



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107356741 B

(45)授权公告日 2020.04.24

(21)申请号 201710517345.8

审查员 陈伟潘

(22)申请日 2017.06.29

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107356741 A

(43)申请公布日 2017.11.17

(73)专利权人 北京市神经外科研究所

地址 100050 北京市东城区天坛西里六号

(72)发明人 江涛 李敬军 刘彦伟 王宽宇

(74)专利代理机构 北京英创嘉友知识产权代理

事务所(普通合伙) 11447

代理人 耿超 王浩然

(51) Int. Cl.

G01N 33/531(2006.01)

G01N 33/574(2006.01)

G01N 33/577(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

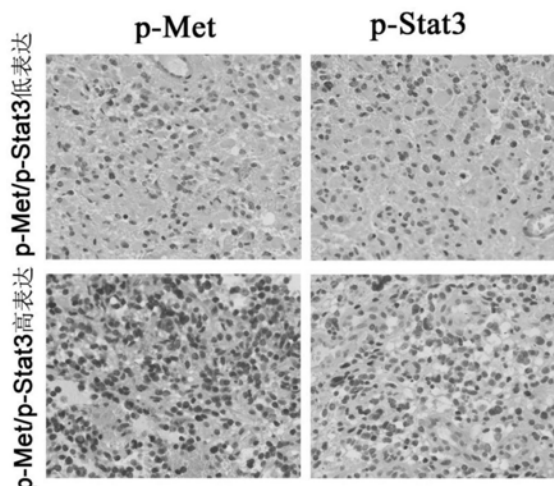
序列表6页 附图3页

(54)发明名称

检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒

(57)摘要

本公开公开了检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒;其中,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂;本公开还提供了使用试剂定量检测如上所述的生物标志物来评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒。通过本公开提供的方法和试剂盒能够快速筛选出适合使用伯瑞替尼治疗的患者,为患者的治疗提供有效指导。



1. 检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途,其中,所述生物标志物为肿瘤组织的p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂;其中,所述患者为脑胶质瘤患者。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒为通过胶体金试纸法、蛋白质免疫印迹法或免疫组化法检测所述生物标志物含量的试剂盒。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述能够定量检测所述生物标志物的试剂为抗p-Met的第一单克隆抗体和/或抗p-Stat3的第一单克隆抗体。

检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒

技术领域

[0001] 本公开涉及生物技术领域,具体地,涉及检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒。

背景技术

[0002] c-Met是重要的具有酪氨酸激酶活性的高亲和力受体。c-Met的激活可导致肿瘤细胞的扩散、增殖、迁移和侵袭以及促进肿瘤的血管生成和肿瘤的转移。临床前研究表明,伯瑞替尼是一个高效、高选择性的小分子c-Met酪氨酸激酶抑制剂。在100种酪氨酸激酶中,伯瑞替尼只对c-Met激酶具明显的抑制作用。但是不同患者对伯瑞替尼敏感性不同导致治疗效果因人而异,因此亟需筛选出对伯瑞替尼敏感性较好的患者进行治疗以取得好的治疗效果。

发明内容

[0003] 本公开的目的是提供一种伯瑞替尼高敏感患者的筛选方法,使患者得到有效治疗。

[0004] 为了实现上述目的,本公开提供一种检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途,其中,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0005] 本公开还提供了一种评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒,其中,所述试剂盒包括检测生物标志物的试剂,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0006] 本公开中所述患者为脑胶质瘤患者,在对脑胶质瘤患者的前期研究中发现,在脑胶质瘤患者中p-Met与p-Stat3表达升高的患者恶性度更高;这一类脑胶质瘤患者由于多种途径导致p-Met蛋白过度激活,而MET通路的激活可导致肿瘤细胞的扩散、增殖、迁移和侵袭以及促进肿瘤的血管生成和转移;伯瑞替尼是一种高效、高选择性的小分子c-Met酪氨酸激酶抑制剂,因此p-Met过度激活的患者对于伯瑞替尼具有较好的敏感性,通过上述生物标志物能够快速筛选出适合使用伯瑞替尼的患者。p-Met与p-Stat3分别为c-Met蛋白和Stat3蛋白磷酸化形式,在肿瘤的发展中有多种途径会激活c-Met,最常见的方式是通过HGF和c-Met结合发挥作用,HGF和c-Met结合导致受体自身磷酸化,即p-Met升高,导致肿瘤恶性进展。转录激活因子(Signal Transducer and Activator of Transcription,Stat)蛋白家族可以被不同的细胞因子受体激活,在细胞因子-受体相互作用的过程中充当载体,保持信号在细胞内传递的内在特异性;在Stat蛋白当中,Stat3与肿瘤的关系最为密切,在多种肿瘤中发现其活化,p-Stat3为其活化形式。

[0007] 本公开的其他特征和优点将在随后的具体实施方式部分予以详细说明。

附图说明

[0008] 附图是对本公开的进一步理解,并且构成说明书的一部分,与下面的具体实施方式一起用于解释本公开,但并不构成对本公开的限制。在附图中:

[0009] 图1是免疫组化法测定脑胶质瘤患者肿瘤组织中p-Met和p-Stat3的表达量图。

[0010] 图2是免疫印迹法测定脑胶质瘤患者肿瘤组织p-Met和p-Stat3的表达量电泳图。

[0011] 图3是不同药物处理肿瘤细胞时p-Met与p-Stat3的表达量电泳图。

[0012] 图4是伯瑞替尼治疗11d时的裸鼠皮下肿瘤体积。

[0013] 图5是不同药物治疗19d时的裸鼠皮下肿瘤体积。

具体实施方式

[0014] 以下对本公开的具体实施方式进行详细说明。应当理解的是,此处所描述的具体实施方式仅用于说明和解释本公开,并不用于限制本公开。

[0015] 本公开第一方面提供了一种检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途,其中,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0016] 根据本公开第一方面,所述患者为脑胶质瘤患者。在脑胶质瘤患者中p-Met与p-Stat3表达升高的患者恶性度更高,其中包括具有融合基因PTPRZ1-MET (ZM融合基因)的患者;这一类脑胶质瘤患者由于多种途径导致p-Met蛋白过度激活,而MET通路的激活可导致肿瘤细胞的扩散、增殖、迁移和侵袭以及促进肿瘤的血管生成和转移;伯瑞替尼是一种高效、高选择性的小分子c-Met酪氨酸激酶抑制剂,因此p-Met过度激活的患者对于伯瑞替尼具有较好的敏感性,同时加入生物标志物p-stat3有助于准确、快速地筛选出适合使用伯瑞替尼的患者。

[0017] 根据本公开第一方面,定量所述生物标志物的方法可以为本领域技术人员常规使用的各种定量蛋白质含量的方法;优选情况下,所述评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒可以为通过胶体金试纸法、蛋白质免疫印迹法或免疫组化法检测所述生物标志物含量的试剂盒。

[0018] 根据本公开第一方面,定量检测所述生物标志物的试剂可以为本领域技术人员常规使用的各种定量检测蛋白质含量的试剂;优选情况下,所述采用蛋白质免疫印迹或免疫组化法的试剂盒可以包括第一单克隆抗体和具有标记的第二单克隆抗体;所述第一单克隆抗体为抗p-Met的第一单克隆抗体和/或抗p-Stat3的第一单克隆抗体;所述能够定量检测所述生物标志物的试剂为抗p-Met的第一单克隆抗体和/或抗p-Stat3的第一单克隆抗体。

[0019] 本公开第二方面提供了一种评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒,其中,所述试剂盒包括检测生物标志物的试剂,所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3,所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂。

[0020] 根据本公开的第二方面,所述能够定量检测所述生物标志物的方法可以为本领域技术人员常规使用的各种定量蛋白质含量的方法,优选情况下,评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒为通过胶体金试纸法、蛋白质免疫印迹或免疫组化法检测所述生物标志物含量的试剂盒。

[0021] 根据本公开第二方面,定量检测所述生物标志物的试剂可以为本领域技术人员常

规使用的各种定量检测蛋白质含量的试剂;优选情况下,所述采用蛋白质免疫印迹或免疫组化法的试剂盒可以包括第一单克隆抗体和具有标记的第二单克隆抗体;所述第一单克隆抗体为抗p-Met的第一单克隆抗体和/或抗p-Stat3的第一单克隆抗体。

[0022] 根据本公开第二方面,所述标记可以为本领域技术人员常规使用的各种能够标记所述单克隆抗体的标记物;优选情况下,所述标记选自辣根过氧化物酶、生物素、碱性磷酸酶、荧光染料、荧光蛋白中的至少一种。

[0023] 根据本公开第二方面,所述抗p-Met的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为4033或3077的单克隆抗体,所述抗p-Stat3的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为9145的单克隆抗体;如上所述的单克隆抗体用于本试剂盒时具有更好的使用效果。

[0024] 通过上述技术方案,本公开提供的生物标志物的用途与试剂盒可以高效、快速地筛选出高伯瑞替尼敏感性的脑胶质瘤患者,为患者的治疗提供可靠地指导,可以节约患者的时间并提高治疗的有效率。

[0025] 下面通过实施例进一步说明本发明,但是本发明并不因此受到任何限制。

[0026] 本公开中所述抗p-Met的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为4033的单克隆抗体,所述抗p-Stat3的第一单克隆抗体为购自CST公司货号为9145的单克隆抗体,辣根过氧化物酶标记的第二单克隆抗体购自中杉金桥公司,其他均为商用试剂。

[0027] 实施例1

[0028] 本实施例为免疫组化法检测肿瘤组织内p-Met、p-Stat3的表达量。

[0029] 所述肿瘤组织来源于脑胶质瘤石蜡切片,首先将肿瘤组织切片脱蜡入水,PBS洗涤三次、每次15分钟;将切片置于新配制的3% H_2O_2 -PBS中,于室温下静置5分钟;PBS洗涤三次,每次5分钟;按说明书配制第一单克隆抗体,滴加适量第一单克隆抗体并完全覆盖标本,4℃条件下置于湿盒过夜;切片在室温复温30分钟,PBS洗涤4次每次5分钟;按说明书配制第二单克隆抗体,滴加适量第二单克隆抗体并完全覆盖标本,置于湿盒中1h,PBS洗涤4次每次5分钟;取蒸馏水1ml,按顺序分别滴加DAB染色液A、B、C液各一滴。滴加显色液,显色3-5分钟,显微镜下观察掌握染色程度,适时终止显色;自来水清洗切片,苏木精复染3分钟,盐酸酒精浸洗2秒。自来水冲洗10-15分钟至干净;常规脱水、透明、封固,进行镜检。具体结果见图1。

[0030] 图1中不同来源的脑胶质瘤切片的比较可以看出,不同的脑胶质瘤细胞中p-Met和p-Stat3的表达量是不同的,图中第一行肿瘤组织免疫组化染色结果为阴性,为正常表达p-Met和p-Stat3的肿瘤组织;第二行肿瘤组织免疫组化染色结果为阳性,为高表达p-Met和p-Stat3的肿瘤组织。

[0031] 实施例2

[0032] 本实施例为免疫印迹法定量p-Met、p-Stat3筛选伯瑞替尼高敏感性肿瘤。

[0033] (1) 肿瘤组织蛋白提取:取液氮中保存的脑胶质瘤组织,置于1×蛋白裂解液中,研磨,并收集在EP管中,置于冰中30分钟,使组织充分裂解,同时预先将离心机设置为4℃。30分钟后12000rpm离心15min,将上清液吸出至新的EP管中。检测蛋白质浓度,并在96孔板中每孔加入300μL考马斯亮蓝溶液,之后再加入10μL蛋白样品,每个蛋白取3个复孔,室温下置于摇床10分钟,用酶标仪检测蛋白浓度。根据结果加适量去离子水调节蛋白浓度在同一水平,加入上样缓冲液混匀,100℃水浴10分钟,立即置于冰上冷却得到肿瘤组织蛋白。

[0034] (2) 免疫印迹法检测p-Met和c-Met蛋白表达水平

[0035] 在聚丙烯酰胺预制胶上加肿瘤组织蛋白液进行电泳;100v恒压常规电泳,0.45 μ m孔径PVDF膜常规转膜(恒压100v,100min)。5%脱脂奶粉溶液(溶于1 \times 封闭-洗涤缓冲液)室温摇床封闭1h。封闭后的膜在70KD处切开,70KD以上用1:2000稀释(5%牛奶为稀释液)的c-Met或者p-Met第一单克隆抗体孵育,4 $^{\circ}$ C翻转摇床上孵育过夜。常规洗脱一抗、孵育二抗,洗脱二抗,ECL电化学发光液浸透后曝光。

[0036] 免疫印迹法检测p-Met、p-Stat3表达量的具体结果见图2,其中,泳道Normal brain tissue 1与Normal brain tissue 2是作为对照的健康脑组织,而其余泳道均为所收集的12名脑胶质瘤患者的脑组织。经图2中检测发现p-Met和p-Stat3表达量较高的脑胶质瘤患者多为ZM融合基因阳性患者。

[0037] 实施例3

[0038] 本实施例用于研究伯瑞替尼及其他药物对肿瘤细胞中Met、p-Met、Stat3、p-Stat3、Akt、p-Akt、Erk和p-Erk蛋白表达的影响。

[0039] 其中对照组为未转染的U87肿瘤细胞,记为Parental;阴性对照Vector-GFP肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将GFP基因构建入腺病毒载体(pShuttle-CMV)得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到Vector-GFP肿瘤细胞;Met肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将如SEQ ID NO.1所示的核苷酸序列构建入腺病毒载体得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到Met肿瘤细胞;ZM1-2肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将如SEQ ID NO.2所示的核苷酸序列构建入腺病毒载体得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的ZM1-2肿瘤细胞;ZM2-2肿瘤细胞通过如下步骤制备得到:将如SEQ ID NO.3所示的核苷酸序列构建入腺病毒载体得到重组载体,并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的ZM2-2肿瘤细胞。

[0040] 将上述5种肿瘤细胞于完全细胞培养基中培养48h,然后将Met肿瘤细胞、ZM1-2肿瘤细胞和ZM2-2肿瘤细胞分别分为3组,各组分别加入蒸馏水或者30 μ M的伯瑞替尼(记为“+PLB”)或者3 μ M的克唑替尼(记为“+Crizotinib”)后继续培养6h;利用免疫印迹法检测所述肿瘤细胞内Met、p-Met、Stat3、p-Stat3、Akt、p-Akt、Erk和p-Erk的蛋白含量,免疫印迹法检测各蛋白表达量的方法参见实施例2。所述免疫印迹法检测结果见图3。

[0041] 图3显示伯瑞替尼与克唑替尼均可以显著抑制p-Met与p-Stat3的表达:

[0042] Met+PLB组与Met组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制,而Met+Crizotinib组与Met组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制;

[0043] ZM1-2+PLB组与ZM1-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制,而ZM1-2+Crizotinib组与ZM1-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制;

[0044] ZM2-2+PLB组与ZM2-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制,而Met+Crizotinib组与ZM2-2组相比,p-Met的表达被完全抑制、p-Stat3的表达被完全抑制。

[0045] 可见伯瑞替尼可以显著抑制肿瘤细胞中p-met与p-stat3的表达。同时伯瑞替尼对于Akt和Erk信号通路的影响较克唑替尼来说更小,在治疗的同时不会产生更大副作用。

[0046] 实施例4

[0047] 本实施例中MET肿瘤细胞如下步骤制备:将如SEQ ID NO.1所示的核苷酸序列构建

入慢病毒载体 (pLent-RFP-Puro-CMV) 得到重组载体, 并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的MET肿瘤细胞。所述MET肿瘤细胞用于模拟各种途径导致p-met与p-stat3的表达量较高的脑胶质瘤细胞。

[0048] 本实施例中MET皮下成瘤小鼠通过如下步骤制备: 将MET肿瘤细胞复苏后用全细胞培养基进行培养; 同时设置转染了U87-慢病毒空载体的U87肿瘤细胞为对照组; 将处于对数生长期的肿瘤细胞收集离心, 计数。根据实际细胞数, 调整细胞浓度接种于裸鼠右侧腋窝皮下, 制备F0代荷瘤种鼠 (以此在体内继续传代, 记为F1, 依次类推)。根据情况可在体内传代1~2次, 选择肿瘤生长旺盛且无溃破、健康情况良好的荷瘤动物, 无菌条件下取瘤, 制备成2~3mm³小瘤块, 接种于裸鼠右侧腋窝皮下; 接种后观察肿瘤生长情况, 并挑选肿瘤体积在85.17~199.75mm³范围内的皮下成瘤裸鼠进行实验, MET组与对照组 (U87空载组) 分别挑选8只具有皮下成瘤的裸鼠施用10mg/kg伯瑞替尼 (PLB-1001), 同时挑选8只具有皮下成瘤的裸鼠注射生理盐水进行治疗 (未治疗组)。治疗11d后, 断颈处死小鼠并剖出皮下成瘤, 11d时裸鼠皮下成瘤的体积对比见图4; 皮下成瘤体积 (V) = 1/2ab², 其中a为肿瘤的长径, b为肿瘤的短径。

[0049] MET组模拟了MET蛋白表达升高, 最终p-met与p-stat3表达增高类型的脑胶质瘤, 图4显示使用伯瑞替尼治疗后MET组肿瘤生长速度明显小于MET未治疗组, 伯瑞替尼对MET组的肿瘤抑瘤率达到89.13%, 与伯瑞替尼治疗的对照组 (U87空载-PLB治疗组) 58.42%的抑瘤率比较具有显著性 (P<0.05)。该结果显示p-met与p-stat3表达显著升高类型的脑胶质瘤对于伯瑞替尼敏感性优于其他类型的肿瘤, 可以明显抑制p-met与p-stat3表达显著升高类型的脑胶质瘤的生长, 具有非常好的治疗效果。

[0050] 实施例5

[0051] 本实施例中ZM2-2肿瘤细胞如下步骤制备: 将如SEQ ID NO.3所示的核苷酸序列构建入慢病毒载体 (pLent-RFP-Puro-CMV) 得到重组载体, 并使用所述重组载体转染U87肿瘤细胞得到的ZM2-2肿瘤细胞。所述ZM2-2肿瘤细胞用于模拟实施例2中筛选得到的p-met与p-stat3的表达量较高的ZM融合基因阳性的脑胶质瘤细胞。

[0052] 本实施例中ZM2-2皮下成瘤小鼠通过如下步骤制备: 将ZM2-2肿瘤细胞复苏后用全细胞培养基进行培养; 将处于对数生长期的肿瘤细胞收集离心, 计数。根据实际细胞数, 调整细胞浓度接种于裸鼠右侧腋窝皮下, 制备F0代荷瘤种鼠 (以此在体内继续传代, 记为F1, 依次类推)。根据情况可在体内传代1~2次, 选择肿瘤生长旺盛且无溃破、健康情况良好的荷瘤动物, 无菌条件下取瘤, 制备成2~3mm³小瘤块, 接种于裸鼠右侧腋窝皮下; 接种后观察肿瘤生长情况, 并挑选肿瘤体积在85.17~199.75mm³范围内的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠进行实验, 每组各8只。

[0053] 以注射灭菌水的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠为对照组, 记为组1; 按照3mg/kg施用伯瑞替尼 (PLB-1001) 的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组2; 按照10mg/kg施用伯瑞替尼 (PLB-1001) 的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组3; 按照30mg/kg施用伯瑞替尼 (PLB-1001) 的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组4; 按照60mg/kg施用替莫唑胺的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组5; 按照50mg/kg施用克唑替尼 (Crizotinib) 的ZM2-2皮下成瘤的裸鼠记为组6。记录各组给药1d、5d、8d、12d、15d和19d的肿瘤体积, 具体结果见表1; 表1中, 与1组比较, *表示P≤0.05; 与2组比较, #表示P≤0.05, 与3组比较, Δ表示P≤0.05, 与4组比较, ☆表示P≤0.05。

[0054] 断颈处死小鼠并剖出皮下成瘤,19d时裸鼠皮下成瘤的体积对比见图5。

[0055] 表1

[0056]

组别	1d	5d	8d	12d	15d	19d
1	129.90±17.45	317.06±70.22	612.87±217.02	952.39±398.67	1100.51±670.93	1462.78±733.08
2	130.48±26.59	171.94±34.47*	205.48±65.13*	276.87±147.78*	404.34±234.34*	499.83±259.44*
3	129.57±30.03	136.80±31.18*	111.51±32.51*	92.01±26.99*	99.26±30.39*	113.31±49.97**
4	130.28±41.24	88.76±39.65**	65.60±38.13**	56.24±55.07**	58.13±66.34**	55.62±65.72**
5	131.01±29.46	211.32±86.57* ^{△△}	230.93±97.81* ^{△△}	205.00±78.50*	245.09±124.75*	242.78±128.37*
6	129.28±29.91	219.27±68.79* ^{△△}	301.66±155.04* ^{△△}	361.59±273.98* ^{△△}	466.57±369.03* ^{△△}	572.88±456.60* ^{△△}

[0057] 表1与图5显示施用不同浓度伯瑞替尼 (PLB-1001) 治疗的组2、组3、组4肿瘤生长速度明显低于施用替莫唑胺和克唑替尼的组;与对照组1相比,组2的肿瘤抑瘤率达到64.08%,组3的肿瘤抑瘤率达到91.77%,组4的肿瘤抑瘤率达到96.44%,组5的肿瘤抑瘤率达到84.02%,组6的肿瘤抑瘤率达到61.12%,所述各组与对照组之间的比较差异均具有显著性(P<0.05)。

[0058] ZM2-2肿瘤细胞模拟了p-met与p-stat3表达显著增高的脑胶质瘤细胞,该结果显示筛选p-met与p-stat3表达显著升高类型的脑胶质瘤的患者针对性的给予伯瑞替尼药物治疗可以有效抑制脑胶质瘤的生长。

[0059] 本公开提供的生物标志物p-met与p-stat3结合用于伯瑞替尼高敏感性患者的筛选时,可以高效、准确、快速地筛选出适用于伯瑞替尼进行有效治疗的脑胶质瘤患者,为患者的治疗提供可靠地指导,可以节约患者的时间并提高治疗的有效率。

[0060] 以上详细描述了本公开的优选实施方式,但是,本公开并不限于上述实施方式中的具体细节,在本公开的技术构思范围内,可以对本公开的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本公开的保护范围。

[0061] 另外需要说明的是,在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征,在不矛盾的情况下,可以通过任何合适的方式进行组合。为了避免不必要的重复,本公开对各种可能的组合方式不再另行说明。

[0062] 此外,本公开的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合,只要其不违背本公开的思想,其同样应当视为本公开所公开的内容。

[0001] SEQUENCE LISTING
 [0002] <110> 北京市神经外科研究所
 [0003] <120> 检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途
 [0004] <130> 5721BJNI
 [0005] <160> 3
 [0006] <170> PatentIn version 3.5
 [0007] <210> 1
 [0008] <211> 4173
 [0009] <212> DNA
 [0010] <213> Artificial Sequence
 [0011] <220>
 [0012] <223> This sequence is synthesized in lab.
 [0013] <400> 1
 [0014] atgaaggccc ccgctgtgct tgcacctggc atcctcgtgc tcctgtttac cttggtgcag 60
 [0015] aggagcaatg gggagtgtaa agaggcacta gcaaagtccg agatgaatgt gaatatgaag 120
 [0016] tatcagcttc ccaacttcac cgcggaaaca cccatccaga atgtcattct acatgagcat 180
 [0017] cacattttcc ttggtgccac taactacatt tatgttttaa atgaggaaga ctttcagaag 240
 [0018] gttgctgagt acaagactgg gcctgtgctg gaacaccagc attgtttccc atgtcaggac 300
 [0019] tgcagcagca aagccaattt atcaggaggt gtttgaaag ataacatcaa catggctcta 360
 [0020] gttgtcgaca cctactatga tgatcaactc attagctgtg gcagcgtcaa cagagggacc 420
 [0021] tgccagcgac atgtctttcc ccacaatcat actgctgaca tacagtcgga ggttcactgc 480
 [0022] atattctccc cacagataga agagcccagc cagtgtcctg actgtgtggt gagcgccttg 540
 [0023] ggagccaaag tcctttcatc tgtaaaggac cggttcatca acttctttgt aggcaatacc 600
 [0024] ataaattctt cttatttccc agatcatcca ttgcattcga tatcagtgag aaggctaaag 660
 [0025] gaaacgaaag atggttttat gtttttgacg gaccagtcct acattgatgt tttacctgag 720
 [0026] ttcagagatt cttaccccat taagtatgtc catgcctttg aaagcaacaa ttttatttac 780
 [0027] ttcttgacgg tccaaaggga aactctagat gctcagactt ttcacacaag aataatcagg 840
 [0028] ttctgttcca taaactctgg attgcattcc tacatggaaa tgcctctgga gtgtattctc 900
 [0029] acagaaaaga gaaaaagag atccacaaag aaggaagtgt ttaataact tcaggctgcg 960
 [0030] tatgtcagca agcctggggc ccagcttgct agacaaatag gagccagcct gaatgatgac 1020
 [0031] attcttttcg ggggtgttcg acaaagcaag ccagattctg ccgaaccaat ggatcgatct 1080
 [0032] gccatgtgtg cattccctat caaatatgtc aacgacttct tcaacaagat cgtcaacaaa 1140
 [0033] aacaatgtga gatgtctcca gcatttttac ggacceatc atgagcactg ctttaatagg 1200
 [0034] acacttctga gaaattcatc aggctgtgaa gcgcgccgtg atgaatatcg aacagagttt 1260
 [0035] accacagctt tgcagcgcgt tgacttattc atgggtcaat tcagcgaagt cctcttaaca 1320
 [0036] tctatatcca cttcattaa aggagacctc accatagcta atcttgggac atcagagggt 1380
 [0037] cgcttcatgc aggttggtgt ttctcgatca ggaccatcaa ccctcatgt gaattttctc 1440
 [0038] ctggactccc atccagtgtc tccagaagtg attgtggagc atacattaaa ccaaatggc 1500
 [0039] tacacactgg ttatcactgg gaagaagatc acgaagatcc cattgaatgg cttgggctgc 1560
 [0040] agacatttcc agtctctcag tcaatgcctc tctgccccac cttttgttca gtgtggctgg 1620
 [0041] tgccacgaca aatgtgtgcg atcggaggaa tgcctgagcg ggacatggac tcaacagatc 1680

[0042] tgtctgcctg caatctacaa ggttttccca aatagtgac cccttgaagg agggacaagg 1740
 [0043] ctgaccatat gtggctggga ctttgattt cggaggaata ataaatttga tttaaagaaa 1800
 [0044] actagagttc tccttgaaa tgagagctgc accttgactt taagtgagag cacgatgaat 1860
 [0045] acattgaaat gcacagttgg tcctgccatg aataagcatt tcaatatgic cataattatt 1920
 [0046] tcaaatggcc acgggacaac acaatacagt acattctcct atgtggatcc tgtaataaca 1980
 [0047] agtatttcgc cgaaatacgg tcctatggct ggtggcactt tacttacttt aactggaaat 2040
 [0048] tacctaaaca gtgggaattc tagacacatt tcaattggtg gaaaaacatg tactttaaaa 2100
 [0049] agtgtgtcaa acagtattct tgaatgttat accccagccc aaaccatttc aactgagttt 2160
 [0050] gctgttaa at tgaaaattga cttagccaac cgagagacaa gcatcttcag ttaccgtgaa 2220
 [0051] gatcccattg tctatgaaat tcatccaacc aaatcttita ttagtgggtg gagcacaata 2280
 [0052] acaggtgttg ggaaaaacct gaattcagtt agtgtcccga gaatggatc aaatgtgcat 2340
 [0053] gaagcaggaa ggaactttac agtggcatgt caacatcgt ctaattcaga gataatctgt 2400
 [0054] tgtaccactc ctccctgca acagctgaat ctgcaactcc ccctgaaaac caaagccttt 2460
 [0055] ttcatgttag atgggatcct ttcaaatac tttgatctca tttatgtaca taatcctgtg 2520
 [0056] tttaaagcct ttgaaaagcc agtgatgatc tcaatgggca atgaaaatgt actggaaatt 2580
 [0057] aagggaatg atattgacc tgaagcagtt aaaggtgaag tgttaaaagt tggaaataag 2640
 [0058] agctgtgaga atatacactt acattctgaa gccgttttat gcacggctcc caatgacctg 2700
 [0059] ctgaaattga acagcgagct aaatatagag tggaagcaag caatttcttc aaccgtcctt 2760
 [0060] ggaaaagtaa tagttcaacc agatcagaat ttcacaggat tgattgctgg tgttgtctca 2820
 [0061] atatcaacag cactgttatt actacttggg ttttctctgt ggctgaaaa gagaaagcaa 2880
 [0062] attaaagatc tgggcagtga attagttcgc tacgatgcaa gactacacac tctcatttg 2940
 [0063] gataggcttg taagtcccc aagtgtaac ccaactacag aaatggtttc aaatgaatct 3000
 [0064] gtagactacc gagctacttt tccagaagat cagtttctca attcatctca gaacggttca 3060
 [0065] tgccgacaag tgcagtatcc tctgacagac atgtccccca tcttaactag tggggactct 3120
 [0066] gatatacca gtccattact gcaaaatact gtccacattg acctcagtgc tctaaatcca 3180
 [0067] gagctggctc aggcagtgca gcatgtagt attgggccc gtagcctgat tgtgcatttc 3240
 [0068] aatgaagtca taggaagagg gcattttggt tgtgtatata atgggacttt gttggacaat 3300
 [0069] gatggcaaga aaattcactg tgctgtgaaa tccttgaaca gaatcactga cataggagaa 3360
 [0070] gtttcccaat ttctgaccga gggaatcacc atgaaagatt ttagtcatcc caatgtctct 3420
 [0071] tcgctcctgg gaatctgct gcgaagtga gggctctccg tgggtgtcct accatacatg 3480
 [0072] aaacatggag atcttcgaaa tttcattcga aatgagactc ataatacaac tgtaaaagat 3540
 [0073] cttattggct ttggtcttca agtagccaaa ggcatgaaat atcttgcaag caaaaagttt 3600
 [0074] gtccacagag acttggtgctc aagaaactgt atgctggatg aaaaattcac agtcaaggtt 3660
 [0075] gctgattttg gtcttgccag agacatgat gataaagaat actatagtgt acacaacaaa 3720
 [0076] acaggtgcaa agctgccagt gaagtggatg gctttgaaa gtctgcaaac tcaaaaagttt 3780
 [0077] accaccaagt cagatgtgtg gtcctttggc gtgctcctct gggagctgat gacaagagga 3840
 [0078] gccccactt atctgacgt aaacacctt gatataactg tttacttgtt gcaagggaga 3900
 [0079] agactcctac aaccegaata ctgcccagac cccttatatg aagtaatgct aaaatgctgg 3960
 [0080] caccctaaag ccgaaatgag cccatccttt tctgaaactg tgtcccggat atcagcgatc 4020
 [0081] ttctctactt tcattgggga gcactatgic catgtgaacg ctacttatgt gaacgtaaaa 4080
 [0082] tgtgtcgtc cgatccttc tctgtgttca tcagaagata acgctgatga tgaggtggac 4140
 [0083] acacgaccag cctccttctg ggagacatca tag 4173

[0084] <210> 2
 [0085] <211> 4245
 [0086] <212> DNA
 [0087] <213> Artificial Sequence
 [0088] <220>
 [0089] <223> This sequence is synthesized in lab.
 [0090] <400> 2
 [0091] atgcgaatcc taaagcgttt cctcgcttgc attcagctcc tctgtgtttg cgcctggat 60
 [0092] aaacctctca taatgaaggc ccccgctgtg cttgcacctg gcacctctgt gctcctgttt 120
 [0093] accttgggtgc agaggagcaa tggggagtgt aaagaggcac tagcaaagtc cgagatgaat 180
 [0094] gtgaatatga agtatcagct tccaacttc accgcggaaa cacccatcca gaatgtcatt 240
 [0095] ctacatgagc atcacatfff ccttgggtgcc actaactaca tttatgtttt aatgaggaa 300
 [0096] gaccttcaga aggttctga gtacaagact gggcctgtgc tggaacaccc agattgtttc 360
 [0097] ccatgtcagg actgcagcag caaagccaat ttatcaggag gtgtttggaa agataacatc 420
 [0098] aacatggctc tagttgtcga cacctactat gatgatcaac tcattagctg tggcagcgtc 480
 [0099] aacagaggga cctgccagcg acatgtcttt cccacaatc atactgctga catacagtcg 540
 [0100] gagttcact gcataatttc cccacagata gaagagcca gccagtgtcc tgactgtgtg 600
 [0101] gtgagcggcc tgggagccaa agtcctttca tctgtaaagg accggttcat caacttcttt 660
 [0102] gtaggcaata ccataaatc ttcttatttc ccagatcacc cattgcattc gatatcagtg 720
 [0103] agaaggctaa aggaaacgaa agatggtttt atgtttttga cggaccagtc ctacattgat 780
 [0104] gttttacctg agttcagaga ttcttaccac attaatgatg tccatgcctt tgaagcaac 840
 [0105] aattttatftt acttcttgac ggtccaaagg gaaactctag atgctcagac ttttcacaca 900
 [0106] agaataatca gtttctgttc cataaactct ggattgcatt cctacatgga aatgcctctg 960
 [0107] gagtgatttc tcacagaaaa gagaaaaaag agatccacaa agaaggaagt gtttaataata 1020
 [0108] cttcaggctg cgtatgtcag caagcctggg gccagcttg ctagacaaat aggagccagc 1080
 [0109] ctgaatgatg acattctttt cgggggtgtc gcacaaagca agccagattc tgccgaacca 1140
 [0110] atggatcgat ctgccatgtg tgcattccct atcaaatatg tcaacgactt cttcaacaag 1200
 [0111] atcgtaaca aaaacaatgt gagatgtctc cagcattttt acggacccaa tcatgagcac 1260
 [0112] tgctttaata ggacaattct gagaaattca tcaggctgtg aagcgcgccg tgatgaatat 1320
 [0113] cgaacagagt ttaccacagc tttgcagcgc gttgacttat tcatgggtca attcagcga 1380
 [0114] gtctcttaa catctatc caccctcatt aaaggagacc tcaccatagc taatcttggg 1440
 [0115] acatcagagg gtcgcttcat gcaggttgtg gtttctcgat caggaccatc aaccctcat 1500
 [0116] gtgaattttc tcttgactc ccatccagtg tctccagaag tgattgtgga gcatacata 1560
 [0117] aaccaaaatg gctacacact ggttatcact gggaagaaga tcacgaagat cccattgaat 1620
 [0118] ggcttgggct gcagacattt ccagtcctgc agtcaatgcc tctctgcccc accctttgtt 1680
 [0119] cagtgtggct ggtgccacga caaatgtgtg cgatcggagg aatgcctgag cgggacatgg 1740
 [0120] actcaacaga tctgtctgcc tgcaatctac aaggttttcc caaatagtc accccttgaa 1800
 [0121] ggagggacaa ggctgacat atgtggctgg gactttggat ttccggaggaa taataaattt 1860
 [0122] gatttaaaga aaactagagt tctccttggg aatgagagct gcacctgac ttttaagtga 1920
 [0123] agcacgatga atacattgaa atgcacagtt ggtcctgcca tgaataagca tttcaatatg 1980
 [0124] tccataatta tttcaaatgg ccacgggaca acacaataca gtacattctc ctatgtggat 2040
 [0125] cctgtaataa caagtatttc gccgaaatac ggtcctatgg ctggtggcac tttacttact 2100

[0126]	ttaactggaa attacctaaa cagtgggaat tctagacaca tttcaattgg tggaaaaaca	2160
[0127]	tgtactttaa aaagtgtgtc aaacagtatt cttgaatgtt ataccccagc ccaaacatt	2220
[0128]	tcaactgagt ttgctgtaa attgaaaatt gacttagcca accgagagac aagcatcttc	2280
[0129]	agttaccgtg aagatcccat tgtctatgaa attcatcaa ccaaatcttt tattagtgtg	2340
[0130]	gggagcacia taacaggtgt tgggaaaaac ctgaattcag ttagtgtccc gagaatggtc	2400
[0131]	ataaatgtgc atgaagcagg aaggaacttt acagtggcat gtcaacatcg ctctaattca	2460
[0132]	gagataatct gttgtaccac tccttcctcg caacagctga atctgcaact cccctgaaa	2520
[0133]	accaaagcct tttcatgtt agatgggac ctttccaaat actttgatct catttatgta	2580
[0134]	cataatcctg tgtttaagcc ttttggaaag ccagtgatga tctcaatggg caatgaaaat	2640
[0135]	gtactggaaa ttaaggaaa tgatattgac cctgaagcag ttaaaggtga agtgttaaaa	2700
[0136]	gttgaaata agagctgtga gaatatacac ttacattctg aagccgttt atgcacggtc	2760
[0137]	cccaatgacc tgctgaaatt gaacagcag ctaaataatag agtggaagca agcaatttct	2820
[0138]	tcaaccgtcc ttggaaaagt aatagttaa ccagatcaga atttcacagg attgattgct	2880
[0139]	ggtgtgtct caatatcaac agcactgta ttactacttg ggttttctct gtggctgaaa	2940
[0140]	aagaaaaagc aaattaaaga tctgggcagt gaattagttc gctacgatgc aagagtacac	3000
[0141]	actcctcatt tggataggt tgtaagtcc cgaagtgtaa gcccaactac agaaatggtt	3060
[0142]	tcaaatgaat ctgtagacta ccgagctact tttccagaag atcagtttcc taattcatct	3120
[0143]	cagaacggtt catgccgaca agtgcagtat cctctgacag acatgtccc catcctaact	3180
[0144]	agtggggact ctgatatac cagtccatta ctgcaaaata ctgtccacat tgacctcagt	3240
[0145]	gctctaaatc cagagctggt ccaggcagtg cagcatgtag tgattgggcc cagtagcctg	3300
[0146]	attgtgcatt tcaatgaagt cataggaaga gggcattttg gttgtgtata tcatgggact	3360
[0147]	ttgttgaca atgatggcaa gaaaattcac tgtctgtga aatcctttaa cagaatcact	3420
[0148]	gacataggag aagtttcca atttctgacc gagggaatca tcatgaaaga ttttagtcat	3480
[0149]	cccaatgtcc tctcgtcct gggaatctgc ctgcgaagtg aagggtctcc gctggtggtc	3540
[0150]	ctaccataca tgaacatgg agatcttcca aatttcattc gaaatgagac tcataatcca	3600
[0151]	actgtaaaag atcttattgg ctttggtctt caagtagcca aaggcatgaa atatcttga	3660
[0152]	agcaaaaagt ttgtccacag agacttgct gcaagaaact gtatgctgga tgaaaaattc	3720
[0153]	acagtcaagg ttgctgattt tggcttggc agagacatgt atgataaaga atactatagt	3780
[0154]	gtacacaaca aaacaggtgc aaagctgcca gtgaagtgga tggctttgga aagtctgcaa	3840
[0155]	actcaaaagt ttaccacca gtcagatgtg tggctctttg gcgtgctcct ctgggagctg	3900
[0156]	atgacaagag gagccccacc ttatctgac gtaaacacct ttgatataac tgtttacttg	3960
[0157]	ttgcaaggga gaagactcct acaaccgaa tactgccag accccttata tgaagtaatg	4020
[0158]	ctaaaatgct ggcacctaa agccgaaatg cgccatcct tttctgaact ggtgtcccgg	4080
[0159]	atatcagcga tcttctctac tttcattggg gagcactatg tccatgtgaa cgctacttat	4140
[0160]	gtgaacgtaa aatgtgtgc tccgtatcct tctctgtgt catcagaaga taacgctgat	4200
[0161]	gatgaggtgg acacacgacc agcctccttc tgggagacat catag	4245
[0162]	<210>	3
[0163]	<211>	4311
[0164]	<212>	DNA
[0165]	<213>	Artificial Sequence
[0166]	<220>	
[0167]	<223>	This sequence is synthesized in lab.

[0168] <400> 3
 [0169] atgcgaatcc taaagcgttt cctcgttgc attcagctcc tctgtgtttg ccgcctggat 60
 [0170] tgggctaata gatactacag acaacagaga aaacttgttg aagagattgg ctggctctat 120
 [0171] acagataaac ctctcataat gaaggccccc gctgtgcttg cacctggcat cctcgtgctc 180
 [0172] ctgtttacct tggcgcagag gagcaatggg gagtgtaaag aggcactagc aaagtccgag 240
 [0173] atgaatgtga atatgaagta tcagcttccc aacttcaccg cggaaacacc catccagaat 300
 [0174] gtcattctac atgagcatca ctttttctt ggtgccaacta actacattta tgttttaaat 360
 [0175] gaggaagacc ttcagaaggt tgctgagtac aagactgggc ctgtgctgga acaccagat 420
 [0176] tgtttcccat gtcaggactg cagcagcaaa gccaatatc caggaggtgt ttggaaagat 480
 [0177] aacatcaaca tggctctagt tgctgacacc tactatgatg atcaactcat tagctgtggc 540
 [0178] agcgtcaaca gagggacctg ccagegacat gtctttcccc acaatcatac tgctgacata 600
 [0179] cagtcggagg ttcactgcat attctcccca cagatagaag agcccagcca gtgtcctgac 660
 [0180] tgtgtggtga gcgccctggg agccaaagtc ctttcatctg taaaggaccg gttcatcaac 720
 [0181] ttctttgtag gcaataccat aaattcttct tatttccag atcatccatt gcattcgata 780
 [0182] tcagtggaga ggctaaagga aacgaaagat ggttttatgt ttttgacgga ccagtcctac 840
 [0183] attgatgttt tacctgagtt cagagattct taccaccata agtatgtcca tgcctttgaa 900
 [0184] agcaacaatt ttatttactt cttgacggtc caaaggaaa ctctagatgc tcagactttt 960
 [0185] cacacaagaa taatcagggt ctgttccata aactctggat tgcattccta catggaaatg 1020
 [0186] cctctggagt gtattctcac agaaaagaga aaaaagagat ccacaaagaa ggaagtgttt 1080
 [0187] aatatacttc aggtcgcgta tgctagcaag cctggggccc agcttgctag acaaatagga 1140
 [0188] gccagcctga atgatgacat tcttttcggg gtgttcgcac aaagcaagcc agattctgcc 1200
 [0189] gaaccaatgg atcgatctgc catgtgtgca ttccctatca aatatgtcaa cgacttcttc 1260
 [0190] aacaagatcg tcaacaaaa caatgtgaga tgtctccagc atttttacgg acccaatcat 1320
 [0191] gagcactgct ttaataggac acttctgaga aattcatcag gctgtgaagc gcgccgtgat 1380
 [0192] gaatatcgaa cagagtttac cacagctttg cagecgttg acttattcat gggtaattc 1440
 [0193] agcgaagtcc tcttaacatc tatatccacc ttcattaaag gagacctcac catagctaat 1500
 [0194] cttgggacat cagagggtcg cttcatgcag gttgtggttt ctgatcagg accatcaacc 1560
 [0195] cctcatgtga attttctct ggactcccat ccagtgtctc cagaagtgat tgtggagcat 1620
 [0196] acattaaacc aaaatggcta cactctggtt atcactggga agaagatcac gaagatccca 1680
 [0197] ttgaatggct tggcgtcag acatttccag tctgcagtc aatgcctctc tgccccacc 1740
 [0198] tttgtcagt gtggctggtg ccacgacaaa tgtgtgcgat cggaggaatg cctgagcggg 1800
 [0199] acatggactc aacagatctg tctgctgca atctacaagg ttttcccaa tagtgcacc 1860
 [0200] cttgaaggag ggacaaggct gaccatatgt ggctgggact ttggatttcg gaggaataat 1920
 [0201] aaatttgatt taaagaaaac tagagttctc cttggaaatg agagctgcac cttgacttta 1980
 [0202] agtgagagca cgatgaatac attgaaatgc acagttggtc ctgccatgaa taagcatttc 2040
 [0203] aatatgtcca taattattc aaatggccac gggacaacac aatacagtac attctctat 2100
 [0204] gtggatctg taataacaag tatttcgccg aaatacggtc ctatggctgg tggcacttta 2160
 [0205] cttactttaa ctggaatta cctaaacagt ggaattcta gacacattc aattggtgga 2220
 [0206] aaaacatgta ctttaaaaag tgtgtcaaac agtattcttg aatgttatac cccagcccaa 2280
 [0207] accatttcaa ctgagtttgc tgtaaatg aaaattgact tagccaaccg agagacaagc 2340
 [0208] atcttcagtt accgtgaaga tccattgtc tatgaaatc atccaacaa atcttttatt 2400
 [0209] agtgggtgga gcacaataac aggtgttggg aaaaacctga attcagttag tgtcccgaga 2460

[0210] atggtcataa atgtgcatga agcaggaagg aactttacag tggcatgtca acatcgctct 2520
[0211] aattcagaga taatctgttg taccactcct tccctgcaac agctgaatct gcaactcccc 2580
[0212] ctgaaaacca aagccttttt catgttagat gggatccttt ccaataactt tgatctcatt 2640
[0213] tatgtacata atcctgtgtt taagcctttt gaaaagccag tgatgatctc aatgggcaat 2700
[0214] gaaaatgtac tggaaattaa gggaaatgat attgaccctg aagcagttaa aggtgaagtg 2760
[0215] ttaaaaagttg gaaataagag ctgtgagaat atacacttac attctgaagc cgttttatgc 2820
[0216] acggccccca atgacctgct gaaattgaac agcgagctaa atatagagtg gaagcaagca 2880
[0217] atttcttcaa ccgtccttgg aaaagtaata gttcaaccag atcagaatth cacaggattg 2940
[0218] attgctggtg ttgtctcaat atcaacagca ctgttattac tacttgggtt tttcctgtgg 3000
[0219] ctgaaaaaga gaaagcaaat taaagatctg ggcagtgaat tagttcgcta cgatgcaaga 3060
[0220] gtacacactc ctcatcttga taggcttcta agtgcccga ggtgaagccc aactacagaa 3120
[0221] atggtttcaa atgaatctgt agactaccga gctacttttc cagaagatca gtttcctaata 3180
[0222] tcatctcaga acggttcctg ccgacaagtg cagtatcctc tgacagacat gtcccccatc 3240
[0223] ctaactagtg gggactctga tataatccagt ccattactgc aaaataactgt ccacattgac 3300
[0224] ctcatgtctc taaatccaga gctggtccag gcagtgcagc atgtagtgat tgggcccagt 3360
[0225] agctgattg tgcatttcaa tgaagtcata ggaagaggc attttggtt tgtatatcat 3420
[0226] gggactttgt tggacaatga tggcaagaaa attcactgtg ctgtgaaatc cttgaacaga 3480
[0227] atcactgaca taggagaagt ttcccaatth ctgaccgagg gaatcatcat gaaagattth 3540
[0228] agtcatccca atgtcctctc gctcctggga atctgcctgc gaagtgaagg gtctccgctg 3600
[0229] gtggctctac catacatgaa acatggagat ctctgaaatt tcattcgaaa tgagactcat 3660
[0230] aatccaactg taaaagatct tattggctth ggtcttcaag tagccaaagg catgaaatat 3720
[0231] cttgcaagca aaaagttgt ccacagagac ttggctgcaa gaaactgtat gctggatgaa 3780
[0232] aaattcacag tcaaggttgc tgattttgt cttgccagag acatgtatga taaagaatac 3840
[0233] tatagtgtac acaacaaaac aggtgcaaag ctgccagtga agtggatggc tttggaaagt 3900
[0234] ctgcaaacctc aaaagtttac caccaagtca gatgtgtgtt cctttggcgt gctcctctgg 3960
[0235] gagctgatga caagaggagc cccaccttat cctgacgtaa acaccttga tataactgtt 4020
[0236] tacttgttgc aagggagaag actcctacaa cccgaatact gccagacc cttatatgaa 4080
[0237] gtaatgctaa aatgctggca ccctaaagcc gaaatgcgc catccttttc tgaactgggt 4140
[0238] tcccggatat cagegatctt ctctacttctc attggggagc actatgtcca tgtgaacget 4200
[0239] acttatgtga acgtaaaatg tctcgtccg tctcctctc tgttgcctc agaagataac 4260
[0240] gctgatgatg aggtggacac acgaccagcc tcttcttggg agacatcata g 4311

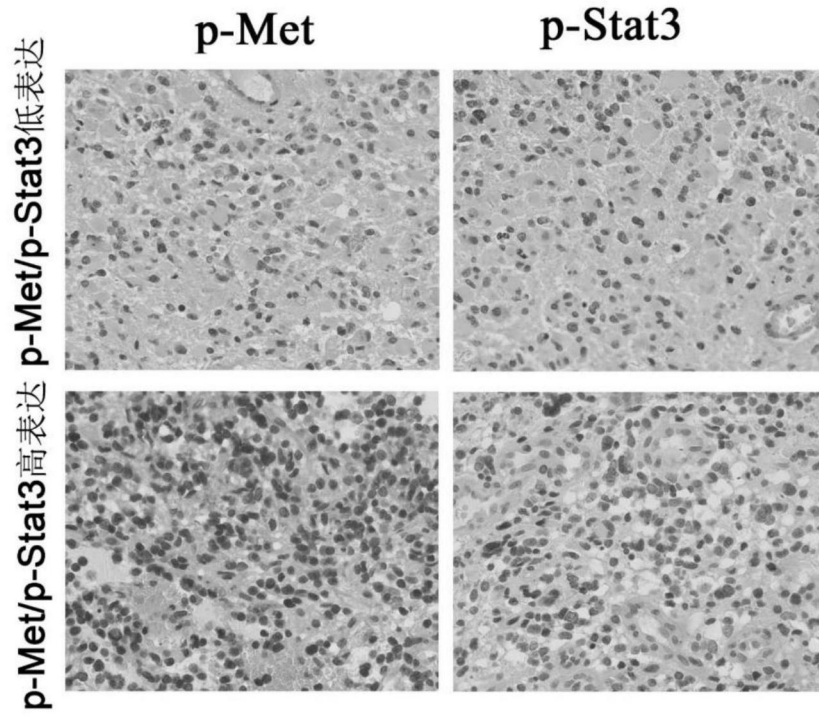


图1

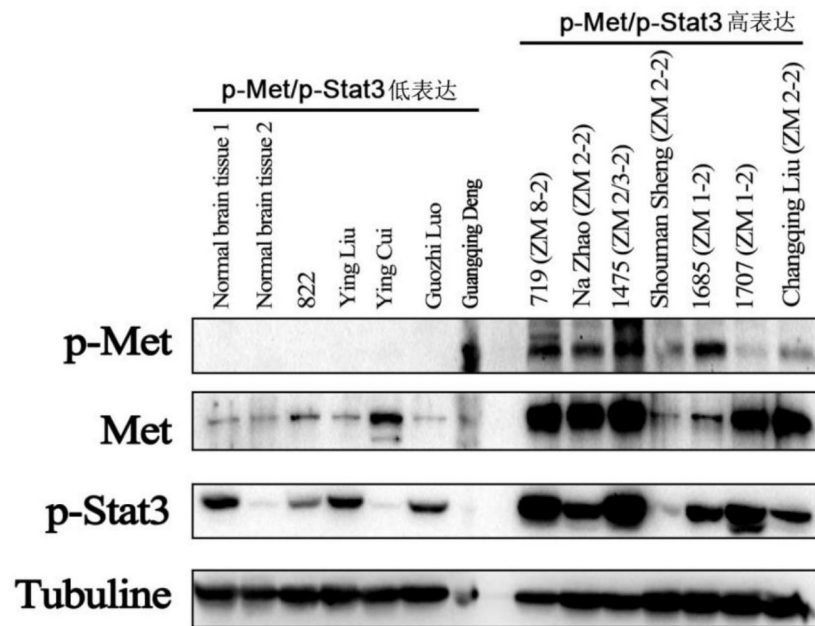


图2

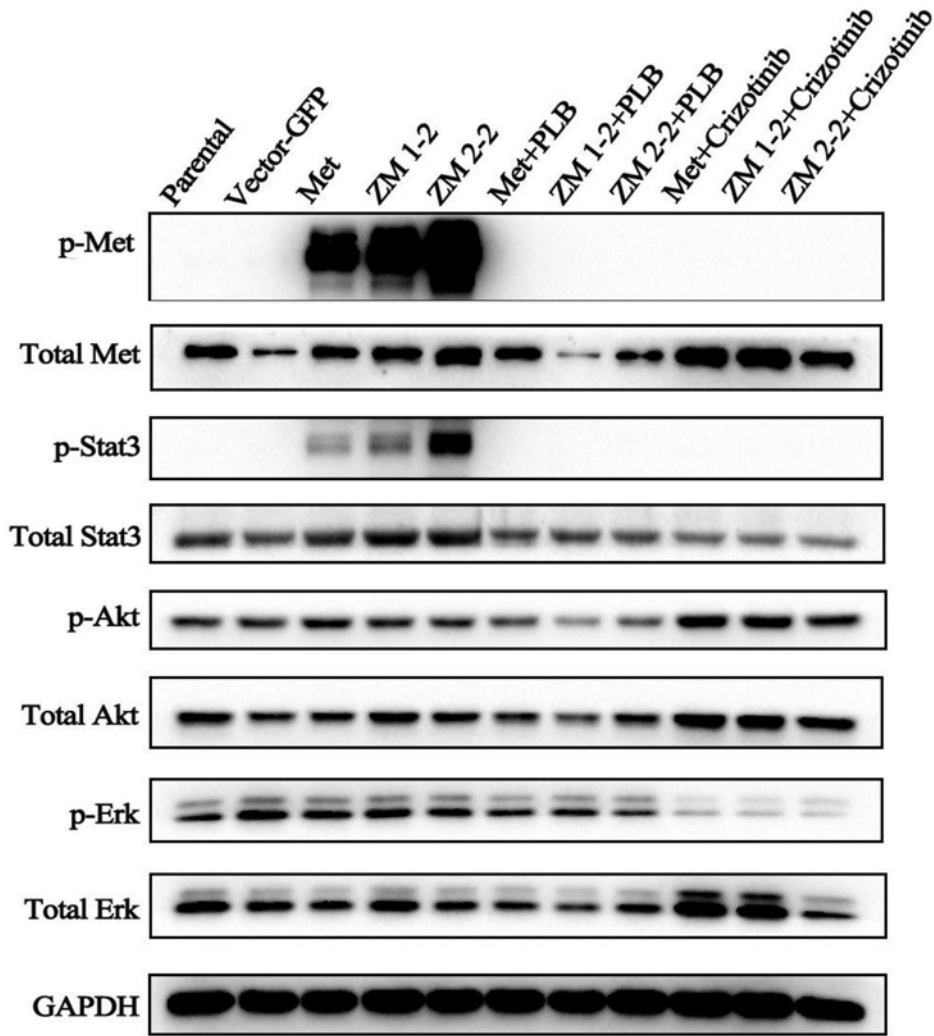


图3

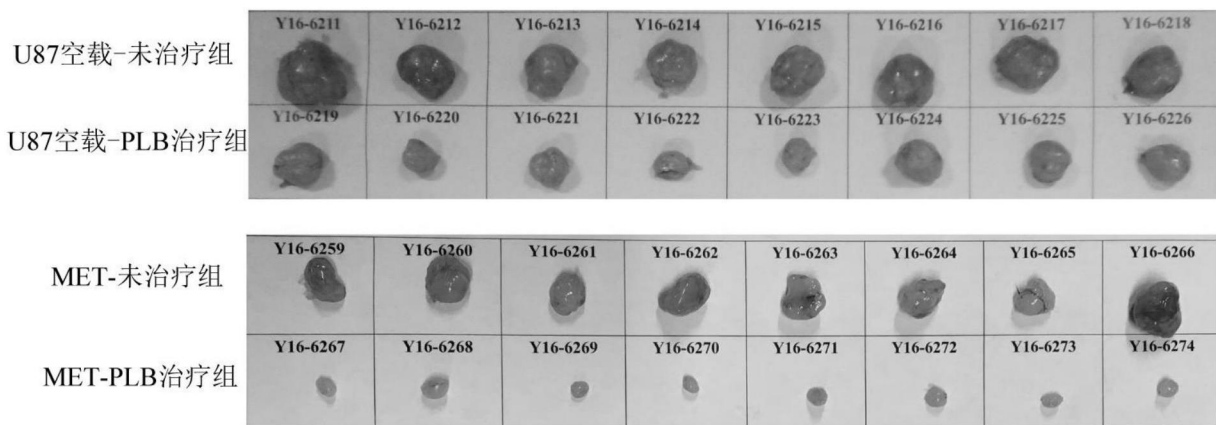


图4















































组别	动物号							
	Y16-6307	Y16-6308	Y16-6309	Y16-6310	Y16-6311	Y16-6312	Y16-6313	Y16-6314
1								
2								
3								
4								
5								
6								

图5

专利名称(译)	检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒		
公开(公告)号	CN107356741B	公开(公告)日	2020-04-24
申请号	CN2017110517345.8	申请日	2017-06-29
[标]申请(专利权)人(译)	北京市神经外科研究所		
申请(专利权)人(译)	北京市神经外科研究所		
当前申请(专利权)人(译)	北京市神经外科研究所		
[标]发明人	江涛 李敬军 刘彦伟 王宽宇		
发明人	江涛 李敬军 刘彦伟 王宽宇		
IPC分类号	G01N33/531 G01N33/574 G01N33/577		
CPC分类号	G01N33/531 G01N33/57484 G01N33/577		
代理人(译)	耿超 王浩然		
其他公开文献	CN107356741A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本公开公开了检测生物标志物的试剂在制备评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒中的用途及其试剂盒；其中，所述生物标志物为p-Met和/或p-Stat3，所述检测生物标志物的试剂为能够定量检测所述生物标志物的试剂；本公开还提供了使用试剂定量检测如上所述的生物标志物来评估患者对伯瑞替尼敏感性的试剂盒。通过本公开提供的方法和试剂盒能够快速筛选出适合使用伯瑞替尼治疗的患者，为患者的治疗提供有效指导。

