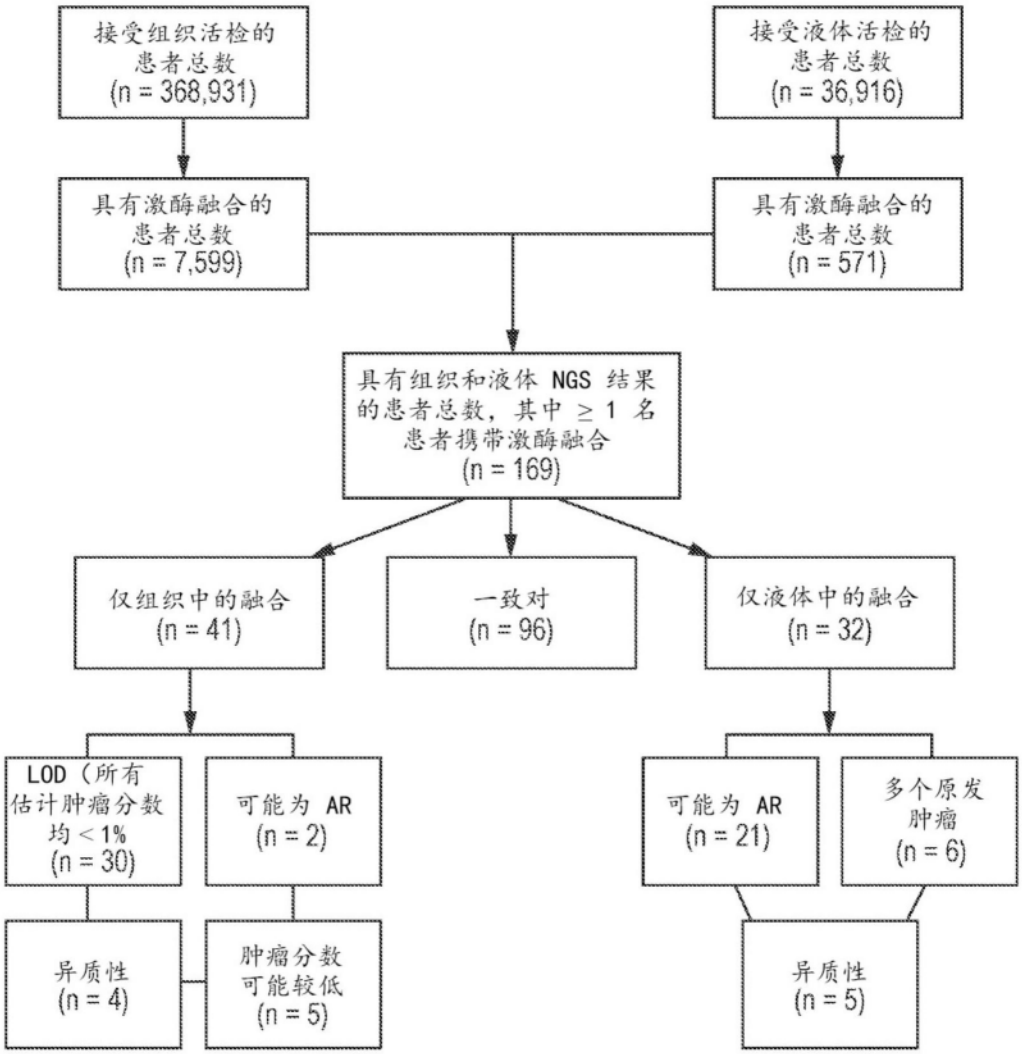

接受组织活检的患者总数 (n = 368,931)
接受液体活检的患者总数 (n = 36,916)
具有激酶融合的患者总数 (n = 7,599)
具有激酶融合的患者总数 (n = 571)
具有组织和液体 NGS 结果的患者总数，其中 ≥ 1 名患者携带激酶融合 (n = 169)
仅组织中的融合 (n = 41)
一致对 (n = 96)
仅液体中的融合 (n = 32)
LOD（所有估计肿瘤分数均 < 1% (n = 30)
可能为 AR (n = 2)
可能为 AR (n = 21)
多个原发肿瘤 (n = 6)
异质性 (n = 4)
肿瘤分数可能较低 (n = 5)
异质性 (n = 5)

图4

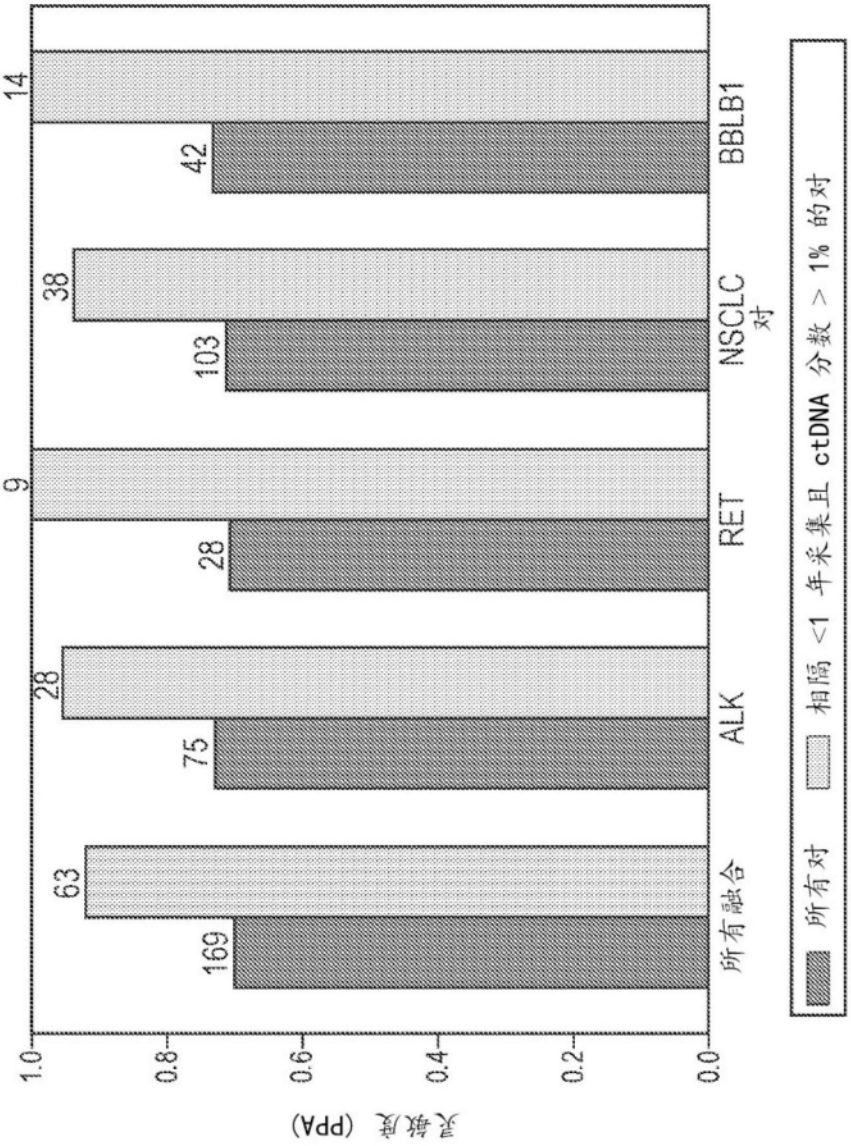

灵敏度 (PPA)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
所有融合
63
169
ALK
28
75
RET
9
28
NSCLC
对
38
103
BBLB1
14
42
所有对
相隔 <1 年采集且 ctDNA 分数 > 1% 的对

图5

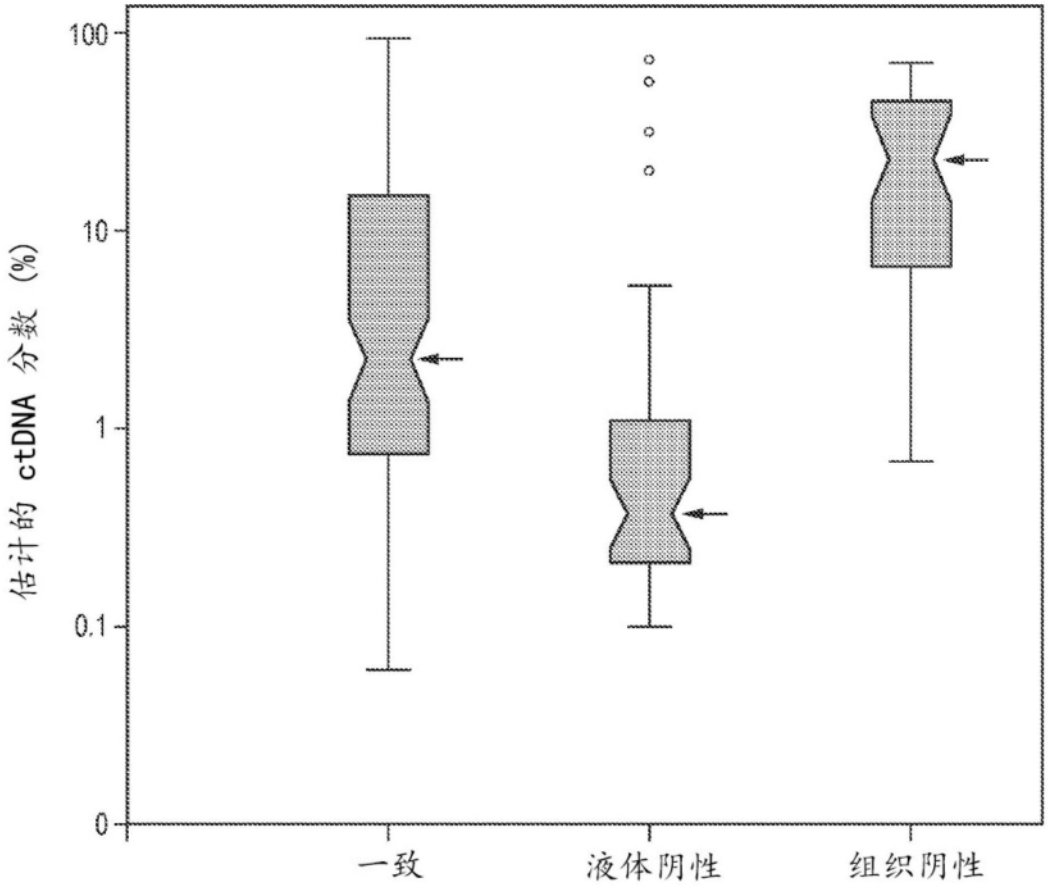


图6

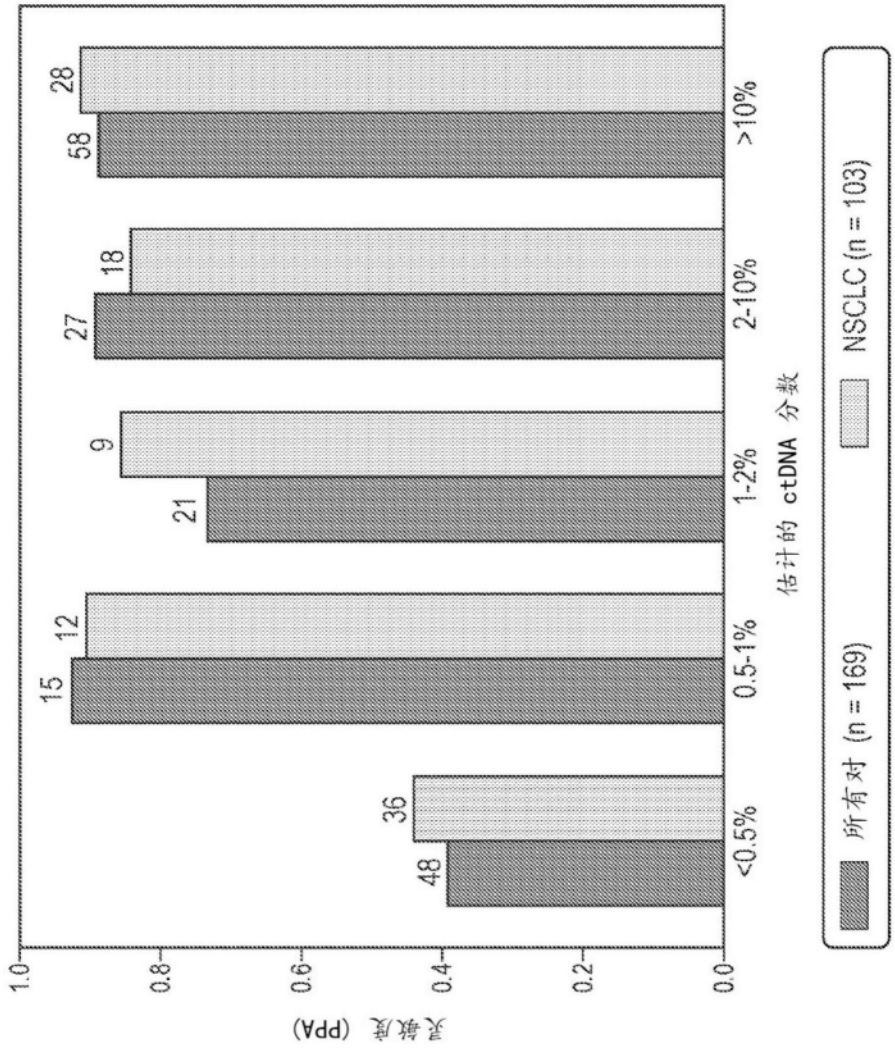

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
无转变 (PPA)
48
36
15
12
21
9
27
18
58
28
<0.5%
0.5-1%
1-2%
2-10%
>10%
估计的 ctDNA 分数
所有对 (n = 169)
NSCLC (n = 103)

图7A

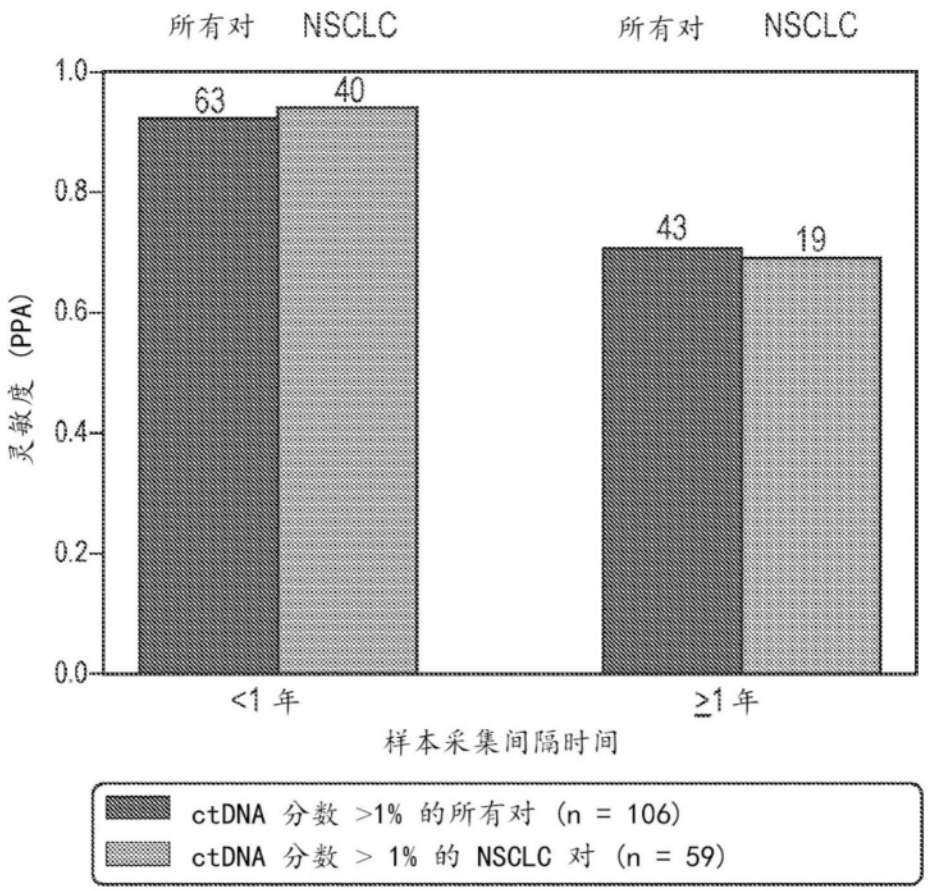

所有对
NSCLC
所有对
NSCLC
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
灵敏度 (PPA)
63
40
43
19
<1 年
≥1 年
样本采集间隔时间
ctDNA 分数 >1% 的所有对 (n = 106)
ctDNA 分数 > 1% 的 NSCLC 对 (n = 59)

图7B

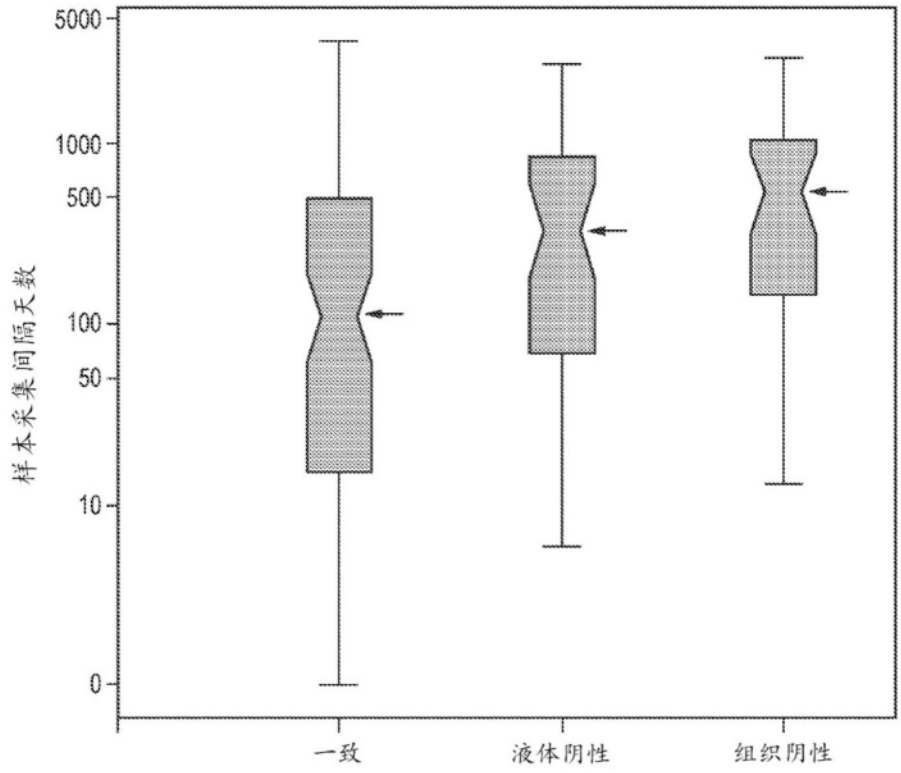


图8

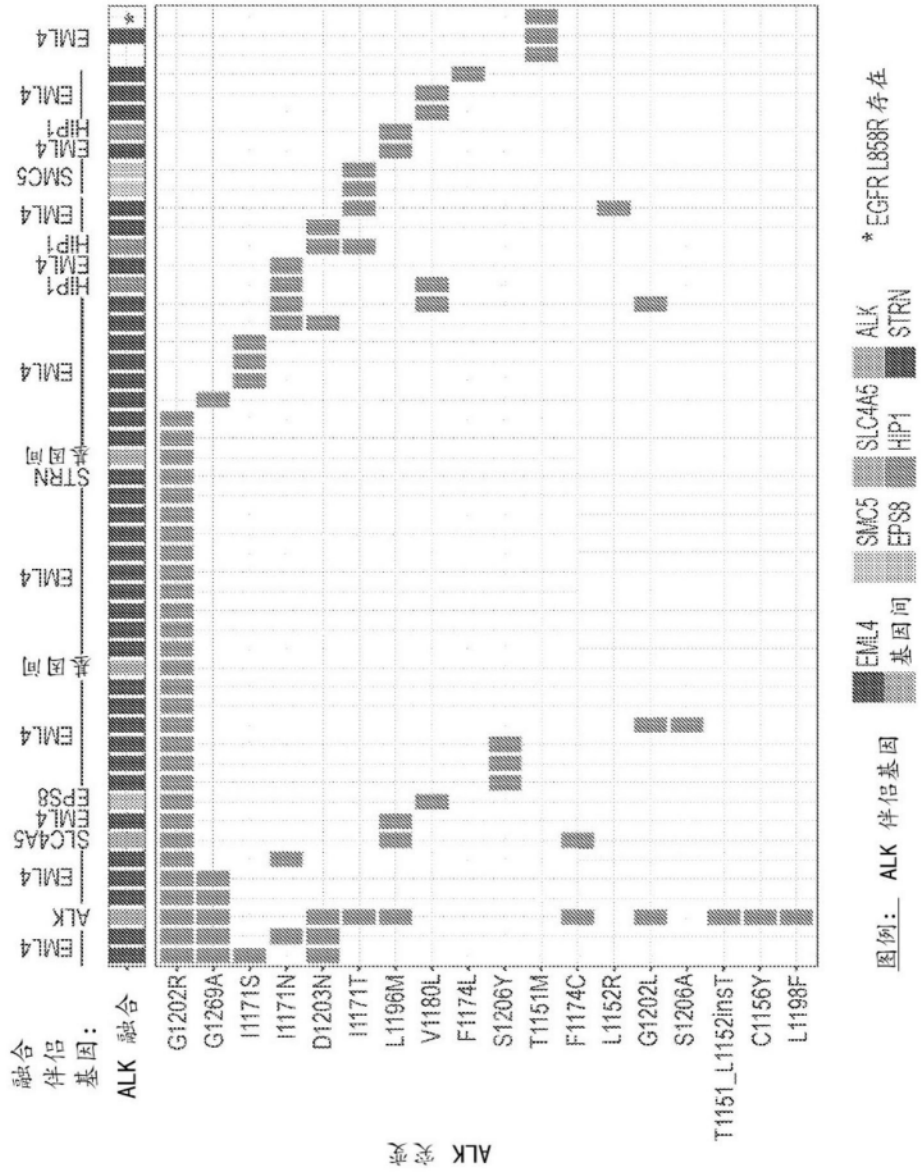

融合伴侣基因：
ALK 融合
EML4
ALK
EML4
SLC4A5
EML4
EPS8
EML4
基因间
EML4
STRN
基因间
EML4
EML4
HIP1
EML4
SMC5
EML4
HIP1
EML4
*
G1202R
G1269A
I1171S
I1171N
D1203N
I1171T
L1196M
V1180L
F1174L
S1206Y
T1151M
F1174C
L1152R
G1202L
S1206A
T1151_L1152insT
C1156Y
L1198F
ALK 突变
图例： ALK 伴侣基因
EML4
基因间
SMC5
EPS8
SLC4A5
HIP1
ALK
STRN
* EGFR L858R 存在

图9

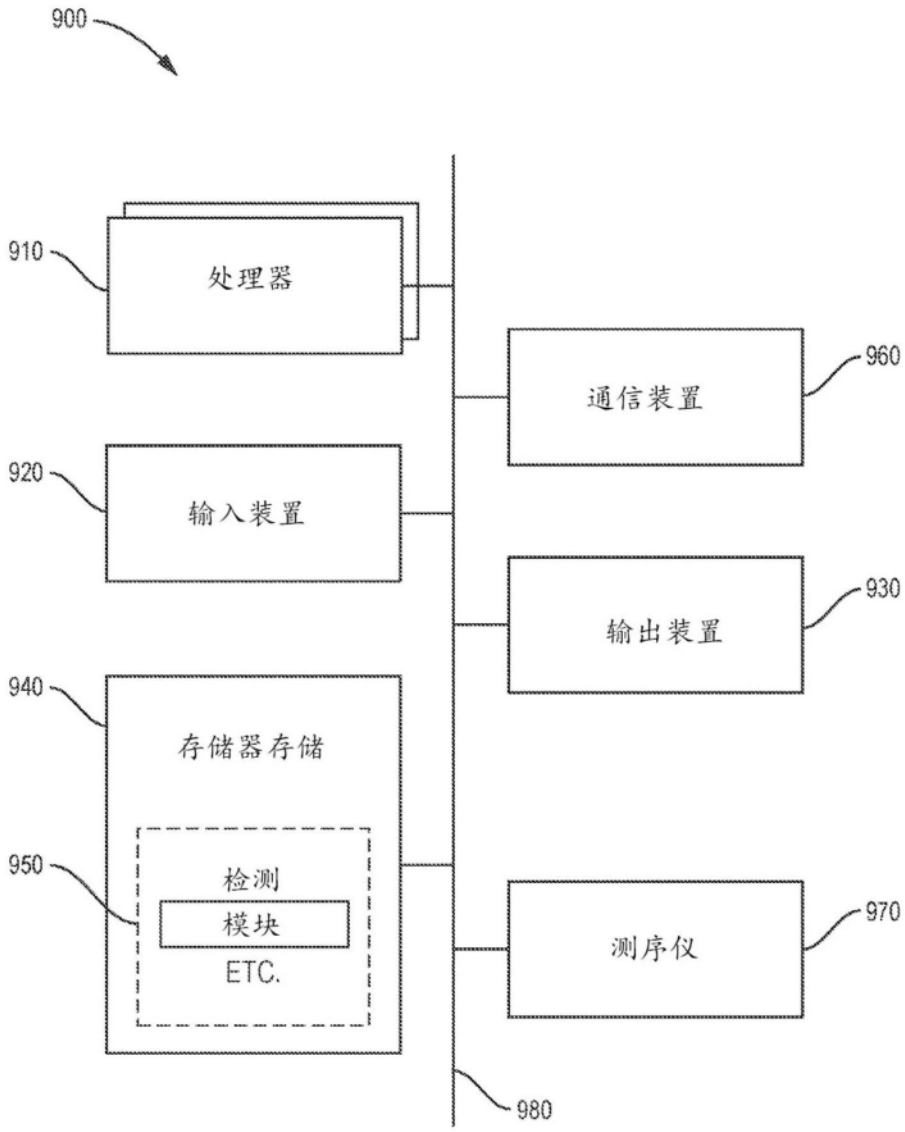

900
910
处理器
920
输入装置
940
存储器存储
950
检测
模块
ETC.
960
通信装置
930
输出装置
970
测序仪
980

图10

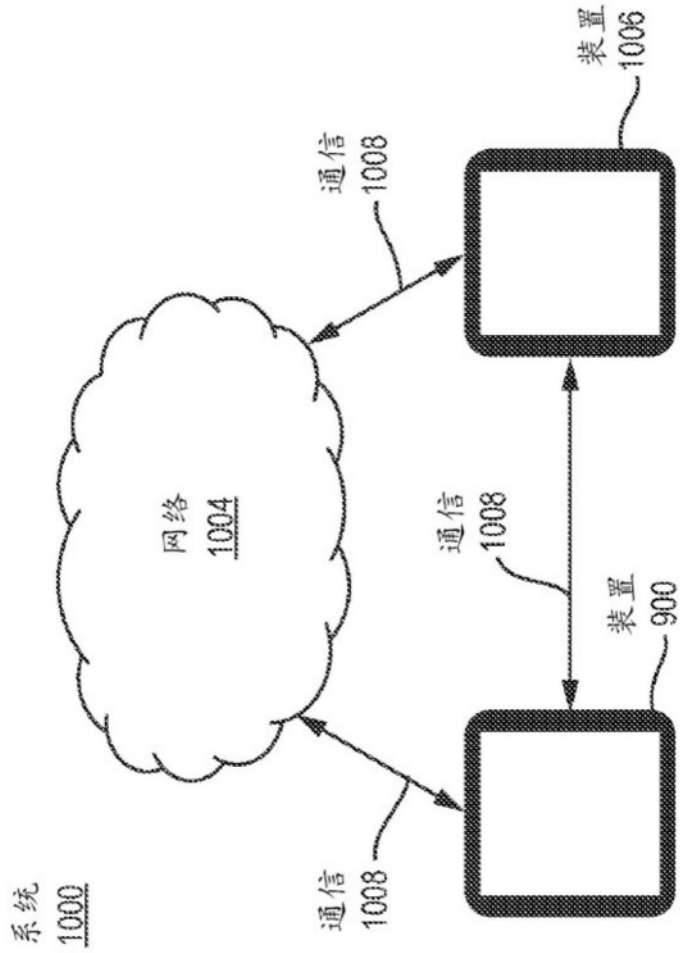


图11

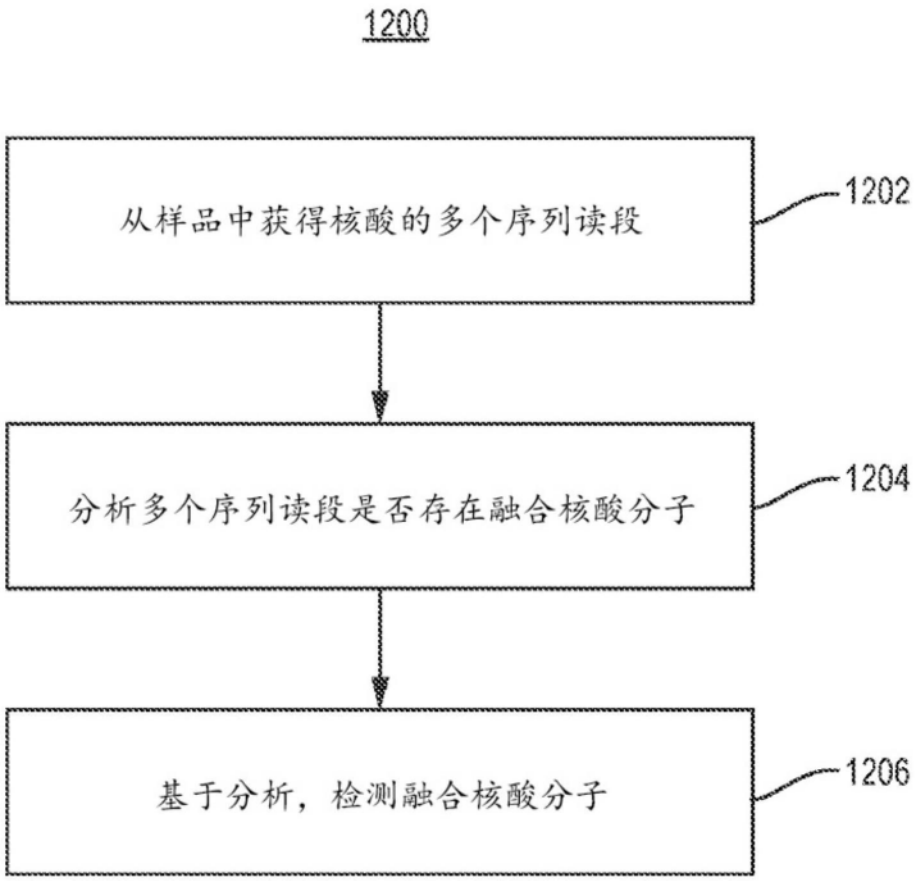

1200
从样品中获得核酸的多个序列读段
1202
分析多个序列读段是否存在融合核酸分子
1204
基于分析，检测融合核酸分子
1206

图12