



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019017851-1 A2



(22) Data do Depósito: 28/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 14/04/2020

(54) **Título:** MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, MÉTODO PARA IDENTIFICAR UM INDIVÍDUO QUE TEM UM CÂNCER COMO UM CANDIDATO PARA O TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, MÉTODO PARA IDENTIFICAR UMA CÉLULA CANCEROSA COMO SENSÍVEL AO TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO COMO UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO E USO DO ANTAGONISTA DE SMARCA2 NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/70; A61K 31/7088; A61K 38/00; C07H 21/02; C07H 21/04; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 07/08/2017 US 62/542,241; 28/02/2017 US 62/464,811.

(71) **Depositante(es):** EPIZYME, INC..

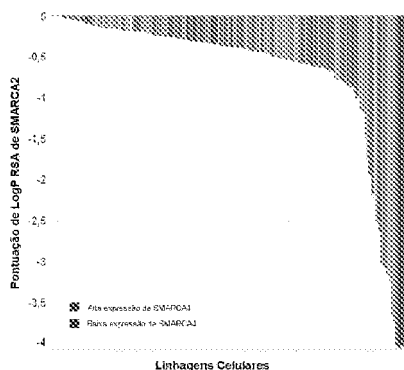
(72) **Inventor(es):** ALEXANDRA ROSE GRASSIAN; ALLISON DREW.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018020124 de 28/02/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/160636 de 07/09/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 27/08/2019

(57) **Resumo:** A presente revelação fornece modalidades de tratamento, por exemplo, estratégias, métodos de tratamento, métodos de estratificação de paciente, combinações, e composições que são úteis para o tratamento de distúrbios, por exemplo, distúrbios proliferativos, tais como certos cânceres. Alguns aspectos desta revelação fornecem modalidades, métodos, estratégias, composições, combinações e formas de dosagem de tratamento para o tratamento de distúrbios de proliferação de células, por exemplo, cânceres com atividade ou função diminuída, ou perda da função, de SMARCA4 com um antagonista de SMARCA2.



MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, MÉTODO PARA IDENTIFICAR UM INDIVÍDUO QUE TEM UM CÂNCER COMO UM CANDIDATO PARA O TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, MÉTODO PARA IDENTIFICAR UMA CÉLULA CANCEROSA COMO SENSÍVEL AO TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO COMO UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO E USO DO ANTAGONISTA DE SMARCA2 NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício e a prioridade dos pedidos provisórios nºs U.S. 62/464.811, depositado em 28 de fevereiro de 2017, e 62.542.241, depositado em 7 de agosto de 2017, cujo conteúdo está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade.

CAMPO DA REVELAÇÃO

[002] Esta revelação se refere à modulação (por exemplo, inibição) de SMARCA2 para tratamento de câncer.

SUMÁRIO

[003] A presente revelação fornece modalidades de tratamento, por exemplo, estratégias, métodos de tratamento, métodos de estratificação de paciente, combinações e composições que são úteis para o tratamento de distúrbios, por exemplo, distúrbios proliferativos, tais como determinados cânceres. Alguns aspectos desta revelação fornecem modalidades de tratamento, métodos, estratégias, composições, combinações e formas de dosagem para o tratamento de distúrbios de proliferação de células, por exemplo, cânceres, associados a

um certo biomarcador, ou métodos de estratificação de paciente com base na detecção de um biomarcador.

[004] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos que compreendem modular (por exemplo, inibir) uma atividade de SMARCA2 em uma célula que exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 (por exemplo, uma perda de função de SMARCA4).

[005] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo que compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de SMARCA2 ao sujeito ou a uma célula do sujeito. Em algumas modalidades, o sujeito ou a célula do sujeito exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[006] Alguns aspectos da revelação se referem a um antagonista de SMARCA2 para uso no tratamento de câncer em uma célula ou sujeito, sendo que a célula ou sujeito exibe atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[007] Alguns aspectos da revelação se referem a um antagonista de SMARCA2 para uso como um medicamento para o tratamento de câncer em uma célula ou sujeito, sendo que a célula ou sujeito exibe atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[008] Alguns aspectos da revelação se referem ao uso de um antagonista de SMARCA2 na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer em uma célula ou sujeito, sendo que a célula ou sujeito exibe atividade ou

função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[009] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para inibir uma atividade de SMARCA2 que compreendem colocar uma enzima SMARCA2 em contato com um antagonista de SMARCA2. Em algumas modalidades, a enzima SMARCA2 está dentro de uma célula, por exemplo, uma célula cancerígena, e o método compreende colocar a célula em contato com o inibidor de SMARCA2, sendo que a célula compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[010] Alguns aspectos desta revelação fornecem um antagonista de SMARCA2 para uso na inibição de uma atividade de SMARCA2, sendo que o antagonista de SMARCA2 é colocado em contato com uma enzima SMARCA2. Em algumas modalidades, a enzima SMARCA2 está dentro de uma célula, por exemplo, uma célula cancerígena, sendo que a célula compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[011] Alguns aspectos desta revelação fornecem um antagonista de SMARCA2 para uso como um medicamento para inibir uma atividade de SMARCA2, sendo que o medicamento é colocado em contato com uma enzima SMARCA2. Em algumas modalidades, a enzima SMARCA2 está dentro de uma célula, por exemplo, uma célula cancerígena, sendo que a célula compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[012] Alguns aspectos desta revelação fornecem o uso de um antagonista de SMARCA2 na fabricação de um medicamento para inibir uma atividade de SMARCA2, sendo que o medicamento deve ser colocado em contato com uma enzima SMARCA2. Em algumas modalidades, a enzima SMARCA2 está dentro de uma célula, por exemplo, uma célula cancerígena, sendo que

a célula compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[013] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo que compreendem administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de SMARCA2, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[014] Alguns aspectos desta revelação fornecem um antagonista de SMARCA2 para uso no tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[015] Alguns aspectos desta revelação fornecem um antagonista de SMARCA2 para uso como um medicamento para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[016] Alguns aspectos desta revelação fornecem o uso de um antagonista de SMARCA2 na fabricação de um medicamento para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[017] Em algumas modalidades, o biomarcador é uma atividade ou função diminuída de SMARCA4. Em certas modalidades, o biomarcador é perda de função de SMARCA4.

[018] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para identificar um sujeito sensível ao tratamento com um antagonista de SMARCA2 que compreendem detectar uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um

nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4 no sujeito e administrar o antagonista de SMARCA2 ao sujeito, sendo que o sujeito tem um câncer, e sendo que um melhoramento em um sinal ou sintoma do câncer indica uma sensibilidade do sujeito ou de uma célula cancerígena do sujeito ao antagonista de SMARCA2.

[019] Em algumas modalidades, o nível de controle é o nível de atividade de SMARCA4 em um sujeito que não tem câncer.

[020] Em algumas modalidades, o sujeito é um participante em um teste clínico. Em algumas modalidades, um critério para participação de um sujeito no teste clínico é uma atividade ou função diminuída de SMARCA4, ou perda de função de SMARCA4, no dito sujeito ou em uma célula do dito sujeito.

[021] Em algumas modalidades, a presente revelação apresenta um método que compreende a inibição de uma atividade de SMARCA2 em uma célula que exhibe perda de função de SMARCA4.

[022] Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, a atividade de SMARCA2 é uma atividade ATPase.

[023] Em certas modalidades dos métodos, usos ou medicamentos revelados no presente documento, a atividade de SMARCA2 não é uma atividade de bromodomínio.

[024] Em algumas modalidades, os métodos da revelação compreendem colocar uma célula em contato com um antagonista de SMARCA2. Em certas modalidades, a célula encontra-se *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* ou *in situ*. Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, a

célula está em um sujeito.

[025] Em algumas modalidades, a célula encontra-se *ex vivo* ou *in vitro*. Em modalidades adicionais, a célula é isolada ou derivada de um sujeito que tem um tumor.

[026] Em algumas modalidades, o tumor é maligno. Em algumas modalidades, o tumor é metastático.

[027] Em algumas modalidades, os métodos da revelação compreendem a administração de um antagonista de SMARCA2 a um sujeito.

[028] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 não modula SMARCA4. Por exemplo, o antagonista de SMARCA2 não inibe SMARCA4.

[029] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 tem como alvo um domínio de helicase de SMARCA2.

[030] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 tem como alvo um domínio de ATPase de SMARCA2.

[031] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 não tem como alvo uma atividade de bromodomínio de SMARCA2.

[032] Em algumas modalidades da revelação, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma mutação genética.

[033] Em algumas modalidades da revelação, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma alteração epigenética.

[034] Em algumas modalidades da revelação, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma diminuição na transcrição de gene SMARCA4, na tradução de transcrito de

gene SMARCA4 ou uma combinação das mesmas.

[035] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 é selecionado a partir do grupo que consiste em RNA antissenso, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, nucleases efetoras semelhantes a ativador de transcrição (TALEN), nucleases de dedo de zinco (ZFN), anticorpos, fragmentos de anticorpo e miméticos de anticorpo.

[036] Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 é um inibidor de SMARCA2. Em certas modalidades, o inibidor de SMARCA2 é um inibidor de SMARCA2 seletivo.

[037] Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, a célula está em um sujeito, e o método compreende a administração de um inibidor de SMARCA2 ao sujeito.

[038] Em certas modalidades da revelação, o inibidor de SMARCA2 inibe uma atividade ATPase de SMARCA2.

[039] Em certas modalidades da revelação, o inibidor de SMARCA2 inibe seletivamente uma atividade ATPase de SMARCA2.

[040] Em alguns aspectos, esta presente revelação apresenta métodos para tratar câncer que compreendem inibir uma atividade de SMARCA2 em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito tem um câncer caracterizado pela perda de função de SMARCA4.

[041] Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 é um inibidor de SMARCA2. Em algumas modalidades, o inibidor de SMARCA2 é selecionado a partir do grupo que consiste em BMCL 2968, I-BET151, JQ1 e PFI-3. Em algumas modalidades, o inibidor de SMARCA2 é PFI-3.

[042] Em alguns aspectos, esta presente

revelação apresenta métodos para tratar câncer que compreendem inibir uma atividade de SMARCA2, por exemplo, uma atividade helicase de SMARCA2 ou uma atividade ATPase de SMARCA2, em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito tem um câncer caracterizado pela perda de função de SMARCA4.

[043] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos que compreendem modular uma atividade de SMARCA2 em uma célula que exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4. Em algumas modalidades, a célula encontra-se *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* ou *in situ*. Em algumas modalidades, a célula está em um sujeito, e o método compreende administrar um antagonista de SMARCA2 ao sujeito. Em algumas modalidades, a célula encontra-se *ex vivo* ou *in vitro*, e sendo que a célula é isolada ou derivada de um sujeito que tem um tumor. Em algumas modalidades, o tumor é maligno. Em algumas modalidades, o tumor é metastático.

[044] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo que compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de SMARCA2 ao sujeito ou a uma célula do sujeito, sendo que o dito sujeito ou a célula do sujeito exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[045] Alguns aspectos desta revelação fornecem um antagonista de SMARCA2 para uso no tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o dito sujeito ou uma célula do sujeito exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[046] Alguns aspectos desta revelação fornecem um antagonista de SMARCA2 para uso como um medicamento para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o dito sujeito ou uma célula do sujeito exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[047] Alguns aspectos desta revelação fornecem o uso de um antagonista de SMARCA2 na fabricação de um medicamento para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o dito sujeito ou uma célula do sujeito exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[048] Em algumas modalidades, o nível de controle é o nível de atividade ou função de SMARCA4 em um sujeito que não tem câncer. Em algumas modalidades, o método compreende a administração do antagonista de SMARCA2 à célula ou ao sujeito com base na atividade ou função diminuída de SMARCA4 na célula ou no sujeito.

[049] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para identificar um sujeito que tem um câncer como um candidato para o tratamento com um antagonista de SMARCA2 que compreendem detectar um nível de atividade ou função de SMARCA4 em uma célula cancerígena no sujeito, comparar o nível de atividade ou função de SMARCA4 detectado na célula cancerígena com um nível de controle ou referência, sendo que o sujeito é identificado como um candidato para tratamento com um antagonista de SMARCA2 se o nível de atividade ou função de SMARCA4 na célula cancerígena for diminuído em comparação com o nível de controle ou referência. Em algumas modalidades, o método compreende a obtenção de uma amostra que compreende uma

célula cancerígena do sujeito.

[050] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para identificar uma célula cancerígena como sensível ao tratamento com um antagonista de SMARCA2 que compreendem detectar um nível de atividade ou função de SMARCA4 na célula cancerígena, comparar o nível de atividade ou função de SMARCA4 detectado no câncer com um nível de controle ou referência, sendo que a célula é identificada como sensível ao tratamento com um antagonista de SMARCA2 se o nível de atividade ou função de SMARCA4 for diminuído em comparação com o nível de controle ou referência. Em algumas modalidades, o nível de controle ou referência da atividade ou função de SMARCA4 é um nível de SMARCA4 observado ou esperado em uma célula saudável da mesma origem que a célula cancerígena.

[051] Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99%, ou suprime a atividade de SMARCA2. Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99%, ou suprime a atividade de SMARCA2. Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 é um antagonista de SMARCA2 seletivo. Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 2 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 20 vezes, pelo menos 50 vezes, pelo menos 100 vezes, pelo menos 1.000 vezes,

pelo menos 10.000 vezes ou pelo menos 100.000 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 não inibe SMARCA4.

[052] Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 tem como alvo um domínio de helicase de SMARCA2. Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 tem como alvo um domínio de ATPase de SMARCA2. Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 não tem como alvo uma atividade de bromodomínio de SMARCA2.

[053] Em algumas modalidades, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma mutação genética. Em algumas modalidades, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma alteração epigenética. Em algumas modalidades, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma diminuição na transcrição de gene SMARCA4, por uma diminuição na tradução de transcrito de gene SMARCA4, por uma modificação pós-traducional, por uma perda da interação de proteína-proteína ou uma combinação das mesmas.

[054] Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 é um inibidor de SMARCA2 de molécula pequena. Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 é selecionado a partir do grupo que consiste em RNA antissenso, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, nucleases efetoras semelhantes a ativador de transcrição (TALEN), nucleases de dedo de zinco (ZFN), anticorpos, fragmentos de anticorpo e miméticos de anticorpo.

[055] Qualquer um dos aspectos e modalidades acima pode ser combinado com qualquer outro aspecto ou modalidade.

[056] Outros recursos e vantagens da invenção serão evidentes a partir dos desenhos, da descrição detalhada e das reivindicações a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[057] O arquivo de patente ou pedido contém pelo menos um desenho realizado em cores. Cópias desta patente ou publicação de pedido de patente com desenho colorido (ou desenhos coloridos) serão fornecidas pelo Escritório mediante solicitação e pagamento da taxa necessária.

[058] As características acima e adicionais serão mais claramente apreciadas a partir da seguinte descrição detalhada quando tomada em conjunção com os desenhos acompanhantes.

[059] A Figura 1 é um gráfico que mostra dados de triagem agrupada de CRISPR, que ilustra a sensibilidade (LogP RSA) ao *knockout* de SMARCA2. As linhagens celulares são coloridas por expressão de SMARCA4: azul representa alta expressão de SMARCA4, vermelho representa baixa expressão de SMARCA4. As linhagens celulares que são sensíveis ao *knockout* de SMARCA2 tendem a ter baixa expressão de SMARCA4.

[060] A Figura 2 é um gráfico que mostra uma análise transcriptômica de linhagens celulares NSCLC que têm dados de RNA-seq disponíveis na Enciclopédia de Linhagens Celulares Cancerígenas (CCLE - Cancer Cell Line Encyclopedia). A Figura demonstra que apenas linhagens celulares com baixa expressão de SMARCA4 são sensíveis ao *knockout* de SMARCA2.

[061] A Figura 3 é uma série de imagens de lâminas de imuno-histoquímica (IHC) de amostras tumorais de câncer de pulmão de células não pequenas, triadas quanto à expressão de proteína SMARCA2/4. Os painéis A a F mostram

amostras com expressão de proteína da seguinte forma: Painel A: amostra duplo-negativa (perda de SMARCA2 e SMARCA4); Painel B: amostra negativa para SMARCA4; Painel C: amostra negativa para SMARCA2; Painel D: amostras do tipo selvagem; Painel E: amostra duplo-positiva (expressão de SMARCA2 e de SMARCA4 presente).

[062] A Figura 4 é um gráfico que valida o efeito antiproliferativo de *knockout* de SMARCA2 em linhagens celulares mutantes de SMARCA4. A Figura mostra a mudança percentual em linhagens celulares-alvo de CRISPR ao longo do tempo após a infecção com o vetor de entrega viral para o construto de CRISPR em linhagens celulares mutantes de SMARCA4.

[063] A Figura 5 é um gráfico que demonstra que a inibição do domínio de ATPase incita efeitos antiproliferativos nas células. O gráfico mostra o efeito antiproliferativo de *knockout* de SMARCA2 como uma função do alvo-guia de CRISPR.

[064] A Figura 6 é uma série de gráficos que ilustra os efeitos antiproliferativos do inibidor de bromodomínio PFI-3. O painel A mostra que PFI-3 se liga a SMARCA2 com afinidade nanomolar. O painel B mostra que PFI-3 não impacta o crescimento celular em linhagens celulares do tipo selvagem ou mutantes de SMARCA4.

[065] A Figura 7 é uma série de gráficos que demonstra que SMARCA2 isolado de comprimento total se comporta bem em ensaios de atividade. O painel A resume a razão sinal-plano de fundo (S:B) em um ensaio de bioluminescência de alta produtividade de ATPase. Constatou-se que a razão S:B permanece linear por 90 minutos, com um valor de 10 em 5 nM de SMARCA2. O painel B é uma plotagem da luminescência como uma função da

concentração de SMARCA2. O painel C é uma plotagem que mostra os resultados de uma análise do bio substrato. O valor de K_M foi determinado como 640 μM e 5,8 mM para ATP e mononucleossoma, respectivamente. O painel D ilustra a tolerância a DMSO. O painel E ilustra a uniformidade do ensaio. Determinou-se o fator z como 0,70. O painel F ilustra a determinação de valores IC_{50} para inibidores de referência.

[066] A Figura 8 é uma série de gráficos que demonstra o comportamento de SMARCA4 em um ensaio de atividade. O painel A resume a razão sinal-plano de fundo (S:B) em um ensaio de bioluminescência de alta produtividade de ATPase. Constatou-se que a razão S:B permanece linear por 90 minutos, com um valor de 7 em 5 nM de SMARCA4. O painel B é uma plotagem da luminescência como uma função da concentração de SMARCA4. O painel C é uma plotagem que mostra os resultados de uma análise do bio substrato para ATP. Determinou-se o valor de K_M como 133 mM. O painel D é uma plotagem que mostra os resultados de uma análise do bio substrato para mononucleossoma. Determinou-se o valor de K_M como 2,1 mM. O painel E ilustra a uniformidade do ensaio. Determinou-se o fator z como 0,71. O painel F ilustra a determinação de valores IC_{50} para um inibidor de referência.

[067] A Figura 9 é uma série de gráficos que ilustra o comportamento de um complexo de SWI/SNF purificado em um ensaio de ATPase. O painel A é uma ilustração da purificação do complexo de SWI/SNF a partir de células HEK293 com o uso de um sinalizador de SMARCB-1.

[068] A Figura 10 é uma série de gráficos que ilustra que o complexo proteico de SWI/SNF purificado demonstra parâmetros cinéticos similares ao SMARCA2. O painel A é uma

plotagem da atividade de SWI/SNF e SMARCA2 como uma função da concentração de mononucleossoma. O painel B é uma plotagem da atividade de SWI/SNF e SMARCA2 como uma função da concentração de ATP. O painel C é uma plotagem dos níveis de ATP como uma função do tempo para várias concentrações do complexo proteico de SWI/SNF. O painel D é uma plotagem da luminescência como uma função da concentração do complexo proteico de SWI/SNF.

[069] A Figura 11 ilustra a detecção e a validação de um inibidor de ATPase de SMARCA2 de molécula pequena (ADP). O painel A é uma plotagem da resposta de ressonância plasmônica de superfície da afinidade de ligação do inibidor de SMARCA2 ao SMARCA2 truncado como uma função do tempo. O painel B é uma plotagem da resposta de ressonância plasmônica de superfície da afinidade de ligação do inibidor de SMARCA2 ao SMARCA2 truncado como uma função da concentração de inibidor. Determinou-se o valor de K_d como 7 μM . O painel C é uma plotagem da inibição de ATPase em SMARCA2 de comprimento total (FL) e truncado (TR), medida com o uso de um ensaio de 2-amino-6-mercapto-7-metilpurina ribonucleosídeo/purina nucleosídeo fosforilase (MESG/PNP). Determinou-se os valores IC_{50} do inibidor de SMARCA2 como 28 μM e 23 μM , for para IC_{50} de SMARCA2 de FL e SMARCA2 TR, respectivamente.

[070] A Figura 12 é uma análise de Western Blot para SMARCA4 e SMARCA2 para várias linhagens celulares de câncer de pulmão de células não pequenas.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[071] A presente revelação fornece modalidades de tratamento, métodos, estratégias, composições, combinações e formas de dosagem para o tratamento de distúrbios de proliferação de células, por exemplo, cânceres, associados à

atividade ou função diminuída de SMARCA4 (por exemplo, perda de função de SMARCA4). Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos de estratificação de paciente com base na detecção de uma atividade ou função diminuída, ou perda de função, de SMARCA4.

[072] Em alguns aspectos, esta presente revelação apresenta métodos que compreendem modular uma atividade de SMARCA2 em uma célula que exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 (por exemplo, perda de função de SMARCA4).

[073] Em alguns aspectos, esta presente revelação apresenta métodos para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo que compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de SMARCA2 ao sujeito ou a uma célula do sujeito.

[074] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta um antagonista de SMARCA2 para uso no tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo.

[075] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta um antagonista de SMARCA2 para uso como um medicamento para o tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo.

[076] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta o uso de um antagonista de SMARCA2 na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo.

[077] Em algumas modalidades, o sujeito ou a célula do sujeito exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4.

[078] Em alguns aspectos, esta presente revelação apresenta métodos para modular uma atividade de SMARCA2 que compreendem colocar uma célula em contato com um antagonista de SMARCA2, sendo que a célula compreende um biomarcador de sensibilidade à inibição de SMARCA2.

[079] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta um antagonista de SMARCA2 para uso na modulação de uma atividade de SMARCA2, sendo que o dito uso compreende colocar uma célula em contato com um antagonista de SMARCA2, sendo que a célula compreende um biomarcador de sensibilidade à inibição de SMARCA2.

[080] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta um antagonista de SMARCA2 como um medicamento para modular uma atividade de SMARCA2, sendo que o dito medicamento se destina a ser colocado em contato com uma célula, sendo que a célula compreende um biomarcador de sensibilidade à inibição de SMARCA2.

[081] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta o uso de um antagonista de SMARCA2 na fabricação de um medicamento para modular uma atividade de SMARCA2, sendo que o dito medicamento se destina a ser colocado em contato com uma célula, sendo que a célula compreende um biomarcador de sensibilidade à inibição de SMARCA2.

[082] Em alguns aspectos, esta presente revelação apresenta métodos para tratar câncer em um sujeito que precisa do mesmo que compreendem administrar ao sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de SMARCA2, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[083] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta um antagonista de SMARCA2 para uso no tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[084] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta um antagonista de SMARCA2 para uso como um medicamento para o tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[085] Em alguns aspectos, a presente revelação apresenta o uso de um antagonista de SMARCA2 na fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito ou uma célula do sujeito compreende um biomarcador de sensibilidade ao antagonista de SMARCA2.

[086] Em algumas modalidades, o biomarcador é uma atividade ou função diminuída de SMARCA4. Em certas modalidades, o biomarcador é perda de função de SMARCA4.

[087] Em alguns aspectos, esta presente revelação apresenta métodos para identificar um sujeito sensível ao tratamento com um antagonista de SMARCA2 que compreendem detectar uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação com um nível de controle da atividade ou da função de SMARCA4 no sujeito e administrar o antagonista de SMARCA2 ao sujeito, sendo que o sujeito tem um câncer, e sendo que um melhoramento em um sinal ou sintoma do câncer indica uma sensibilidade do sujeito ou de uma célula cancerígena do sujeito ao antagonista de SMARCA2.

[088] Em algumas modalidades, o sujeito é um participante em um teste clínico. Em algumas modalidades, um critério para participação de um sujeito no teste clínico é uma atividade ou função diminuída de SMARCA4, ou perda de função de SMARCA4, no dito sujeito ou em uma célula do dito sujeito.

[089] Em algumas modalidades, o nível de controle é o nível de atividade de SMARCA4 em um sujeito que não tem câncer.

[090] Em algumas modalidades, a presente revelação apresenta um método que compreende a inibição de uma atividade de SMARCA2 em uma célula que exhibe perda de função de SMARCA4.

[091] Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, a atividade de SMARCA2 é uma atividade ATPase.

[092] Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, a atividade de SMARCA2 não é uma atividade de bromodomínio.

[093] Em algumas modalidades, os métodos da revelação compreendem colocar uma célula em contato com um antagonista de SMARCA2. Em certas modalidades, a célula encontra-se *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* ou *in situ*. Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, a célula está em um sujeito.

[094] Em algumas modalidades, a célula encontra-se *ex vivo* ou *in vitro*. Em modalidades adicionais, a célula é isolada ou derivada de um sujeito que tem um tumor.

[095] Em algumas modalidades, o tumor é maligno. Em algumas modalidades, o tumor é metastático.

[096] Em algumas modalidades, os métodos da revelação compreendem a administração de um antagonista de SMARCA2 ao sujeito.

[097] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 não modula SMARCA4. Por exemplo, o antagonista de SMARCA2 não inibe SMARCA4.

[098] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 tem como alvo um domínio de helicase de SMARCA2.

[099] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 tem como alvo um domínio de ATPase de SMARCA2.

[0100] Em algumas modalidades da revelação, o antagonista de SMARCA2 não tem como alvo uma atividade de bromodomínio de SMARCA2.

[0101] Em algumas modalidades da revelação, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma mutação genética.

[0102] Em algumas modalidades da revelação, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por um processo epigenético, por exemplo, silenciamento de um gene SMARCA4, modulação pós-transcricional ou pós-traducional da meia vida de um produto do gene SMARCA4, por exemplo, inibição de tradução de um transcrito de SMARCA4 em proteína SMARCA4, ou aumento da rotatividade de uma proteína SMARCA4.

[0103] Em algumas modalidades da revelação, a atividade diminuída de SMARCA4 é provocada por uma diminuição na transcrição de gene SMARCA4, na tradução de transcrito de gene SMARCA4 ou uma combinação das mesmas.

[0104] Em algumas modalidades da revelação, o

antagonista de SMARCA2 é selecionado a partir do grupo que consiste em RNA antissenso, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, nucleases efetoras semelhantes a ativador de transcrição (TALEN), nucleases de dedo de zinco (ZFN), anticorpos, fragmentos de anticorpo e miméticos de anticorpo.

[0105] Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 é um inibidor de SMARCA2 de molécula pequena (por exemplo, ADP). Em certas modalidades, o inibidor de SMARCA2 é um inibidor de SMARCA2 seletivo, por exemplo, o qual inibe SMARCA2, mas não SMARCA4, ou uma helicase diferente, a qual inibe SMARCA2 mais eficientemente que SMARCA4.

[0106] Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, a célula está em um sujeito, e o método compreende a administração de um inibidor de SMARCA2 ao sujeito.

[0107] Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, o inibidor de SMARCA2 inibe uma atividade ATPase de SMARCA2.

[0108] Em certas modalidades dos métodos revelados no presente documento, o inibidor de SMARCA2 inibe seletivamente uma atividade ATPase de SMARCA2.

[0109] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para tratar câncer que compreendem inibir uma atividade de SMARCA2 em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito tem um câncer caracterizado pela perda de função de SMARCA4.

[0110] Em algumas modalidades, o antagonista de SMARCA2 é um inibidor de SMARCA2. Em algumas modalidades, o inibidor de SMARCA2 é selecionado a partir do grupo que consiste em BMCL 2968, I-BET151, JQ1 e PFI-3. Em algumas

modalidades, o inibidor de SMARCA2 é PFI-3.

[0111] Alguns aspectos desta revelação fornecem métodos para tratar câncer que compreendem inibir uma atividade de SMARCA2, por exemplo, uma atividade helicase de SMARCA2 ou uma atividade ATPase de SMARCA2, em um sujeito que precisa do mesmo, sendo que o sujeito tem um câncer caracterizado pela perda de função de SMARCA4.

SMARCA2/SMARCA4

[0112] Alguns aspectos desta revelação se baseiam no reconhecimento de que SMARCA2 é um alvo sintético letal em cânceres com mutação de SMARCA4 ou cânceres associados à diminuição ou perda de atividade ou de uma função de SMARCA4. Alguns aspectos desta revelação fornecem, assim, métodos ou medicamentos para diminuir ou suprimir a sobrevivência e/ou proliferação de células cancerígenas que exibem uma perda de função de SMARCA4 por meio da inibição de SMARCA2 em tais células.

[0113] SMARCA2 e SMARCA4 são reguladores de cromatina dependentes de actina, associados à matriz, relacionados a SWI/SNF, e parálogos mutuamente exclusivos no complexo de SWI/SNF. Complexos de SWI/SNF regulam muitos processos celulares por modulação direta da estrutura nucleossômica. As subunidades catalíticas SMARCA2 e SMARCA4 têm atividade helicase dependente de ATP que reposiciona nucleossomas.

[0114] Os membros do complexo de SWI/SNF são mutados em cerca de 20% de cânceres humanos (Kardoch et al. *Nat. Genet.*, 2013, 45(6), 592 a 601, incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade). Por exemplo, ocorrem mutações de SMARCA4 através de uma gama

diversa de tipos de câncer com tamanho de população e necessidade clínica variáveis.

[0115] A Tabela 1 abaixo fornece um resumo da frequência de mutações de SMARCA4 em certos tipos de câncer.

Tabela 1: Mutações de SMARCA4 em certos cânceres

Tipo de câncer	Mutações de SMARCA4 (%)	Casos nos EUA/Ano	Sobrevivência de 5 anos (%)	Estimativa de pacientes com mutação de SMARCA4/ano
Ovário - SCCOHT	>95%	<300	33%	<300
Bexiga	8%	75,000	77%	6000
Estômago	6%	22,000	28%	1320
Pulmão	4 a 5% (NSCLC)	220,000	17%	~10,000
Glioma/GBM	2-5%	20,000	Variável	~360
Cabeça e pescoço	4%	36,000	56%	1440
Rim	3 a 4% (Célula clara, Papilar)	64,000	72%	~2000
Uterino/Cervical	3-4%	12,000	68%	~400
Pâncreas	3%	46,000	7%	1380

[0116] Entretanto, a expressão de SMARCA4 também pode ser regulada por mecanismos pós-transcricional e pós-traducional. Sendo assim, é provável que apenas uma análise de frequências de mutação subestime a perda de proteína, e a observação de apenas mutações de SMARCA4 pode subestimar a diminuição ou perda de atividade ou de uma função de SMARCA4

em um paciente. A diminuição ou perda de atividade ou de uma função de SMARCA4 pode aparecer em pacientes que não têm mutação de SMARCA4. Esses pacientes podem ser identificados por métodos, tais como ensaios de mRNA ou proteína. Em algumas modalidades da presente revelação, métodos que compreende detectar uma perda de atividade ou função de SMARCA4 em uma célula ou tecido compreendem ensaiar os níveis de expressão de proteína SMARCA4 por meio de um método adequado, tal como, por exemplo, ensaios com base em anticorpos que permitem a quantificação de proteína expressa na célula ou no tecido (por exemplo, western blot, imuno-histoquímica, ELISA, etc.).

[0117] Sequências exemplificativas para SMARCA2 e SMARCA4 são fornecidas abaixo:

SMARCA2

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano, subfamília a, membro 2 (SMARCA2), variante de transcrito 3 (GenBank, nº de registro NM_001289396.1)

```
TCAGAAGAAAGCCCCGAGATCACAGAGACCCGGCGAGATCACAGAGACCCGGCCTGAAG
GAACGTGGAAA
GACCAATGTACCTGTTTTGACCGGTTGCCTGGAGCAAGAAGTTCCAGTTGGGGAGAATT
TTCAGAAGATA
AAGTCGGAGATTGTGGAAAGACTTGACTTGCAGCATTACTCTACTGACTGGCAGAGACA
GGAGAGGTAGA
TGTCCACGCCCACAGACCCTGGTGCGATGCCCCACCCAGGGCCTTCGCCGGGGCCTGGG
CCTTCCCCTGG
GCCAATTCTTGGGCCTAGTCCAGGACCAGGACCATCCCCAGGTTCCGTCCACAGCATGA
TGGGGCCAAGT
CCTGGACCTCCAAGTGTCTCCCATCCTATGCCGACGATGGGGTCCACAGACTTCCCACA
GGAAGGCATGC
ATCAAATGCATAAGCCCATCGATGGTATACATGACAAGGGGATTGTAGAAGACATCCAT
TGTGGATCCAT
GAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGGCCCTCCCCAGAGTCCAATGG
ATCAACACAGC
CAAGGTTATATGTCACCACACCCATCTCCATTAGGAGCCCCAGAGCACGTCTCCAGCCC
TATGTCTGGAG
GAGGCCCAACTCCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCCGGGGGCCCTCATCCCAGGTGAT
CCGCAGGCCAT
```

GAGCCAGCCCAACAGAGGTCCCTCACCTTTCAGTCCTGTCCAGCTGCATCAGCTTCGAG
CTCAGATTTTA
GCTTATAAAATGCTGGCCCGAGGCCAGCCCCTCCCCGAAACGCTGCAGCTTGCAGTCCA
GGGAAAAGGA
CGTTGCCTGGCTTGCAGCAACAACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG
CAGCAGCAGCA
GCAGCAACAGCAGCCGCAGCAGCAGCCGCCGCAACCACAGACGCAGCAACAACAGCAGC
CGGCCCTTGTT
AACTACAACAGACCATCTGGCCCGGGGCCGGAGCTGAGCGGCCCGAGCACCCCGCAGAA
GCTGCCGGTGC
CCGCGCCCGGCGGCCCGGCCCTCGCCCGCGCCCCCGCAGCCGCGCAGCCGCCCGCGGCC
GCAGTGCCCGG
GCCCTCAGTGCCGCAGCCGGCCCCGGGGCAGCCCTCGCCCGTCCTCCAGCTGCAGCAGA
AGCAGAGCCGC
ATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCTGGACCCCGTGGAATCTGCAAGAGCGGGA
ATACAGACTTC
AGGCCCGCATAGCTCATAGGATACAAGAACTGGAAAATCTGCCTGGCTCTTTGCCACCA
GATTTAAGAAC
CAAAGCAACCGTGGAATAAAAGCACTTCGGTTACTCAATTTCCAGCGTCAGCTGAGAC
AGGAGGTGGTG
GCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCAAAGCATACAAACG
GAGCAAGCGCC
AGACTCTGAGAGAAGCTCGCATGACCGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATTGAGCAG
GAGAGGAAACG
CCGTCAGAAACACCAGGAATACCTGAACAGTATTTTGCAACATGCAAAAGATTTTAAGG
AATATCATCGG
TCTGTGGCCGGAAGATCCAGAAGCTCTCCAAAGCAGTGGCAACTTGGCATGCCAACAC
TGAAAGAGAGC
AGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGAGAGAATGCGGCGACTGATGGCTGAAGAT
GAGGAGGGTTA
TAGAAAATGATTGATCAAAAGAAAGACAGGCGTTTAGCTTACCTTTTGCAGCAGACCG
ATGAGTATGTA
GCCAATCTGACCAATCTGGTTTGGGAGCACAAAGCAAGCCCAGGCAGCCAAAGAGAAGAA
GAAGAGGAGGA
GGAGGAAGAAGAAGGCTGAGGAGAATGCAGAGGGTGGGGAGTCTGCCCTGGGACCGGAT
GGAGAGCCCAT
AGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGACCTCCCTGTCAAAGTGACTCACACAGAAACCGGCA
AGGTTCTGTTC
GGACCAGAAGCACCCAAAGCAAGTCAGCTGGACGCCTGGCTGGAAATGAATCCTGGTTA
TGAAGTTGCC
CTAGATCTGACAGTGAAGAGAGTGATTCTGATTATGAGGAAGAGGATGAGGAAGAAGAG
TCCAGTAGGCA
GGAAACCGAAGAGAAAATACTCCTGGATCCAAATAGCGAAGAAGTTTCTGAGAAGGATG
CTAAGCAGATC

ATTGAGACAGCTAAGCAAGACGTGGATGATGAATACAGCATGCAGTACAGTGCCAGGGG
CTCCAGTCCT
ACTACACCGTGGCTCATGCCATCTCGGAGAGGGTGGAGAAACAGTCTGCCCTCCTAATT
AATGGGACCCT
AAAGCATTACCAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTTCCCTGTATAATAACAACTTGA
ACGGAATCTTA
GCCGATGAAATGGGGCTTGGAAGACCATACAGACCATTGCACTCATCACTTATCTGAT
GGAGCAGAAA
GACTCAATGGCCCCCTATCTCATCATTTGTTCCCCTTTCGACTCTATCTAACTGGACATAT
GAATTTGACAA
ATGGGCTCCTTCTGTGGTGAAGATTTCTTACAAGGGTACTCCTGCCATGCGTCGCTCCC
TTGTCCCCCAG
CTACGGAGTGGCAAATTCATGTCCTCTTGACTACTTATGAGTATATTATAAAAGACAA
GCACATTCTTG
CAAAGATTCGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAATGAAGAATCACCAC
TGCAAGCTGAC
TCAGGTCTTGAACACTCACTATGTGGCCCCCAGAAGGATCCTCTTGACTGGGACCCCGC
TGCAGAATAAG
CTCCCTGAACTCTGGGCCCTCCTCAACTTCCTCCTCCCAACAATTTTTAAGAGCTGCAG
CACATTTGAAC
AATGGTTCAATGCTCCATTTGCCATGACTGGTGAAAGGGTGGACTTAAATGAAGAAGAA
ACTATATTGAT
CATCAGGCGTCTACATAAGGTGTTAAGACCATTTTTACTAAGGAGACTGAAGAAAGAAG
TTGAATCCCAG
CTTCCCGAAAAAGTGGAAATATGTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTCTGCAGAAGATTCT
GTATCGCCATA
TGCAAGCCAAGGGGATCCTTCTCACAGATGGTTCTGAGAAAGATAAGAAGGGGAAAGGA
GGTGCTAAGAC
ACTTATGAACACTATTATGCAGTTGAGAAAAATCTGCAACCACCCATATATGTTTCAGC
ACATTGAGGAA
TCCTTTGCTGAACACCTAGGCTATTCAAATGGGGTCATCAATGGGGCTGAACTGTATCG
GGCCTCAGGGA
AGTTTGAGCTGCTTGATCGTATTCTGCCAAAATTGAGAGCGACTAATCACCGAGTGCTG
CTTTTCTGCCA
GATGACATCTCTCATGACCATCATGGAGGATTATTTTGCTTTTCGGAACCTCCTTTACC
TACGCCTTGAT
GGCACCACCAAGTCTGAAGATCGTGCTGCTTTGCTGAAGAAATTCAATGAACCTGGATC
CCAGTATTTCA
TTTTCTTGCTGAGCACAAGAGCTGGTGGCCTGGGCTTAAATCTTCAGGCAGCTGATACA
GTGGTCATCTT
TGACAGCGACTGGAATCCTCATCAGGATCTGCAGGCCCAAGACCGAGCTCACCGCATCG
GGCAGCAGAAC
GAGGTCCGGTACTGAGGCTCTGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAAAGATCCTCGCGGC
CGCAAAATACA

AGCTGAACGTGGATCAGAAAGTGATCCAGGCGGGCATGTTTGACCAAAGTCTTCAAGC
CACGAGCGGAG
GGCATTCCCTGCAGGCCATCTTGGAGCATGAGGAGGAAAATGAGGAAGAAGATGAAGTAC
CGGACGATGAG
ACTCTGAACCAAATGATTGCTCGACGAGAAGAAGAATTTGACCTTTTTATGCGGATGGA
CATGGACCGGC
GGAGGGAAGATGCCCCGGAACCCGAAACGGAAGCCCCGTTTAATGGAGGAGGATGAGCTG
CCCTCCTGGAT
CATTAAAGGATGACGCTGAAGTAGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAGGAGGAGAAAATAT
TTGGGAGGGGG
TCCCCGCCAGCGCCGTGACGTGGACTACAGTGACGCCCTCACGGAGAAGCAGTGGCTAAG
GGCCATCGAAG
ACGGCAATTTGGAGGAAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCGAAAAAGACGAAGA
AATGTGGATAA
AGATCCTGCAAAAGAAGATGTGGAAAAAGCTAAGAAGAGAAGAGGCCGCCCTCCCGCTG
AGAAACTGTCA
CCAAATCCCCCAAACCTGACAAAGCAGATGAACGCTATCATCGATACTGTGATAAACTA
CAAAGATAGGT
GTAACGTGGAGAAGGTGCCCAGTAATTCTCAGTTGGAAATAGAAGGAAACAGTTCAGGG
CGACAGCTCAG
TGAAGTCTTCATTTCAGTTACCTTCAAGGAAAGAATTACCAGAATACTATGAATTAATTA
GGAAGCCAGTG
GATTTCAAAAAAATAAAGGAAAGGATTCGTAATCATAAGTACCGGAGCCTAGGCGACCT
GGAGAAGGATG
TCATGCTTCTCTGTCAACGCTCAGACGTTCAACCTGGAGGGATCCCAGATCTATGAA
GACTCCATCGT
CTTACAGTCAGTGTTTAAGAGTGCCCCGGCAGAAAATTGCCAAAGAGGAAGAGAGTGAGG
ATGAAAGCAAT
GAAGAGGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAGTCAGAGTCCGAGGCAAAATCAGTCAAGGT
GAAAATTAAGC
TCAATAAAAAAGATGACAAAGGCCGGGACAAAGGGAAAGGCAAGAAAAGGCCAAATCGA
GGAAAAGCCAA
ACCTGTAGTGAGCGATTTTGACAGCGATGAGGAGCAGGATGAACGTGAACAGTCAGAAG
GAAGTGGGACG
GATGATGAGTGATCAGTATGGACCTTTTTTCCTTGGTAGAACTGAATTCCTTCCTCCCCT
GTCTCATTTCT
ACCCAGTGAGTTCATTTGTCATATAGGCACTGGGTGTTTCTATATCATCATCGTCTAT
AAACTAGCTTT
AGGATAGTGCCAGACAAACATATGATATCATGGTGTAACCAACACACACATACACAAAT
ATTTGTAACAT
ATTGTGACCAAATGGGCCTCAAAGATTCAGATTGAAACAAACAAAAAGCTTTTGATGGA
AAATATGTGGG
TGGATAGTATATTTCTATGGGTGGGTCTAATTTGGTAACGGTTTGATTGTGCCTGGTTT
TATCACCTGTT

CAGATGAGAAGATTTTTGTCTTTTGTAGCACTGATAACCAGGAGAAGCCATTAAAAGCC
 ACTGGTTATTT
 TATTTTTCATCAGGCAATTTTCGAGGTTTTTATTTGTTTCGGTATTGTTTTTTTACACTG
 TGGTACATATA
 AGCAACTTTAATAGGTGATAAATGTACAGTAGTTAGATTTACCTGCATATACATTTTT
 CCATTTTATGC
 TCTATGATCTGAACAAAAGCTTTTTGAATTGTATAAGATTTATGTCTACTGTAAACATT
 GCTTAATTTTT
 TTGCTCTTGATTTAAAAAAAAGTTTTGTTGAAAGCGCTATTGAATATTGCAATCTATAT
 AGTGTATTGGA
 TGGCTTCTTTTGTACCCCTGATCTCCTATGTTACCAATGTGTATCGTCTCCTTCTCCCT
 AAAGTGTACTT
 AATCTTTGCTTTCTTTGCACAATGTCTTTGGTTGCAAGTCATAAGCCTGAGGCAAATAA
 AATTCCAGTAA
 TTTCGAAGAATGTGGTGTGGTGCTTTCCTAATAAGAAATAATTTAGCTTGACAAAAA
 AAAAAAAA

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de
 actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano,
 subfamília a, membro 2 (SMARCA2), variante de transcrito 2
 (GenBank, nº de registro NM_139045.3)

GCGTCTTCCGGCGCCCGCGGAGGAGCGAGGGTGGGACGCTGGGCGGAGCCCGAGTTTA
 GGAAGAGGAGG
 GGACGGCTGTCATCAATGAAGTCATATTCATAATCTAGTCCTCTCTCCCTCTGTTTCTG
 TACTCTGGGTG
 ACTCAGAGAGGGAAGAGATTTCAGCCAGCACACTCCTCGCGAGCAAGCATTACTCTACTG
 ACTGGCAGAGA
 CAGGAGAGGTAGATGTCCACGCCCACAGACCCTGGTGCGATGCCCCACCCAGGGCCTTC
 GCCGGGGCCTG
 GGCCTTCCCCTGGGCCAATTCTTGGGCCTAGTCCAGGACCAGGACCATCCCCAGGTTCC
 GTCCACAGCAT
 GATGGGGCCAAGTCCTGGACCTCCAAGTGTCTCCCATCCTATGCCGACGATGGGGTCCA
 CAGACTTCCCA
 CAGGAAGGCATGCATCAAATGCATAAGCCCATCGATGGTATACATGACAAGGGGATTGT
 AGAAGACATCC
 ATTGTGGATCCATGAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGCCCTCCC
 CAGAGTCCAAT
 GGATCAACACAGCCAAGGTTATATGTCACCACACCCATCTCCATTAGGAGCCCCAGAGC
 ACGTCTCCAGC
 CCTATGTCTGGAGGAGGCCCAACTCCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCCGGGGGCCCT
 CATCCCAGGTG
 ATCCGCAGGCCATGAGCCAGCCCAACAGAGGTCCCTCACCTTTCAGTCCTGTCCAGCTG
 CATCAGCTTCG

AGCTCAGATTTTAGCTTATAAAATGCTGGCCCGAGGCCAGCCCCTCCCCGAAACGCTGC
 AGCTTGCACTC
 CAGGGGAAAAGGACGTTGCCTGGCTTGCAGCAACAACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCA
 GCAGCAGCAGC
 AGCAGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAGCCGCAGCAGCAGCCGCCGCAACCACAGACGCAG
 CAACAACAGCA
 GCCGGCCCTTGTTAACTACAACAGACCATCTGGCCCGGGGCCGGAGCTGAGCGGCCCGA
 GCACCCCGCAG
 AAGCTGCCGGTGCCCGCGCCCGGCGGCCCGGCCCTCGCCCGCGCCCCCGCAGCCGCGCA
 GCCGCCCGCGG
 CCGCAGTGCCCGGGCCCTCAGTGCCGCAGCCGGCCCCGGGGCAGCCCTCGCCCGTCTC
 CAGCTGCAGCA
 GAAGCAGAGCCGCATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCTGGACCCCGTGGAATTC
 TGCAAGAGCGG
 GAATACAGACTTCAGGCCCCGATAGCTCATAGGATACAAGAACTGGAAAATCTGCCTGG
 CTCTTTGCCAC
 CAGATTTAAGAACCAAAGCAACCGTGGAATAAAAGCACTTCGGTTACTCAATTTCCAG
 CGTCAGCTGAG
 ACAGGAGGTGGTGGCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCA
 AAGCATACAAA
 CGGAGCAAGCGCCAGACTCTGAGAGAAGCTCGCATGACCGAGAAGCTGGAGAAGCAGCA
 GAAGATTGAGC
 AGGAGAGGAAACGCCGTCAGAAACACCAGGAATACCTGAACAGTATTTTGCAACATGCA
 AAAGATTTTAA
 GGAATATCATCGGTCTGTGGCCGGAAAGATCCAGAAGCTCTCCAAAGCAGTGGCAACTT
 GGCATGCCAAC
 ACTGAAAGAGAGCAGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGAGAGAATGCGGCGACT
 GATGGCTGAAG
 ATGAGGAGGGTTATAGAAAAGTGAATTGATCAAAAGAAAGACAGGCGTTTAGCTTACCTT
 TTGCAGCAGAC
 CGATGAGTATGTAGCCAATCTGACCAATCTGGTTTGGGAGCACAAGCAAGCCCAGGCAG
 CCAAAGAGAAG
 AAGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAAGAAGGCTGAGGAGAATGCAGAGGGTGGGGAGTCTGC
 CCTGGGACCGG
 ATGGAGAGCCCATAGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGACCTCCCTGTCAAAGTGACTCAC
 ACAGAAACCGG
 CAAGGTTCTGTTCGGACCAGAAGCACCCAAAGCAAGTCAGCTGGACGCCTGGCTGGAAA
 TGAATCCTGGT
 TATGAAGTTGCCCCTAGATCTGACAGTGAAGAGAGTGATTCTGATTATGAGGAAGAGGA
 TGAGGAAGAAG
 AGTCCAGTAGGCAGGAAACCGAAGAGAAAATACTCCTGGATCCAAATAGCGAAGAAGTT
 TCTGAGAAGGA
 TGCTAAGCAGATCATTGAGACAGCTAAGCAAGACGTGGATGATGAATACAGCATGCAGT
 ACAGTGCCAGG

GGCTCCCAGTCCTACTACACCGTGGCTCATGCCATCTCGGAGAGGGTGGAGAAACAGTC
TGCCCTCCTAA
TTAATGGGACCCTAAAGCATTACCAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTTCCCTGTAT
AATAACAACCTT
GAACGGAATCTTAGCCGATGAAATGGGGCTTGGAAGACCATACAGACCATTGCACTCA
TCACTTATCTG
ATGGAGCACAAAAGACTCAATGGCCCCTATCTCATCATTGTTCCCCTTTCGACTCTATC
TAACTGGACAT
ATGAATTTGACAAATGGGCTCCTTCTGTGGTGAAGATTTCTTACAAGGGTACTCCTGCC
ATGCGTCGCTC
CCTTGTCCCCCAGCTACGGAGTGGCAAATTCAATGTCCTCTTGACTACTTATGAGTATA
TTATAAAAGAC
AAGCACATTCTTGCAAAGATTCGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAAT
GAAGAATCACC
ACTGCAAGCTGACTCAGGTCTTGAACACTCACTATGTGGCCCCCAGAAGGATCCTCTTG
ACTGGGACCCC
GCTGCAGAATAAGCTCCCTGAACTCTGGGCCCTCCTCAACTTCCTCCTCCCAACAATTT
TTAAGAGCTGC
AGCACATTTGAACAATGGTTCAATGCTCCATTTGCCATGACTGGTGAAGGGTGGACTT
AAATGAAGAAG
AACTATATTGATCATCAGGCGTCTACATAAGGTGTTAAGACCATTTTTACTAAGGAGA
CTGAAGAAAGA
AGTTGAATCCCAGCTTCCCGAAAAAGTGGAAATATGTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTC
TGCAGAAGATT
CTGTATCGCCATATGCAAGCCAAGGGGATCCTTCTCACAGATGGTTCTGAGAAAGATAA
GAAGGGGAAAG
GAGGTGCTAAGACACTTATGAACACTATTATGCAGTTGAGAAAAATCTGCAACCACCCA
TATATGTTTCA
GCACATTGAGGAATCCTTTGCTGAACACCTAGGCTATTCAAATGGGGTCATCAATGGGG
CTGAACTGTAT
CGGGCCTCAGGGAAGTTTGAGCTGCTTGATCGTATTCTGCCAAAATTGAGAGCGACTAA
TCACCGAGTGC
TGCTTTTCTGCCAGATGACATCTCTCATGACCATCATGGAGGATTATTTTGCTTTTCGG
AACTTCCTTTA
CCTACGCCTTGATGGCACCACCAAGTCTGAAGATCGTGCTGCTTTGCTGAAGAAATTCA
ATGAACCTGGA
TCCCAGTATTTTCAATTTTCTTGCTGAGCACAAAGAGCTGGTGGCCTGGGCTTAAATCTTCA
GGCAGCTGATA
CAGTGGTCATCTTTGACAGCGACTGGAATCCTCATCAGGATCTGCAGGCCCAAGACCGA
GCTCACCGCAT
CGGGCAGCAGAACGAGGTCCGGGTACTGAGGCTCTGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAA
AGATCCTCGCG
GCCGCAAATAACAAGCTGAACGTGGATCAGAAAGTGATCCAGGCGGGCATGTTTGACCA
AAAGTCTTCAA

GCCACGAGCGGAGGGCATTCCCTGCAGGCCATCTTGAGCATGAGGAGGAAAATGAGGAA
GAAGATGAAGT
ACCGGACGATGAGACTCTGAACCAAATGATTGCTCGACGAGAAGAAGAATTTGACCTTT
TTATGCGGATG
GACATGGACCGGCGGAGGGAAGATGCCCCGGAACCCGAAACGGAAGCCCCGTTTAATGGA
GGAGGATGAGC
TGCCCTCCTGGATCATTAAGGATGACGCTGAAGTAGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAG
GAGGAGAAAAT
ATTTGGGAGGGGGTCCCGCCAGCGCCGTGACGTGGACTACAGTGACGCCCTCACGGAGA
AGCAGTGGCTA
AGGGCCATCGAAGACGGCAATTTGGAGGAAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCG
AAAAAGACGAA
GAAATGTGGATAAAGATCCTGCAAAAGAAGATGTGGAAAAAGCTAAGAAGAGAAGAGGC
CGCCCTCCCGC
TGAGAAACTGTCACCAAATCCCCCAAACCTGACAAAGCAGATGAACGCTATCATCGATA
CTGTGATAAAC
TACAAAGATAGTTCAGGGCGACAGCTCAGTGAAGTCTTCATTTCAGTTACCTTCAAGGAA
AGAATTACCAG
AATACTATGAATTAATTAGGAAGCCAGTGGATTTCAAAAAAATAAAGGAAAGGATTTCGT
AATCATAAGTA
CCGGAGCCTAGGCGACCTGGAGAAGGATGTCATGCTTCTCTGTCACAACGCTCAGACGT
TCAACCTGGAG
GGATCCCAGATCTATGAAGACTCCATCGTCTTACAGTCAGTGTTTAAGAGTGCCCGGCA
GAAAATTGCCA
AAGAGGAAGAGAGTGAGGATGAAAGCAATGAAGAGGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAG
TCAGAGTCCGA
GGCAAATCAGTCAAGGTGAAAATTAAGCTCAATAAAAAAGATGACAAAGGCCGGGACA
AAGGGAAAGGC
AAGAAAAGGCCAAATCGAGGAAAAGCCAAACCTGTAGTGAGCGATTTTGACAGCGATGA
GGAGCAGGATG
AACGTGAACAGTCAGAAGGAAGTGGGACGGATGATGAGTGATCAGTATGGACCTTTTTTC
CTTGGTAGAAC
TGAATTCCTTCCTCCCCTGTCTCATTTCTACCCAGTGAGTTCATTTGTCATATAGGCAC
TGGGTTGTTTC
TATATCATCATCGTCTATAAACTAGCTTTAGGATAGTGCCAGACAAACATATGATATCA
TGGTGTA AAAA
ACACACACATACACAAATATTTGTAACATATTGTGACCAAATGGGCCTCAAAGATTCAG
ATTGAAACAAA
CAAAAAGCTTTTGATGGAAAATATGTGGGTGGATAGTATATTTCTATGGGTGGGTCTAA
TTTGGTAACGG
TTTGATTGTGCCTGGTTTTATCACCTGTTTCAGATGAGAAGATTTTTGTCTTTTGTAGCA
CTGATAACCAG
GAGAAGCCATTAAAAGCCACTGGTTATTTTATTTTTCATCAGGCAATTTTCGAGGTTTT
TATTTGTTTCGG

```

TATTGTTTTTTTACACTGTGGTACATATAAGCAACTTTAATAGGTGATAAATGTACAGT
AGTTAGATTTT
ACCTGCATATACATTTTTCCATTTTATGCTCTATGATCTGAACAAAAGCTTTTTGAATT
GTATAAGATTT
ATGTCTACTGTAAACATTGCTTAATTTTTTTTGCTCTTGATTTAAAAAAAAGTTTTGTTG
AAAGCGCTATT
GAATATTGCAATCTATATAGTGTATTGGATGGCTTCTTTTGTACCCTGATCTCCTATG
TTACCAATGTG
TATCGTCTCCTTCTCCCTAAAGTGTACTTAATCTTTGCTTTCTTTGCACAATGTCTTTG
GTTGCAAGTCA
TAAGCCTGAGGCAAATAAAATTCCAGTAATTTGAAGAATGTGGTGTGGTGCTTTCTT
AATAAGAAAT
AATTTAGCTTGACAAAAAAAAAAAAAAAA

```

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano, subfamília a, membro 2 (SMARCA2), variante de transcrito 4 (GenBank, nº de registro NM_001289397.1)

```

GCGTCTTCCGGCGCCCGCGGAGGAGGCGAGGGTGGGACGCTGGGCGGAGCCCGAGTTTA
GGAAGAGGAGG
GGACGGCTGTCATCAATGAAGTCATATTCATAATCTAGTCCTCTCTCCCTCTGTTTCTG
TACTCTGGGTG
ACTCAGAGAGGGAAGAGATTGAGCCAGCACACTCCTCGCGAGCAAGCATTACTCTACTG
ACTGGCAGAGA
CAGGAGAGGTAGATGTCCACGCCCACAGACCCTGGTGGGATGCCCCACCCAGGGCCTTC
GCCGGGGCCTG
GGCCTTCCCCTGGGCCAATTCTTGGGCCTAGTCCAGGACCAGGACCATCCCCAGGTTCC
GTCCACAGCAT
GATGGGGCCAAAGTCTGACCTCCAAGTGTCTCCCATCCTATGCCGACGATGGGGTCCA
CAGACTTCCCA
CAGGAAGGCATGCATCAAATGCATAAGCCCATCGATGGTATACATGACAAGGGGATTGT
AGAAGACATCC
ATTGTGGATCCATGAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGCCCTCCC
CAGAGTCCAAT
GGATCAACACAGCCAAGGTTATATGTCACCACACCCATCTCCATTAGGAGCCCCAGAGC
ACGTCTCCAGC
CCTATGTCTGGAGGAGGCCCAACTCCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCCGGGGGCCCT
CATCCCAGGTG
ATCCGCAGGCCATGAGCCAGCCCAACAGAGGTCCCTCACCTTTTCTAGTCTGTCCAGCTG
CATCAGCTTCG
AGCTCAGATTTTAGCTTATAAAATGCTGGCCCGAGGCCAGCCCCTCCCCGAAACGCTGC
AGCTTGCAAGTC
CAGGGGAAAAGGACGTTGCCTGGCTTGCAGCAACAACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCA
GCAGCAGCAGC

```

AGCAGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAGCCGCAGCAGCAGCCGCCGCAACCACAGACGCAG
 CAACAACAGCA
 GCCGGCCCTTGTTAACTACAACAGACCATCTGGCCCGGGGCCGGAGCTGAGCGGCCCGA
 GCACCCCGCAG
 AAGCTGCCGGTGCCCGCGCCCGGCGGCCGCTCGCCCGCGCCCCCGCAGCCGCGCA
 GCCGCCCGCGG
 CCGCAGTGCCCGGGCCCTCAGTGCCGCAGCCGGCCCCGGGGCAGCCCTCGCCCGTCCTC
 CAGCTGCAGCA
 GAAGCAGAGCCGCATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCTGGACCCCGTGGAATTC
 TGCAAGAGCGG
 GAATACAGACTTCAGGCCCGCATAGCTCATAGGATACAAGAAGTGGAAAATCTGCCTGG
 CTCTTTGCCAC
 CAGATTTAAGAACCAAAGCAACCGTGGAAGTAAAAGCACTTCGGTTACTCAATTTCCAG
 CGTCAGCTGAG
 ACAGGAGGTGGTGGCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCA
 AAGCATACAAA
 CGGAGCAAGCGCCAGACTCTGAGAGAAGCTCGCATGACCGAGAAGCTGGAGAAGCAGCA
 GAAGATTGAGC
 AGGAGAGGAAACGCCGTCAGAAACACCAGGAATACCTGAACAGTATTTTGCAACATGCA
 AAAGATTTTAA
 GGAATATCATCGGTCTGTGGCCGGAAGATCCAGAAGCTCTCCAAAGCAGTGGCAACTT
 GGCATGCCAAC
 ACTGAAAGAGAGCAGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGAGAGAATGCGGCGACT
 GATGGCTGAAG
 ATGAGGAGGGTTATAGAAAAGTGAATGATCAAAAGAAAGACAGGCGTTTAGCTTACCTT
 TTGCAGCAGAC
 CGATGAGTATGTAGCCAATCTGACCAATCTGGTTTGGGAGCACAAGCAAGCCCAGGCAG
 CCAAAGAGAAG
 AAGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAAGAAGGCTGAGGAGAATGCAGAGGGTGGGGAGTCTGC
 CCTGGGACCGG
 ATGGAGAGCCCATAGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGACCTCCCTGTCAAAGTGACTCAC
 ACAGAAACCGG
 CAAGGTTCTGTTCGGACCAGAAGCACCCAAAGCAAGTCAGCTGGACGCTGGCTGGAAA
 TGAATCCTGGT
 TATGAAGTTGCCCTAGATCTGACAGTGAAGAGAGTGATTCTGATTATGAGGAAGAGGA
 TGAGGAAGAAG
 AGTCCAGTAGGCAGGAAACCGAAGAGAAAATACTCCTGGATCCAAATAGCGAAGAAGTT
 TCTGAGAAGGA
 TGCTAAGCAGATCATTGAGACAGCTAAGCAAGACGTGGATGATGAATACAGCATGCAGT
 ACAGTGCCAGG
 GGCTCCCAGTCCTACTACACCGTGGCTCATGCCATCTCGGAGAGGGTGGAGAAACAGTC
 TGCCCTCCTAA
 TTAATGGGACCCTAAAGCATTACCAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTTCCCTGTAT
 AATAACAACCTT

GAACGGAATCTTAGCCGATGAAATGGGGCTTGAAAGACCATACAGACCATTGCACTCA
TCACTTATCTG
ATGGAGCACAAAAGACTCAATGGCCCCTATCTCATCATTGTTCCCCTTTCGACTCTATC
TAACTGGACAT
ATGAATTTGACAAATGGGCTCCTTCTGTGGTGAAGATTTCTTACAAGGGTACTCCTGCC
ATGCGTCGCTC
CCTTGTCCCCCAGCTACGGAGTGGCAAATTCAATGTCCTCTTGACTACTTATGAGTATA
TTATAAAAGAC
AAGCACATTCTTGCAAAGATTCGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAAT
GAAGAATCACC
ACTGCAAGCTGACTCAGGTGGACTTAAATGAAGAAGAACTATATTGATCATCAGGCGT
CTACATAAGGT
GTTAAGACCATTTTTACTAAGGAGACTGAAGAAAGAAGTTGAATCCCAGCTTCCCGAAA
AAGTGGAAATAT
GTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTCTGCAGAAGATTCTGTATCGCCATATGCAAGCCAA
GGGGATCCTTC
TCACAGATGGTTCTGAGAAAGATAAGAAGGGGAAAGGAGGTGCTAAGACACTTATGAAC
ACTATTATGCA
GTTGAGAAAAATCTGCAACCACCCATATATGTTTCAGCACATTGAGGAATCCTTTGCTG
AACACCTAGGC
TATTCAAATGGGGTCATCAATGGGGCTGAACTGTATCGGGCCTCAGGGAAGTTTGAGCT
GCTTGATCGTA
TTCTGCCAAAATTGAGAGCGACTAATCACCGAGTGCTGCTTTTCTGCCAGATGACATCT
CTCATGACCAT
CATGGAGGATTATTTTGCTTTTCGGAACCTCCTTTACCTACGCCTTGATGGCACCACCA
AGTCTGAAGAT
CGTGCTGCTTTGCTGAAGAAATTCAATGAACCTGGATCCCAGTATTTTCATTTTCTTGCT
GAGCACAAGAG
CTGGTGGCCTGGGCTTAAATCTTCAGGCAGCTGATACAGTGGTCATCTTTGACAGCGAC
TGGAATCCTCA
TCAGGATCTGCAGGCCCAAGACCGAGCTCACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTCCGGG
TACTGAGGCTC
TGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAAAGATCCTCGCGGCCGCAAATACAAGCTGAACGT
GGATCAGAAAG
TGATCCAGGCGGGCATGTTTGACCAAAGTCTTCAAGCCACGAGCGGAGGGCATTCCTG
CAGGCCATCTT
GGAGCATGAGGAGGAAAATGAGGAAGAAGATGAAGTACCGGACGATGAGACTCTGAACC
AAATGATTGCT
CGACGAGAAGAAGAATTTGACCTTTTTATGCGGATGGACATGGACCGGCGGAGGGAAGA
TGCCCGGAACC
CGAAACGGAAGCCCCGTTTAATGGAGGAGGATGAGCTGCCCTCCTGGATCATTAAGGAT
GACGCTGAAGT
AGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAGGAGGAGAAAATATTTGGGAGGGGGTCCCGCCAGC
GCCGTGACGTG

GACTACAGTGACGCCCTCACGGAGAAGCAGTGGCTAAGGGCCATCGAAGACGGCAATTT
 GGAGGAAATGG
 AAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCGAAAAAGACGAAGAAATGTGGATAAAGATCCTGCA
 AAAGAAGATGT
 GGAAAAAGCTAAGAAGAGAAGAGGCCGCCCTCCCGCTGAGAACTGTCACCAAATCCCC
 CCAAACCTGACA
 AAGCAGATGAACGCTATCATCGATACTGTGATAAACTACAAAGATAGTTCAGGGCGACA
 GCTCAGTGAAG
 TCTTCATTACAGTTACCTTCAAGGAAAGAATTACCAGAATACTATGAATTAATTAGGAAG
 CCAGTGGATTT
 CAAAAAATAAAGGAAAGGATTCGTAATCATAAGTACCGGAGCCTAGGCGACCTGGAGA
 AGGATGTCATG
 CTTCTCTGTCAACGCTCAGACGTTCAACCTGGAGGGATCCCAGATCTATGAAGACTC
 CATCGTCTTAC
 AGTCAGTGTTTAAGAGTGCCCGGCAGAAAATTGCCAAGAGGAAGAGAGTGAGGATGAA
 AGCAATGAAGA
 GGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAGTCAGAGTCCGAGGCAAAATCAGTCAAGGTGAAAA
 TTAAGCTCAAT
 AAAAAAGATGACAAAGGCCGGGACAAAGGGAAAGGCAAGAAAAGGCCAAATCGAGGAAA
 AGCCAAACCTG
 TAGTGAGCGATTTTGACAGCGATGAGGAGCAGGATGAACGTGAACAGTCAGAAGGAAGT
 GGGACGGATGA
 TGAGTGATCAGTATGGACCTTTTTTCCTTGGTAGAACTGAATTCCTTCCTCCCCTGTCTC
 ATTTCTACCCA
 GTGAGTTCATTTGTCATATAGGCACTGGGTGTTTCTATATCATCATCGTCTATAAACT
 AGCTTTAGGAT
 AGTGCCAGACAAACATATGATATCATGGTGTAACAAACACACACATACACAAATATTTG
 TAACATATTGT
 GACCAAATGGGCCTCAAAGATTCAGATTGAAACAAACAAAAAGCTTTTGATGGAAAATA
 TGTGGGTGGAT
 AGTATATTTCTATGGGTGGGTCTAATTTGGTAACGTTTGATTGTGCCTGGTTTTATCA
 CCTGTTGAGAT
 GAGAAGATTTTTGTCTTTTGTAGCACTGATAACCAGGAGAAGCCATTAAAAGCCACTGG
 TTATTTTATTT
 TTCATCAGGCAATTTTCGAGGTTTTTATTTGTTTCGGTATTGTTTTTTTACACTGTGGTA
 CATATAAGCAA
 CTTTAATAGGTGATAAATGTACAGTAGTTAGATTTACCTGCATATACATTTTTCCATT
 TTATGCTCTAT
 GATCTGAACAAAAGCTTTTTGAATTGTATAAGATTTATGTCTACTGTAAACATTGCTTA
 ATTTTTTTGCT
 CTTGATTTAAAAAAAAGTTTTGTTGAAAGCGCTATTGAATATTGCAATCTATATAGTGT
 ATTGGATGGCT
 TCTTTTGTACCCCTGATCTCCTATGTTACCAATGTGTATCGTCTCCTTCTCCCTAAAGT
 GACTTAATCT


```

TTGCTTTCTTTGCACAATGTCTTTGGTTGCAAGTCATAAGCCTGAGGCAAATAAAATTC
CAGTAATTTTCG
AAGAATGTGGTGTGGTGTCTTCCCTAATAAAGAAATAATTTAGCTTGACAAAAAAAAAA
AAAAA

```

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano, subfamília a, membro 2 (SMARCA2), variante de transcrito 5 (GenBank, nº de registro NM_001289398.1)

```

CTTGGAGAGGCGGAGGTGGAAACGATGCGCAGGAGTTGGCTTGGGGCTTTTTGTTTGCG
TGTCCCTGTTT
ACCTATTCATAATCATGGATCCCCCTCTGCTTTGTGATACTGTGAACCACGCATAACAGC
AATTCTTTACA
CCACCGGGTTGAGAAGAAGGCGCCTGAGGCTGACTTTCTGGACCTGCCGTCACGCAGTA
AAGATGTGGTT
GGCCATCGAAGACGGCAATTTGGAGGAAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCGAA
AAAGACGAAGA
AATGTGGATAAAGATCCTGCAAAAGAAGATGTGGAAAAGCTAAGAAGAGAAGAGGCCG
CCCTCCCGCTG
AGAAACTGTACCAAATCCCCCCTAACTGACAAAGCAGATGAACGCTATCATCGATACT
GTGATAAACTA
CAAAGATAGTTCAGGGCGACAGCTCAGTGAAGTCTTCATTACAGTTACCTTCAAGGAAAG
AATTACCAGAA
TACTATGAATTAATTAGGAAGCCAGTGGATTTCAAAAAAATAAAGGAAAGGATTCGTAA
TCATAAGTACC
GGAGCCTAGGCGACCTGGAGAAGGATGTCATGCTTCTCTGTCACAACGCTCAGACGTTT
AACCTGGAGGG
ATCCAGATCTATGAAGACTCCATCGTCTTACAGTCAGTGTTTAAGAGTGCCCGGCAGA
AAATTGCCAAA
GAGGAAGAGAGTGAGGATGAAAGCAATGAAGAGGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAGTC
AGAGTCCGAGG
CAAAATCAGTCAAGGTGAAAATTAAGCTCAATAAAAAAGATGACAAAGGCCGGGACAAA
GGGAAAGGCAA
GAAAAGGCCAAATCGAGGAAAAGCCAAACCTGTAGTGAGCGATTTTGACAGCGATGAGG
AGCAGGATGAA
CGTGAACAGTCAGAAGGAAGTGGGACGGATGATGAGTGATCAGTATGGACCTTTTTCTT
TGGTAGAACTG
AATTCCTTCTCCTCCCCTGTCTCATTTCTACCCAGTGAGTTCATTTGTCATATAGGCACTG
GGTTGTTTCTA
TATCATCATCGTCTATAAACTAGCTTTAGGATAGTGCCAGACAAACATATGATATCATG
GTGTAAAAAAC
ACACACATACACAAATATTTGTAACATATTGTGACCAAATGGGCCTCAAAGATTCAGAT
TGAAACAAACA

```

AAAAGCTTTTGATGGAAAATATGTGGGTGGATAGTATATTTCTATGGGTGGGTCTAATT
 TGGTAACGGTT
 TGATTGTGCCTGGTTTTATCACCTGTTTCAGATGAGAAGATTTTTGTCTTTTGTAGCACT
 GATAACCAGGA
 GAAGCCATTAAAAGCCACTGGTTATTTTATTTTTCATCAGGCAATTTTCGAGGTTTTTA
 TTTGTTTCGGTA
 TTGTTTTTTTACACTGTGGTACATATAAGCAACTTTAATAGGTGATAAATGTACAGTAG
 TTAGATTTTAC
 CTGCATATACATTTTCCATTTTATGCTCTATGATCTGAACAAAAGCTTTTTGAATTGT
 ATAAGATTTAT
 GTCTACTGTAAACATTGCTTAATTTTTTTTGCTCTTGATTTAAAAAAAAGTTTTGTTGAA
 AGCGCTATTGA
 ATATTGCAATCTATATAGTGTATTGGATGGCTTCTTTTGTCCACCTGATCTCCTATGTT
 ACCAATGTGTA
 TCGTCTCCTTCTCCCTAAAGTGTACTTAATCTTTGCTTTCTTTGCACAATGTCTTTGGT
 TGCAAGTCATA
 AGCCTGAGGCAAATAAAAATTCCAGTAATTTTGAAGAATGTGGTGTGGTGCTTTCCTAA
 TAAAGAAATAA
 TTTAGCTTGACAAAAA

Sequência de proteínas da isoforma SNF2L2 humana do ativador
 de transcrição global provável a (GenBank, nº de registro
 NP_001276325.1)

MSTPTDPGAMPHPGPSPGPGSPGPILGPSPGPGSPGSPGSHMMGPSPGPPSVSHPMPT
 MGSTDFPQEGM
 HQMHKPIDGIHDKGIVEDIHCGSMKGTGMRPPHPGMGPPQSPMDQHSQGYMSPHPSPLG
 APEHVSSPSMSG
 GGTPPPQMPPSQPGALIPGDPQAMSQPNRGPSPFSPVQLHQLRAQILAYKMLARGQPLP
 ETLQLAVQGKR
 TLPGLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQPPQPPQPPQTQQQQPALVNYNRPSGPGPEL
 SGPSTPQKLPV
 PAPGGRPSAPPAAAQPPAAAVPGPSVPQAPAGQPSVQLQLOKQSRISPIQKPQGLDP
 VEILQEREYRL
 QARIAHRIQELENLPGSLPPDLRTKATVELKALRLNLFQRQLRQEVVACMRDRTTLETA
 LNSKAYKRSKR
 QTLREARMTEKLEKQKIEQERKRRQKHQEYLNLSILQHAKDFKEYHRSVAGKIQKLSKA
 VATWHANTERE
 QKETERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDRRLAYLLQQTDEYVANLTNLVWEHKQ
 AQAAKEKKRR
 RRKKKAENAEGGESALGPDGEPIDESSQMSDLPVKVTHTETGKVLFGPEAPKASQLDA
 WLEMNPGYEVA
 PRSDSEESDSYEEDEEEESSRQETEEKILLDPNSEEVSSEKDAKQIIETAKQDVEDDEY
 SMQYSARGSQS
 YYTVAHAISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLEWMVSLYNNNLNGILADEMGLGKTIQT
 IALITYLMEHK

RLNGPYLIIVPLSTLSNWTYEFDKWAPSVVKISYKGTAMRRSLVPQLRSGKFNVLTT
 YEYIIKDKHIL
 AKIRWKYMIIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNTHYVAPRRILLTGTPQLQNKLPWALLNFFLL
 PTIFKSCSTFE
 QWFNAPFAMTGERVDLNEEETILIIIRRLHKVLRPFLLRRLKKEVESQLPEKVEYVIKCD
 MSALQKILYRH
 MQAKGILLTDGSEKDKKGKGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHIEESFAEHLGYSNGV
 INGAELYRASG
 KFELLDRIPLKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNFLYLRLDGTTKSEDRAALL
 KKFNEPGSQYF
 IFLLSTRAGGLGLNLQAADTVVIFDSDWNPHQDLQAQDRAHRIGQQNEVRVLRRLCTVNS
 VEEKILAAKY
 KLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAI LEHEEENEEDVPDDETINQMIARREEE
 FDLFMRMDMDR
 RREDARNPKRKPRLMEEDELPSWIIKDDAEVERLTCEEEEEKI FGRGSRQRRDVDYSDA
 LTEKQWLR AIE
 DGNLEEMEEVRLKKRKRNRVNDKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSNP PKLTKQMN A
 IIDTVINYKDR
 CNVEKVPSNSQLEIEGNSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNH
 KYRSLGDLEKD
 VMLLCHNAQTFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESSEDESNEEEEEEEDEE ESE
 SEAKSVKVIK
 LNKKDDKGRDKGKGKKRPNRGKAKPVVSDFDSDDEEQDEREQSEGSGTDDE

Sequência de proteínas da isoforma SNF2L2 humana do ativador de transcrição global provável b (GenBank, nº de registro NP_620614.2)

MSTPTDPGAMPHPGPSPGPGSPGPILGPSPGPGSPGSPGVHSMMPSPGPPSVSHPMPT
 MGSTDFPQEGM
 HQMHKPIDGIHDKGIVEDIHCGSMKGTGMRPPHPGMGPPQSPMDQHSQGYMSPHPSPLG
 APEHVSSPMSG
 GGTPPPQMPSPQPGALIPGDPQAMSQPNRGSPFSPVQLHQLRAQILAYKMLARGQPLP
 ETLQLAVQGKR
 TLPGLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQPPQPPQPPQTQQQQQPALVNYNRPSGPGPEL
 SGPSTPQKLPV
 PAPGGRPSPAPPAAQPPAAAVPGPSVPQAPGQPSVPLQLQKQSRISPIQKPQGLDP
 VEILQEREYRL
 QARIAHQELNLPGLPDLRTKATVELKALRLLNFQRQLRQEVVACMRDRTTLETA
 LNSKAYKRSKR
 QTLREARMTEKLEKQKIEQERKRRQKHQEYLNLSILQHAKDFKEYHRSVAGKIQKLSKA
 VATWHANTERE
 QKKETERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDRRLAYLLQQTDEYVANLTNLVWEHKQ
 AQAAKEKKRR
 RRKKKAENAEGGESALGPDGEPIDESSQMSDLPVKVTHTETGKVLFGPEAPKASQLDA
 WLEMNPGYEVA

PRSDSEESDSYEEEDEEEESSRQETEEKILLDPNSEEVSEKDAKQIIETAKQDVDDEY
 SMQYSARGSQS
 YYTVAHAISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLEWMVSLYNNNLNGILADEMGLGKTIQT
 IALITYLMEHK
 RLNGPYLIIVPLSTLSNWTYEFDKWAPSVVKISYKGTAMRRSLVPQLRSGKFNVLLTT
 YEYIIKDKHIL
 AKIRWKYMIIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNTHYVAPRRILLTGTPQLNKLPELWALLNPLL
 PTIFKSCSTFE
 QWFNAPFAMTGERVDLNEEETILIIIRRLHKVLRPFLLRRLKKEVESQLPEKVEYVIKCD
 MSALQKILYRH
 MQAKGILLTDGSEKDKKGKGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHIEESFAEHLGYSNGV
 INGAELYRASG
 KFELLDRIPLKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNFLYLRLDGTTKSEDRAALL
 KKFNEPGSQYF
 IFLLSTRAGGLGLNLQAADTVVIFDSDWNPHQDLQAQDRAHRIGQQNEVRVLRRLCTVNS
 VEEKILAAKY
 KLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAILEHEEENEEDVPDDETNLQMIARREEE
 FDLFMRMDMDR
 RREDARNPKRKPRLMEEDELPSWIIKDDAEVERLTCEEEEEKIIFGRGSRQRRDVEDYSDA
 LTEKQWLRAIE
 DGNLEEMEEVRLKKRKRNRVDKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSNPPLTKQMNA
 IIDTVINYKDS
 SGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLGDLEKDVMLLCHN
 AQTFNLEGSQI
 YEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESSEDESNEEEEEDEEESESEAKSVKVKIKLNKKDDK
 GRDKGKGKRP
 NRGKAKPVVSDFDSDEEQDEREQSESGSGTDDE

Sequência de proteínas da isoforma SNF2L2 humana do ativador
 de transcrição global provável c (GenBank, nº de registro
 NP_001276326.1)

MSTPTDPGAMPHPGPSPGPGSPGPILGPSPGPGSPGSGVHSMMPSPGPPSVSHPMPT
 MGSTDFPQEGM
 HQMHKPIDGIHDKGIVEDIHCGSMKGTGMRPPHPGMGPPQSPMDQHSQGYMSPHPSPLG
 APEHVSSPSMSG
 GGPTPPQMPPSQPGALIPGDPQAMSQPNRGPSPFSPVQLHQLRAQILAYKMLARGQPLP
 ETQLAVQGKR
 TLPGLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQPPQPPQPTQQQQQPALVNYNRPSGPGPEL
 SGPSTPQKLPV
 PAPGGRPSPAPPAAQPPAAAVPGPSVPQAPAGQPSVPLQLQQKQSRISPIQKPQGLDP
 VEILQEREYRL
 QARIAHRIQELENLPGSLPPDLRTKATVELKALRLLNFQRQLRQEVVACMRDRTTLETA
 LNSKAYKRSKR

QTLREARMTEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYHRSVAGKIQKLSKA
 VATWHANTERE
 QKKETERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDRRLAYLLQQTDEYVANLTNLVWEHKQ
 AQAAKEKKRR
 RRKKKAENAEGGESALGPDGEPIDESSQMSDLPVKVTHTETGKVLFGPEAPKASQLDA
 WLEMNPGYEVA
 PRSDSEESDSYEEEEDEEESSRQETEEKILLDPNSEEVSEKDAKQIIETAKQDVDDEY
 SMQYSARGSQS
 YYTVAHAISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLEWMVSLYNNNLNGILADEMGLGKTIQT
 IALITYLMEHK
 RLNGPYLIIVPLSTLSNWTYEFDKWAPSVVKISYKGTAMRRSLVPQLRSGKFNVLTT
 YEYIIKDKHIL
 AKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVDLNEEETILIIIRLHKVLRPFLLRRLKKEVESQ
 LPEKVEYVIK
 DMSALQKILYRHMQAAGILLTDGSEKDKKGKGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHIEE
 SFAEHLGYSNG
 VINGAELYRASGKFELLDRIPLKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNFLYLRLD
 GTTKSEDRAAL
 LKKFNEPGSQYFIFLLSTRAGGLGLNLQAADTVVIFDSDWNPHQDLQAQDRAHRIGQQN
 EVRVLRLCTVN
 SVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAILEHEEENEDEEVPDDE
 TLNQMIARREE
 EFDLFMRMDMDRRREDARNPKRKPRLMEEDELPSWIIKDDAEVERLTCEEEEEKIFGRG
 SRQRRDVEDYSD
 ALTEKQWLRAIEDGNLEEMEEVRLKKRKRRRNVDKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLS
 PNPPKLTQMNI
 AIIDTVINYKDSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLG
 DLEKDVMLLCH
 NAQTFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEEDEEESESEAKSV
 KVKIKLNKKDD
 KGRDKGKGKKRPNRGKAKPVVSDFDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

Sequência de proteínas da isoforma SNF2L2 humana do ativador
 de transcrição global provável d (GenBank, nº de registro
 NP_001276327.1)

MWLAIEDGNLEEMEEVRLKKRKRRRNVDKDPKEDVEKAKKRRGRPPAEKLS
 PNPPKLTQMNAIIDTV
 INYKDSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLGDLEKDV
 MLLCHNAQTFN
 LEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEEDEEESESEAKSVKVKIKL
 NKKDDKGRDKG
 KGKKRPNRGKAKPVVSDFDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

SMARCA4

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano, subfamília a, membro 4 (SMARCA4), variante de transcrito 1 (GenBank, nº de registro NM_001128849.1)

GGCGGGGGAGGCGCCGGGAAGTCGACGGCGCCGGCGGCTCCTGCAGGAGGCCACTGTCT
GCAGCTCCCGT
GAAGATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAACCTCTCGGCCAGGTCCTTCCCCGG
GCCCTGGCCCT
TCCCCTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCCACAGCAT
GATGGGGCCCA
GCCCAGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCCATCCCCACCCAGGGGCCTGGAGGGTACCCT
CAGGACAACAT
GCACCAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCTGGACGACCCGC
GCTACAACCAG
ATGAAAGGAATGGGGATGCGGTCAGGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCCAGCCC
CATGGACCAGC
ACTCCCAAGGTTACCCCTCGCCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCCA
GCCAGTGGCCC
GTCTTCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGCTGACC
CCCAGGCCTTG
GGGCAGCAGAACCAGGGGCCCAACCCCATTTAACCAGAACCAGCTGCACCAGCTCAGAGC
TCAGATCATGG
CCTACAAGATGCTGGCCAGGGGGCAGCCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAG
GGCAAGCGGCC
GATGCCCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCCGCAACAG
GACCCGGCCCT
GGCCCTGGCCCTGGCCCCGGCCCCGGGTCCCGGCCCGGCACCTCCAAATTACAGCAGGCC
TCATGGTATGG
GAGGGCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCTCGGGCGTGCCCCCGGGATGCCAGGCCAG
CCTCCTGGAGG
GCCTCCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCCCACGAGCACCC
CTCAGAAGCTG
ATTCCCCCGCAGCCAACGGGCCGCCCTTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCCACCCGCCGC
CTCGCCCGTGA
TGCCACCGCAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCAGCCCGCGCCCATGGTGCCACTG
CACCAGAAGCA
GAGCCGCATCACCCCATCCAGAAGCCGCGGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGG
AGCGCGAGTAC
AGGCTGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAGGAACTTGAAAACCTTCCCGGGTCCCT
GGCCGGGGATT
TGCGAACCAGCGACCATTTAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACTTCCAGAGGCAG
CTGCGCCAGGA
GGTGGTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCT
ACAAGCGCAGC

AAGCGCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGAT
CGAGCAGGAGC
GCAAGCGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGAT
TTCAAGGAATA
TCACAGATCCGTACAGGCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATG
CCAACACGGAG
CGGGAGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGC
TGAAGATGAGG
AGGGGTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTTGACG
CAGACAGACGA
GTACGTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCGGCAGCACAAAGGCTGCCAGGTCGCCAAGG
AGAAAAAGAAG
AAAAAGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGGCCGGA
TGGCGAGCCTC
TGGACGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGG
AAGATCCTCAC
AGGCACAGATGCCCCAAAGCCGGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGGT
ATGAAGTAGCT
CCGAGGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGA
GCAGCCGCAGG
CAGCACAGCCTCCCACCCTGCCCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGC
GATGACGTCTC
TGAGGTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATG
GCGTGTCCCAG
GCCCTTGACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCCATGCTGTCACTGAGAGAGT
GGACAAGCAGT
CAGCGCTTATGGTCAATGGTGTCTCTAAACAGTACCAGATCAAAGGTTTGGAGTGGCTG
GTGTCCCTGTA
CAACAACAACCTGAACGGCATCCTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGGAAGACCATCCAGA
CCATCGCGCTC
ATCACGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTTCCTCATCATCGTGCCTCT
CTCAACGCTGT
CCAAGTGGGCGTACGAGTTTGACAAGTGGGCCCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAG
GGATCCCCAGC
AGCAAGACGGGCCTTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTTGCTGACGA
CGTACGAGTAC
ATCATCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGA
AGGTCACCGCA
TGAAGAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACTATGTGGCACCCCGC
CGCCTGCTGCT
GACGGGCACACCGCTGCAGAACAAAGCTTCCCGAGCTCTGGGCGCTGCTCAACTTCCTGC
TGCCACCATC
TTCAAGAGCTGCAGCACCTTCGAGCAGTGGTTTAACGCACCCTTTGCCATGACCGGGGA
AAAGGTGGACC

TGAATGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTC
 TTGCTCCGACG
 ACTCAAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCCCAAAAGGTGGAGTACGTCATCAAGTGCG
 ACATGTCTGCG
 CTGCAGCGAGTGCTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTC
 CGAGAAGGACA
 AGAAGGGCAAAGGCGGCACCAAGACCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATC
 TGCAACCACCC
 CTACATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTTTCCGAGCACTTGGGGTTCACTGGCGGCA
 TTGTCCAAGGG
 CTGGACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTTGAGCTTCTTGATAGAATTCTTCCCAAACCT
 CCGAGCAACCA
 ACCACAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTAC
 TTTGCGTATCG
 CGGCTTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGGCATGCTGC
 TGAAAACCTTC
 AACGAGCCCCGGCTCTGAGTACTTCATCTTCCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGGGCTCGG
 CCTGAACCTCC
 AGTCGGCAGACACTGTGATCATTTTTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAA
 GCGCAGGACCG
 AGCCACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACA
 GCGTGGAGGAG
 AAGATCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCAACGTGGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGG
 CATGTTGACC
 AGAAGTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCGCCTTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAG
 CAGGATGAGAG
 CAGACACTGCAGCACGGGCAGCGGCAGTGCCAGCTTCGCCCACACTGCCCCCTCCGCCAG
 CGGGCGTCAAC
 CCCGACTTGAGGAGCCACCTCTAAAGGAGGAAGACGAGGTGCCCCGACGACGAGACCGT
 CAACCAGATGA
 TCGCCCGGCACGAGGAGGAGTTTGATCTGTTCATGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGC
 GAGGAGGCCCG
 CAACCCCAAGCGGAAGCCGCGCCTCATGGAGGAGGACGAGCTCCCCTCGTGGATCATCA
 AGGACGACGCG
 GAGGTGGAGCGGCTGACCTGTGAGGAGGAGGAGGAGAAGATGTTGCGCCGTGGCTCCCG
 CCACCGCAAGG
 AGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAAGCAGTGGCTCAAGAAAATTACAGGAAAA
 GATATCCATGA
 CACAGCCAGCAGTGTGGCACGTGGGCTACAATTCCAGCGTGGCCTTCAGTTCTGCACAC
 GTGCGTCAAAG
 GCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAGGTCCGGCAGAAGAAATCATC
 ACGGAAGCGCA
 AGCGAGACAGCGACCGGGCTCCTCCACCCCGACCACCAGCACCCGCAGCCGCGACAAG
 GACGACGAGAG

CAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCGCTGCCGAGAACTCTCCCCTAACCCACCCA
 ACCTCACCAAG
 AAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGGACGTCA
 GCTCAGCGAGG
 TCTTCATCCAGCTGCCCTCGCGAAAGGAGCTGCCCGAGTACTACGAGCTCATCCGCAAG
 CCCGTGGACTT
 CAAGAAGATAAAGGAGCGCATTCGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGACCTAGAGA
 AGGACGTCATG
 CTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTATGAAGACTC
 CATCGTCTTGC
 AGTCGGTCTTCACCAGCGTGCGGCAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTGAAGGCGAG
 GAGAGTGAGGA
 GGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATCTCGGTCCGTCAAAGTGAAGA
 TCAAGCTTGGC
 CGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGGCCGAGCCGAGGGTC
 CCGAGCCAAGC
 CGGTCGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAGGAAGTGGC
 AGCGAAGAAGA
 CTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCCTCGTTCCAGAGCTGAGATGGCAT
 AGGCCTTAGCA
 GTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTTCAGACTTGGAGTAAACTGTATAAACAAAAGAA
 TCTTCCATATT
 TATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTTGTGACTGGCCCTGTCCTGGCATCAGTAGCA
 TCTGTAAACAGC
 ATTAAGTGTCTTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGGGAACACACGATACCTGT
 TTTTCTTTTCC
 GTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGCAGTTTGGAGTCACTGTAGTTAAGTGTGGATGCAT
 GTGCGTCACCG
 TCCACTCCTCCTACTGTATTTTATTGGACAGGTCAGACTCGCCGGGGGGCCCGGCGAGGG
 TATGTCAGTGT
 CACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAGCCAAAAAAA

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de
 actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano,
 subfamília a, membro 4 (SMARCA4), variante de transcrito 2
 (GenBank, nº de registro NM_001128844.1)

GGAGAGGCCCGCCGCGGTGCTGAGGGGGAGGGGAGCCGGCGAGCGCGCGCAGCGGGG
 CGCGGGTGGCG
 CGCGTGTGTGTGAAGGGGGGGCGGTGGCCGAGGCGGGCGGGCGCGCGCAGGCTTCC
 CCTCGTTTGGC
 GGCGGCGGCGGCTTCTTTGTTTCGTGAAGAGAAGCGAGACGCCCATTTCTGCCCCGGCC
 CCGCGCGGAGG
 GGCGGGGAGGCGCCGGGAAGTCGACGGCGCCGGCGGCTCCTGCGTCTCGCCCTTTTGC
 CCAGGCTAGAG

TGCAGTGGTGCGGTCATGGTTCCTGAGCCTCAACCTCCTGGACTCAGCAGGAGGCCA
 CTGTCTGCAGC
 TCCCGTGAAGATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCCTT
 CCCCAGGCGCCT
 GGCCCTTCCCTGGAGCCATGCTGGGCCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCCA
 CAGCATGATGG
 GGCCAGCCAGGGCGCCCTCAGCAGGACACCCCATCCCCACCCAGGGGCTGGAGGG
 TACCCTCAGGA
 CAACATGCACCAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACG
 ACCCGCGCTAC
 AACCAGATGAAAGGAATGGGGATGCGGTGAGGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCC
 CAGCCCCATGG
 ACCAGCACTCCCAAGGTTACCCCTCGCCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCA
 GTTCCAGCCAG
 TGGCCCGTCTTCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTG
 CTGACCCCCAG
 GCCTTGGGGCAGCAGAACCGGGGCCCCAACCCCATTTAACCAGAACCAGCTGCACCAGCT
 CAGAGCTCAGA
 TCATGGCCTACAAGATGCTGGCCAGGGGGCAGCCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCG
 GTGCAGGGCAA
 GCGGCCGATGCCCAGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCCG
 CAACAGGACCC
 GGCCCTGGCCCTGGCCCTGGCCCCGGCCCGGGTCCCGGCCCGGCACCTCCAAATTACAG
 CAGGCCTCATG
 GTATGGGAGGGCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCTCGGGCGTGCCCCCGGGATGCCA
 GGCCAGCCTCC
 TGGAGGGCCTCCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCCACGA
 GCACCCCTCAG
 AAGCTGATTCCCCCGCAGCCAACGGGCGCCCTTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCCACC
 CGCCGCCTCGC
 CCGTGATGCCACCGCAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCCAGCCCGCGCCCATGGTG
 CCACTGCACCA
 GAAGCAGAGCCGCATCACCCCATCCAGAAGCCGCGGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCC
 TGCAGGAGCGC
 GAGTACAGGCTGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAGGAACTTGAAAACCTTCCCGG
 GTCCCTGGCCG
 GGGATTGCGAACCAGCGACCATTTAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACTTCCAG
 AGGCAGCTGCG
 CCAGGAGGTGGTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTA
 AGGCCTACAAG
 CGCAGCAAGCGCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCA
 GAAGATCGAGC
 AGGAGCGCAAGCGCCGGCAGAAGCACCCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCC
 AAGGATTTCAA

GGAATATCACAGATCCGTACAGGCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGT
ACCATGCCAAC
ACGGAGCGGGAGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCT
CATGGCTGAAG
ATGAGGAGGGGTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTC
TTGCAGCAGAC
AGACGAGTACGTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCGGCAGCACAAGGCTGCCCAGGTCTG
CCAAGGAGAAA
AAGAAGAAAAAGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGG
GCCGGATGGCG
AGCCTCTGGACGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAG
AGTGGGAAGAT
CCTCACAGGCACAGATGCCCCCAAAGCCGGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACC
CGGGGTATGAA
GTAGCTCCGAGGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGA
GGAAGAGCAGC
CGCAGGCAGCACAGCCTCCCACCCTGCCCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCA
GACAGCGATGA
CGTCTCTGAGGTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATG
AATATGGCGTG
TCCCAGGCCCTTGACAGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCCATGCTGTCACTGA
GAGAGTGGACA
AGCAGTCAGCGCTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAGATCAAAGGTTTGGAG
TGGCTGGTGTG
CCTGTACAACAACAACCTGAACGGCATCCTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGGAAGACCA
TCCAGACCATC
GCGCTCATCACGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTTCCTCATCATCGT
GCCTCTCTCAA
CGCTGTCCAACCTGGGCGTACGAGTTTGACAAGTGGGCCCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCT
TACAAGGGATC
CCCAGCAGCAAGACGGGCCTTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTTGC
TGACGACGTAC
GAGTACATCATCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGT
GGACGAAGGTC
ACCGCATGAAGAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACTATGTGGCA
CCCCGCCGCCT
GCTGCTGACGGGCACACCGCTGCAGAACAAGCTTCCCGAGCTCTGGGCGCTGCTCAACT
TCCTGCTGCCC
ACCATCTTCAAGAGCTGCAGCACCTTCGAGCAGTGGTTTAAACGCACCCTTTGCCATGAC
CGGGGAAAAGG
TGGACCTGAATGAGGAGGAAACCATTTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGG
CCCTTCTTGCT
CCGACGACTCAAGAAGGAAGTCGAGGCCCAGTTGCCCGAAAAGGTGGAGTACGTCATCA
AGTGCGACATG

TCTGCGCTGCAGCGAGTGCTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGA
TGGCTCCGAGA
AGGACAAGAAGGGCAAAGGCGGCACCAAGACCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGG
AAGATCTGCAA
CCACCCCTACATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTTTCCGAGCACTTGGGGTTCCTG
GCGGCATTGTC
CAAGGGCTGGACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTTGAGCTTCTTGATAGAATTCTTCC
CAAACCTCCGAG
CAACCAACCACAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAA
GATTACTTTGC
GTATCGCGGCTTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGGCA
TGCTGCTGAAA
ACCTTCAACGAGCCCGGCTCTGAGTACTTCATCTTCCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGG
GCTCGGCCTGA
ACCTCCAGTCGGCAGACACTGTGATCATTTTTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGAC
CTGCAAGCGCA
GGACCGAGCCCACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCG
TCAACAGCGTG
GAGGAGAAGATCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCAACGTGGACCAGAAGGTGATCCA
GGCCGGCATGT
TCGACCAGAAGTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCGCCTTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCAC
GAGGAGCAGGA
TGAGAGCAGACACTGCAGCACGGGCAGCGGCAGTGCCAGCTTCGCCCACACTGCCCCTC
CGCCAGCGGGC
GTCAACCCCGACTTGAGAGGAGCCACCTCTAAAGGAGGAAGACGAGGTGCCCCGACGACGA
GACCGTCAACC
AGATGATCGCCCGGCACGAGGAGGAGTTTGATCTGTTCATGCGCATGGACCTGGACCGC
AGGCGCGAGGA
GGCCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGCCTCATGGAGGAGGACGAGCTCCCCTCGTGGA
TCATCAAGGAC
GACGCGGAGGTGGAGCGGCTGACCTGTGAGGAGGAGGAGGAGAAGATGTTGCGCCGTGG
CTCCCGCCACC
GCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAAGCAGTGGCTCAAGGCCATCGAG
GAGGGCACGCT
GGAGGAGATCGAAGAGGAGGTCCGGCAGAAGAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACA
GCGACGCCGGC
TCCTCCACCCCGACCACCAGCACCCGCGAGCCGCGACAAGGACGACGAGAGCAAGAAGCA
GAAGAAGCGCG
GGCGGCCGCTGCCGAGAACTCTCCCCTAACCACCCAACCTCACCAAGAAGATGAAG
AAGATTGTGGA
TGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGGACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTCATCC
AGCTGCCCTCG
CGAAAGGAGCTGCCCCGAGTACTACGAGCTCATCCGCAAGCCCGTGGACTTCAAGAAGAT
AAAGGAGCGCA

```

TTCGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGACCTAGAGAAGGACGTCATGCTCCTGTGC
CAGAACGCACA
GACCTTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTATGAAGACTCCATCGTCTTGCAGTCGGTCT
TCACCAGCGTG
CGGCAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTGAAGGCGAGGAGAGTGAGGAGGAGGAAGA
GGGCGAGGAGG
AAGGCTCCGAATCCGAATCTCGGTCCGTCAAAGTGAAGATCAAGCTTGGCCGGAAGGAG
AAGGCACAGGA
CCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGGCCGAGCCGAGGGTCCCGAGCCAAGCCGGTCGTGA
GTGACGATGAC
AGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAGGAAGTGGCAGCGAAGAAGACTGAGCCCC
GACATTCCAGT
CTCGACCCCCGAGCCCCCTCGTTCCAGAGCTGAGATGGCATAGGCCTTAGCAGTAACGGGT
AGCAGCAGATG
TAGTTTCAGACTTGGAGTAAACTGTATAAACAAAAGAATCTTCCATATTTATACAGCA
GAGAAGCTGTA
GGACTGTTTGTGACTGGCCCTGTCCTGGCATCAGTAGCATCTGTAACAGCATTAAGTGT
CTTAAAGAGAG
AGAGAGAGAATTCCGAATTGGGGAACACACGATACCTGTTTTTCTTTTCCGTTGCTGGC
AGTACTGTTGC
GCCGCAGTTTGGAGTCACTGTAGTTAAGTGTGGATGCATGTGCGTCACCGTCCACTCCT
CCTACTGTATT
TTATTGGACAGGTCAGACTCGCCGGGGGGCCCGGCGAGGGTATGTCAGTGTCAGTGGATG
TCAAACAGTAA
TAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAGCCAAAAA

```

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano, subfamília a, membro 4 (SMARCA4), variante de transcrito 4 (GenBank, nº de registro NM 001128845.1)

```

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCCTTCCCCGGGCCC
TGGCCCTTCCC
CTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCCACAGCATGATG
GGGCCAGCCC
AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCCATCCCCACCCAGGGGCCTGGAGGGTACCCTCAGG
ACAACATGCAC
CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
CAACCAGATGA
AAGGAATGGGGATGCGGTGAGGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCCATG
GACCAGCACTC
CCAAGGTTACCCCTCGCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCCAGCCA
GTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGCTGACCCCCA
GGCCTTGGGGC

```

AGCAGAACCGGGGCCCAACCCCATTTAACCAGAACCAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
ATCATGGCCTA
CAAGATGCTGGCCAGGGGGCAGCCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCA
AGCGGCCGATG
CCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCCGCAACAGGACC
CGGCCCTGGCC
CTGGCCCTGGCCCCGGCCCCGGGTCCCGGCCCGGCACCTCCAAATTACAGCAGGCCTCAT
GGTATGGGAGG
GCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCTCGGGCGTGCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTC
CTGGAGGGCCT
CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCCACGAGCACCCCTCA
GAAGCTGATTC
CCCCGCAGCCAACGGGCGCCCTTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCCACCCGCCGCCTCG
CCCGTGATGCC
ACCGCAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCCAGCCCGCGCCCATGGTGCCACTGCACC
AGAAGCAGAGC
CGCATCACCCCATCCAGAAGCCGCGGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
CGAGTACAGGC
TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAGGAACCTTGAAAACCTTCCCGGGTCCCTGGCC
GGGGATTTGCG
AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACTTCCAGAGGCAGCTGC
GCCAGGAGGTG
GTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
GCGCAGCAAGC
GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAG
CAGGAGCGCAA
GCGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTTCTCCAGCATGCCAAGGATTTCA
AGGAATATCAC
AGATCCGTACAGGCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAA
CACGGAGCGGG
AGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGCTGAA
GATGAGGAGGG
GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTTGCAGCAGA
CAGACGAGTAC
GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCGGCAGCACAAGGCTGCCCAGGTGCGCAAGGAGAA
AAAGAAGAAAA
AGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGGCCGGATGGC
GAGCCTCTGGA
CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
TCCTCACAGGC
ACAGATGCCCCCAAAGCCGGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGGTATGA
AGTAGCTCCGA
GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAGCAG
CCGCAGGCAGC

ACAGCCTCCCACCTGCCCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
 ACGTCTCTGAG
 GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
 GTCCCAGGCCC
 TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCCATGCTGTCACTGAGAGAGTGGAC
 AAGCAGTCAGC
 GCTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAGATCAAAGGTTTGGAGTGGCTGGTGT
 CCTGTACAAC
 AACAACTGAACGGCATCCTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGGAAGACCATCCAGACCAT
 CGCGCTCATCA
 CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTTCCTCATCATCGTGCCTCTCTCA
 ACGCTGTCCAA
 CTGGGCGTACGAGTTTGACAAGTGGGCCCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAGGGAT
 CCCCAGCAGCA
 AGACGGGCCTTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTTGCTGACGACGTA
 CGAGTACATCA
 TCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
 CACCGCATGAA
 GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACTATGTGGCACCCCGCCGCC
 TGCTGCTGACG
 GGCACACCGCTGCAGAACAAGCTTCCCGAGCTCTGGGCGCTGCTCAACTTCCTGCTGCC
 CACCATCTTCA
 AGAGCTGCAGCACCTTCGAGCAGTGGTTTAACGCACCCTTTGCCATGACCGGGGAAAAG
 GTGGACCTGAA
 TGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTCTTGC
 TCCGACGACTC
 AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCCGAAAAGGTGGAGTACGTCATCAAGTGCGACAT
 GTCTGCGCTGC
 AGCGAGTGCTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAG
 AAGGACAAGAA
 GGGCAAAGGCGGCACCAAGACCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATCTGCA
 ACCACCCCTAC
 ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTTTCCGAGCACTTGGGGTTCCTGGCGGCATTGT
 CCAAGGGCTGG
 ACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTTGAGCTTCTTGATAGAATTCTTCCCAAACCTCCGA
 GCAACCAACCA
 CAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTTG
 CGTATCGCGGC
 TTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGGCATGCTGCTGAA
 AACCTTCAACG
 AGCCCGGCTCTGAGTACTTCATCTTCCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGGGCTCGGCCTG
 AACCTCCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCATTTTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAAGCGC
 AGGACCGAGCC

CACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACAGCGT
GGAGGAGAAGA
TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCAACGTGGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGGCATG
TTCGACCAGAA
GTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCGCCTTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGG
ATGAGGAGGAA
GACGAGGTGCCCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGATCGCCCGGCACGAGGAGGAGTT
TGATCTGTTCA
TGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGCGAGGAGGCCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGC
CTCATGGAGGA
GGACGAGCTCCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCGGAGGTGGAGCGGCTGACCTGTG
AGGAGGAGGAG
GAGAAGATGTTGCGCCGTGGCTCCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
GACGGAGAAGC
AGTGGCTCAAGACCCTGAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAG
GTCCGGCAGAA
GAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCCGACCACCA
GCACCCGCAGC
CGCGACAAGGACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCGCCTGCCGAGAA
ACTCTCCCCTA
ACCCACCCAACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAG
GACAGCAGCAG
TGGACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGCGAAAGGAGCTGCCCGAGT
ACTACGAGCTC
ATCCGCAAGCCCGTGGACTTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTCGCAACCACAAGTACCG
CAGCCTCAACG
ACCTAGAGAAGGACGTCATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTTCAACCTGGAGGGC
TCCCTGATCTA
TGAAGACTCCATCGTCTTGCAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCGGCAGAAAATCGAGAAGG
AGGATGACAGT
GAAGGCGAGGAGAGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATC
TCGGTCCGTCA
AAGTGAAGATCAAGCTTGGCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGG
CGGCCGCCGAG
CCGAGGGTCCCGAGCCAAGCCGGTCGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGG
AGGACCGCTCA
GGAAGTGGCAGCGAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCCTCG
TTCCAGAGCTG
AGATGGCATAGGCCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTTCAGACTTGGAGTA
AAACTGTATAA
ACAAAAGAATCTTCCATATTTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTTGTGACTGGCC
CTGTCCTGGCA
TCAGTAGCATCTGTAACAGCATTAACGTGTCTTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATT
GGGGAACACAC

GATACCTGTTTTCTTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGAGTTTGGAGTCACT
 GTAGTTAAGTG
 TGGATGCATGTGCGTCACCGTCCACTCCTCCTACTGTATTTTATTGGACAGGTCAGACT
 CGCCGGGGGCC
 CGGCGAGGGTATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAA
 AACGCACAGCC
 AAAAAAAAAA

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano, subfamília a, membro 4 (SMARCA4), variante de transcrito 5 (GenBank, nº de registro NM_001128846.1)

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCCTTCCCCGGGCCC
 TGGCCCTTCCC
 CTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCCACAGCATGATG
 GGGCCCAGCCC
 AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCCATCCCCACCCAGGGGCCTGGAGGGTACCCTCAGG
 ACAACATGCAC
 CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
 CAACCAGATGA
 AAGGAATGGGGATGCGGTGAGGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCCATG
 GACCAGCACTC
 CCAAGGTTACCCCTCGCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCCAGCCA
 GTGGCCCGTCT
 TCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGCTGACCCCCA
 GGCCTTGGGGC
 AGCAGAACCAGGGGCCCAACCCCATTTAACCAGAACCAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
 ATCATGGCCTA
 CAAGATGCTGGCCAGGGGGCAGCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCA
 AGCGGCCGATG
 CCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCCGCAACAGGACC
 CGGCCCTGGCC
 CTGGCCCTGGCCCCGGCCCGGTCCCGGCCCGGCACCTCCAAATTACAGCAGGCCTCAT
 GGTATGGGAGG
 GCCCAACATGCCTCCCCAGGACCCTCGGGCGTGCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTC
 CTGGAGGGCCT
 CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCCACGAGCACCCCTCA
 GAAGCTGATTC
 CCCCCGAGCCAACGGGCGCCCTTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCACCCGCCGCCTCG
 CCCGTGATGCC
 ACCGCAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCAGCCCGCGCCCATGGTGCCACTGCACC
 AGAAGCAGAGC
 CGCATCACCCCCATCCAGAAGCCGCGGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
 CGAGTACAGGC

TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAGGAACTTGAAAACCTTCCCGGGTCCCTGGCC
GGGGATTTGCG
AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACTTCCAGAGGCAGCTGC
GCCAGGAGGTG
GTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
GCGCAGCAAGC
GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAG
CAGGAGCGCAA
GCGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGATTTCA
AGGAATATCAC
AGATCCGTCACAGGCCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAA
CACGGAGCGGG
AGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGCTGAA
GATGAGGAGGG
GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTTGCAGCAGA
CAGACGAGTAC
GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCGGCAGCACAAGGCTGCCCAGGTGCGCAAGGAGAA
AAAGAAGAAAA
AGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGGCCGGATGGC
GAGCCTCTGGA
CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
TCCTCACAGGC
ACAGATGCCCCCAAAGCCGGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGGTATGA
AGTAGCTCCGA
GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAGCAG
CCGCAGGCAGC
ACAGCCTCCACCCCTGCCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
ACGTCTCTGAG
GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
GTCCCAGGCCC
TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCCATGCTGTCACTGAGAGAGTGGAC
AAGCAGTCAGC
GCTTATGGTCAATGGTGTCTCTCAAACAGTACCAGATCAAAGGTTTGGAGTGGCTGGTGT
CCCTGTACAAC
AACAACCTGAACGGCATCCTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGGAAGACCATCCAGACCAT
CGCGCTCATCA
CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTTCCTCATCATCGTGCCTCTCTCA
ACGCTGTCCAA
CTGGGCGTACGAGTTTGACAAGTGGGCCCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAGGGAT
CCCCAGCAGCA
AGACGGGCCTTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTTGCTGACGACGTA
CGAGTACATCA
TCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
CACCGCATGAA

GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACTATGTGGCACCCCGCCGCC
TGCTGCTGACG
GGCACACCGCTGCAGAACAAGCTTCCCGAGCTCTGGGCGCTGCTCAACTTCCTGCTGCC
CACCATCTTCA
AGAGCTGCAGCACCTTCGAGCAGTGGTTTAACGCACCCTTTGCCATGACCGGGGAAAAG
GTGGACCTGAA
TGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTCTTGC
TCCGACGACTC
AGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCCGAAAAGGTGGAGTACGTCATCAAGTGCGACAT
GTCTGCGCTGC
AGCGAGTGCTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAG
AAGGACAAGAA
GGGCAAAGGCGGCACCAAGACCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATCTGCA
ACCACCCCTAC
ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTTTCCGAGCACTTGGGGTTCCTGGCGGCATTGT
CCAAGGGCTGG
ACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTTGAGCTTCTTGATAGAATTCTTCCCAAACCTCCGA
GCAACCAACCA
CAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTTG
CGTATCGCGGC
TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGGCATGCTGCTGAA
AACCTTCAACG
AGCCCGGCTCTGAGTACTTCATCTTCCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGGGCTCGGCCTG
AACCTCCAGTC
GGCAGACACTGTGATCATTTTTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAAGCGC
AGGACCGAGCC
CACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACAGCGT
GGAGGAGAAGA
TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCAACGTGGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGGCATG
TTCGACCAGAA
GTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCGCCTTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGG
ATGAGGAGGAA
GACGAGGTGCCCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGATCGCCCGGCACGAGGAGGAGTT
TGATCTGTTCA
TGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGCGAGGAGGCCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGC
CTCATGGAGGA
GGACGAGCTCCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCGGAGGTGGAGCGGCTGACCTGTG
AGGAGGAGGAG
GAGAAGATGTTGCGCCGTGGCTCCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
GACGGAGAAGC
AGTGGCTCAAGACCCTGAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAG
GTCCGGCAGAA
GAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCCGACCACCA
GCACCCGCAGC

CGCGACAAGGACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCGCCTGCCGAGAA
 ACTCTCCCCTA
 ACCCACCCAACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAG
 GACAGCAGTGG
 ACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGCGAAAGGAGCTGCCCCGAGTACT
 ACGAGCTCATC
 CGCAAGCCCCGTGGACTTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTTCGCAACCACAAGTACCGCAG
 CCTCAACGACC
 TAGAGAAGGACGTCATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTTCAACCTGGAGGGCTCC
 CTGATCTATGA
 AGACTCCATCGTCTTGCAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCGGCAGAAAATCGAGAAGGAGG
 ATGACAGTGAA
 GCGGAGGAGAGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATCTCG
 GTCCGTCAAAG
 TGAAGATCAAGCTTGGCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGG
 CGGCCGAGCCG
 AGGGTCCCGAGCCAAGCCGGTCGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGG
 ACCGCTCAGGA
 AGTGGCAGCGAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCCCTCGTTC
 CAGAGCTGAGA
 TGGCATAGGCCCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTTCAGACTTGGAGTAAAA
 CTGTATAAACA
 AAAGAATCTTCCATATTTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTTGTGACTGGCCCTG
 TCCTGGCATCA
 GTAGCATCTGTAACAGCATTAACTGTCTTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGG
 GAACACACGAT
 ACCTGTTTTTCTTTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGCAGTTTGGAGTCACTGTA
 GTTAAGTGTGG
 ATGCATGTGCGTCACCGTCCACTCCTCCTACTGTATTTTATTGGACAGGTCAGACTCGC
 CGGGGGCCCCG
 CGAGGGTATGTGAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAAC
 GCACAGCCAAA
 AAAAAA

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de
 actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano,
 subfamília a, membro 4 (SMARCA4), variante de transcrito 6
 (GenBank, nº de registro NM_001128847.1)

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCCTTCCCCGGGCCC
 TGGCCCTTCCC
 CTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCACAGCATGATG
 GGGCCCAGCCC
 AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCCATCCCCACCCAGGGGCCTGGAGGGTACCCTCAGG
 ACAACATGCAC

CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
CAACCAGATGA
AAGGAATGGGGATGCGGTGAGGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCCATG
GACCAGCACTC
CCAAGGTTACCCCTCGCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCCAGCCA
GTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGCTGACCCCCA
GGCCTTGGGGC
AGCAGAACCAGGGGGCCCAACCCCATTTAACCAGAACCAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
ATCATGGCCTA
CAAGATGCTGGCCAGGGGGCAGCCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCA
AGCGGCCGATG
CCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCCGCAACAGGACC
CGGCCCTGGCC
CTGGCCCTGGCCCCGGCCCCGGGTCCCGGCCCGGCACCTCCAAATTACAGCAGGCCTCAT
GGTATGGGAGG
GCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCTCGGGCGTGCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTC
CTGGAGGGCCT
CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCCACGAGCACCCCTCA
GAAGCTGATTC
CCCCGCAGCCAACGGGGCCGCCCTTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCCACCCGCCGCCTCG
CCCGTGATGCC
ACCGCAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCCAGCCCGCGCCCATGGTGCCACTGCACC
AGAAGCAGAGC
CGCATCACCCCATCCAGAAGCCGCGGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
CGAGTACAGGC
TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAGGAACCTTGAAAACCTTCCCGGGTCCCTGGCC
GGGGATTTGCG
AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACTTCCAGAGGCAGCTGC
GCCAGGAGGTG
GTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
GCGCAGCAAGC
GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAG
CAGGAGCGCAA
GCGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTTCTCCAGCATGCCAAGGATTTCA
AGGAATATCAC
AGATCCGTACAGGC AAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAA
CACGGAGCGGG
AGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGCTGAA
GATGAGGAGGG
GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTTGCAGCAGA
CAGACGAGTAC
GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCGGCAGCACAAGGCTGCCCAGGTGCGCAAGGAGAA
AAAGAAGAAAA

AGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGGCCGGATGGC
GAGCCTCTGGA
CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
TCCTCACAGGC
ACAGATGCCCCCAAAGCCGGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGGTATGA
AGTAGCTCCGA
GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAGCAG
CCGCAGGCAGC
ACAGCCTCCACCCCTGCCCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
ACGTCTCTGAG
GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
GTCCAGGCC
TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCCATGCTGTCACTGAGAGAGTGGAC
AAGCAGTCAGC
GCTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAGATCAAAGGTTTGGAGTGGCTGGTGT
CCCTGTACAAC
AACAACTGAACGGCATCCTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGGAAGACCATCCAGACCAT
CGCGCTCATCA
CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTTCCTCATCATCGTGCCTCTCTCA
ACGCTGTCCAA
CTGGGCGTACGAGTTTGACAAGTGGGCCCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAGGGAT
CCCCAGCAGCA
AGACGGGCCTTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTTGCTGACGACGTA
CGAGTACATCA
TCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
CACCGCATGAA
GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACTATGTGGCACCCCGCCGCC
TGCTGCTGACG
GGCACACCGCTGCAGAACAAGCTTCCCGAGCTCTGGGCGCTGCTCAACTTCCTGCTGCC
CACCATCTTCA
AGAGCTGCAGCACCTTCGAGCAGTGGTTTAACGCACCCTTTGCCATGACCGGGGAAAAG
GTGGACCTGAA
TGAGGAGGAAACCATTTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTCTTGC
TCCGACGACTC
AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCCGAAAAGGTGGAGTACGTCATCAAGTGCGACAT
GTCTGCGCTGC
AGCGAGTGCTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAG
AAGGACAAGAA
GGGCAAAGGCGGCACCAAGACCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATCTGCA
ACCACCCCTAC
ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTTTCCGAGCACTTGGGGTTCCTGGCGGCATTGT
CCAAGGGCTGG
ACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTTGAGCTTCTTGATAGAATTCTTCCCAAACCTCCGA
GCAACCAACCA

CAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTTG
CGTATCGCGGC
TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGGCATGCTGCTGAA
AACCTTCAACG
AGCCCGGCTCTGAGTACTTCATCTTCCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGGGCTCGGCCTG
AACCTCCAGTC
GGCAGACACTGTGATCATTTTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAAGCGC
AGGACCGAGCC
CACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACAGCGT
GGAGGAGAAGA
TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCAACGTGGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGGCATG
TTCGACCAGAA
GTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCGCCTTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGG
ATGAGGAGGAA
GACGAGGTGCCCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGATCGCCCGGCACGAGGAGGAGTT
TGATCTGTTCA
TGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGCGAGGAGGCCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGC
CTCATGGAGGA
GGACGAGCTCCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCGGAGGTGGAGCGGCTGACCTGTG
AGGAGGAGGAG
GAGAAGATGTTGCGCCGTGGCTCCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
GACGGAGAAGC
AGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAGGTCCGGCAG
AAGAAATCATC
ACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCCGACCACCAGCACCCGCA
GCCGCGACAAG
GACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCCTGCCGAGAACTCTCCCC
TAACCCACCCA
ACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGC
AGTGGACGTCA
GCTCAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGCGAAAGGAGCTGCCCCGAGTACTACGAGC
TCATCCGCAAG
CCCGTGGACTTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTCGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAA
CGACCTAGAGA
AGGACGTCATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATC
TATGAAGACTC
CATCGTCTTGCGAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCGGCAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACA
GTGAAGGCGAG
GAGAGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATCTCGGTCCGT
CAAAGTGAAGA
TCAAGCTTGCCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGGGCCG
AGCCGAGGGTC
CCGAGCCAAGCCGGTCGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCT
CAGGAAGTGGC

```

AGCGAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCCTCGTTCCAGAGC
TGAGATGGCAT
AGGCCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTTCAGACTTGGAGTAAAACTGTAT
AAACAAAAGAA
TCTTCCATATTTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTTGTGACTGGCCCTGTCCTGG
CATCAGTAGCA
TCTGTAAACAGCATTAACTGTCTTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGGGAACAC
ACGATACCTGT
TTTTCTTTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGCAGTTTGGAGTCACTGTAGTTAAG
TGTGGATGCAT
GTGCGTCACCGTCCACTCCTCCTACTGTATTTTATTGGACAGGTCAGACTCGCCGGGGG
CCCGGCGAGGG
TATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAG
CCAAAAA

```

Sequência de mRNA do regulador de cromatina dependente de actina, associado à matriz, relacionado a SWI/SNF humano, subfamília a, membro 4 (SMARCA4), variante de transcrito 7 (GenBank, nº de registro NM 001128848.1)

```

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCCTTCCCCGGGCCC
TGGCCCTTCCC
CTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCACAGCATGATG
GGGCCAGCCC
AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCCATCCCCACCCAGGGGCCTGGAGGGTACCCTCAGG
ACAACATGCAC
CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
CAACCAGATGA
AAGGAATGGGGATGCGGTCAGGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCCATG
GACCAGCACTC
CCAAGGTTACCCCTCGCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCCAGCCA
GTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGCTGACCCCCA
GGCCTTGGGGC
AGCAGAACCGGGGCCCAACCCCATTTAACCAGAACCAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
ATCATGGCCTA
CAAGATGCTGGCCAGGGGGCAGCCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCA
AGCGGCCGATG
CCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCCGCAACAGGACC
CGGCCCTGGCC
CTGGCCCTGGCCCCGGCCCCGGGTCCCGGCCCGGCACCTCCAAATTACAGCAGGCCTCAT
GGTATGGGAGG
GCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCTCGGGCGTGCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTC
CTGGAGGGCCT
CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCCACGAGCACCCCTCA
GAAGCTGATTC

```


CCCCGCAGCCAACGGGCGCCCTTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCCACCCGCCGCCTCG
CCCGTGATGCC
ACCGCAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCCAGCCCGCGCCCATGGTGCCACTGCACC
AGAAGCAGAGC
CGCATCACCCCCATCCAGAAGCCGCGGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
CGAGTACAGGC
TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAGGAACTTGAAAACCTTCCCGGGTCCCTGGCC
GGGGATTTGCG
AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACTTCCAGAGGCAGCTGC
GCCAGGAGGTG
GTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
GCGCAGCAAGC
GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAG
CAGGAGCGCAA
GCGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGATTTCA
AGGAATATCAC
AGATCCGTCACAGGCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAA
CACGGAGCGGG
AGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGCTGAA
GATGAGGAGGG
GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTTGCAGCAGA
CAGACGAGTAC
GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCGGCAGCACAAGGCTGCCCAGGTGCCAAGGAGAA
AAAGAAGAAAA
AGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGGCCGGATGGC
GAGCCTCTGGA
CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
TCCTCACAGGC
ACAGATGCCCCCAAAGCCGGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGGTATGA
AGTAGCTCCGA
GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAGCAG
CCGCAGGCAGC
ACAGCCTCCCACCCTGCCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
ACGTCTCTGAG
GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
GTCCCAGGCCC
TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCCATGCTGTCACTGAGAGAGTGGAC
AAGCAGTCAGC
GCTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAGATCAAAGGTTTGGAGTGGCTGGTGT
CCCTGTACAAC
AACAACTGAACGGCATCCTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGGAAGACCATCCAGACCAT
CGCGCTCATCA
CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTTCCTCATCATCGTGCCTCTCTCA
ACGCTGTCCAA

CTGGGCGTACGAGTTTGACAAGTGGGCCCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAGGGAT
 CCCCAGCAGCA
 AGACGGGCCTTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTTGCTGACGACGTA
 CGAGTACATCA
 TCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
 CACCGCATGAA
 GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACTATGTGGCACCCCGCCGCC
 TGCTGCTGACG
 GGCACACCGCTGCAGAACAAAGCTTCCCGAGCTCTGGGCGCTGCTCAACTTCCTGCTGCC
 CACCATCTTCA
 AGAGCTGCAGCACCTTCGAGCAGTGGTTTAACGCACCCTTTGCCATGACCGGGGAAAAG
 GTGGACCTGAA
 TGAGGAGGAAACCATTTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTCTTGC
 TCCGACGACTC
 AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCCGAAAAGGTGGAGTACGTCATCAAGTGCGACAT
 GTCTGCGCTGC
 AGCGAGTGCTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAG
 AAGGACAAGAA
 GGGCAAAGGCGGCACCAAGACCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATCTGCA
 ACCACCCCTAC
 ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTTTCCGAGCACTTGGGGTTCCTGGCGGCATTGT
 CCAAGGGCTGG
 ACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTTGAGCTTCTTGATAGAATTCTTCCCAAACCTCCGA
 GCAACCAACCA
 CAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTTG
 CGTATCGCGGC
 TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGGCATGCTGCTGAA
 AACCTTCAACG
 AGCCCGGCTCTGAGTACTTCATCTTCCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGGGCTCGGCCTG
 AACCTCCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCATTTTTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAAGCGC
 AGGACCGAGCC
 CACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACAGCGT
 GGAGGAGAAGA
 TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCAACGTGGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGGCATG
 TTCGACCAGAA
 GTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCGCCTTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGG
 ATGAGGAGGAA
 GACGAGGTGCCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGATCGCCCGGCACGAGGAGGAGTT
 TGATCTGTTCA
 TGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGGAGGAGGCCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGC
 CTCATGGAGGA
 GGACGAGCTCCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCGGAGGTGGAGCGGCTGACCTGTG
 AGGAGGAGGAG

GAGAAGATGTTTCGGCCGTGGCTCCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
 GACGGAGAAGC
 AGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAGGTCCGGCAG
 AAGAAATCATC
 ACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCCGACCACCAGCACCCGCA
 GCCGCGACAAG
 GACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCGCCTGCCGAGAACTCTCCCC
 TAACCCACCCA
 ACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGT
 GGACGTCAGCT
 CAGCGAGGTCTTTCATCCAGCTGCCCTCGCGAAAGGAGCTGCCCCGAGTACTACGAGCTCA
 TCCGCAAGCCC
 GTGGACTTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTTCGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGA
 CCTAGAGAAGG
 ACGTCATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTAT
 GAAGACTCCAT
 CGTCTTGCGAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCGGCAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTG
 AAGGCGAGGAG
 AGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATCTCGGTCCGTCAA
 AGTGAAGATCA
 AGCTTGGCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGGCCGCGAGC
 CGAGGGTCCCG
 AGCCAAGCCGGTCGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAG
 GAAGTGGCAGC
 GAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCCCTCGTTCCAGAGCTGA
 GATGGCATAGG
 CCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTTCAGACTTGGAGTAAACTGTATAAA
 CAAAAGAATCT
 TCCATATTTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTTGTGACTGGCCCTGTCCTGGCAT
 CAGTAGCATCT
 GTAACAGCATTAACGTCTTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGGGAACACACG
 ATACCTGTTTT
 TCTTTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGAGTTTGGAGTCACTGTAGTTAAGTGT
 GGATGCATGTG
 CGTCACCGTCCACTCCTCCTACTGTATTTTATTGGACAGGTCAGACTCGCCGGGGGCCC
 GGCGAGGGTAT
 GTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAGCCA
 AAAAAAAA

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador de transcrição A (GenBank, n° de registro NP_001122321.1)

MSTPDPPLGGTTPRPGPSPGPGSPGAMLGSPGSPGSAHSMMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPPSPMDDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS

SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRPM
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPGPPPNYSRPHGMGGPNMPPPGPSGVP
 PGMFGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPPQPTGRPSAPPAPVPPAASPMPPQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQEV
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKEKKKKKKKKKAENAEQOTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDAHRIENAKQDVEDDEYGVSQALARGLQSYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQI
 KGLEWLVS LYN
 NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGS PAA
 RRAFVPQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNT
 HYVAPRRLLLT
 GTPLQNKLPFWALLNLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIIRRLH
 KVLRPFLRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAQGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTI
 MQLRKICNHPY
 MFQHIIESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRIILPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFFNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIIFDSDWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDESR
 HCSTGSGSASFAHTAPPPAGVNPDLPEPLKEEDEVPDDETVNQMIARHEEEFDLFMRM
 DLDLRRREEARN
 PKRKPRLMEDELPSWIIKDDAEVERLTCEEEEEKMFGRGSRHRKEVDYSDSLTEKQWL
 KKITGKDIHDT
 ASSVARGLQFQRLQFCTRASKAIEEGTLEEIEEEVVRQKKSSRKRKRDS DAGSSTPTTS
 TRSRDKDESK
 KQKKRGRPPAEKLSNPPNLTKMKKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEY
 YELIRKPVDFK
 KIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGLIYEDSIVLQSVFTSVRQKIEKE
 DDSEGESEEEE
 EEEEEEGSESESRSVKVIKLGRKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRAKPVVSDDDSEEEQEE
 DRSGSGSEED

KYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLNDLEKDV
MLLCQNAQTEN
LEGSLIYEDSIVLQSVFTSVRQKIEKEDDSEGESEEEEEEGEESESESRSVKVKIKL
GRKEKAQDRLK
GRRRPSRGSRAKPVVSDDDSEEEQEEDRSGSGSEED

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador
de transcrição C (GenBank, nº de registro NP_001122317.1)

MSTPDPLGGTTPRPGPSPGPGSPGAMLGSPGSPGSAHSMMPSPGPPSAGHPIPTQ
GPGGYPQDNMH
QMHKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
ASSPVPASGPS
SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
LQMAVQGKRPM
PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPPGPSGVP
PGMPGQPPGGP
PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPPQPTGRPSAPPVPPAASPVMPPQTQSPGQPAQP
APMVPLHQKQS
RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELNLPGLAGDLRTKATIELKALRL
LNFQRQLRQEV
VVCMRRTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLN
LQHAKDFKEYH
RSVTGKIQLTKAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
LAYLLQQTDEY
VANLTELVRQHKAQVAKEKKKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
IHVESGKILTG
TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKK
IPDPDSDDVSE
VDARHIIENAKQDVEDDEYGVSQALARGLQSYAVAHAVTERVVDKQSALMVNGVLKQYQI
KGLEWLVS
NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRINGPFLIIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
VKVSYKGS
PAA
RRAFVPQLRSGKFNVLTTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNT
HYVAPRRL
LLT
GTPLQNKLP
ELWALLN
FLLPTIF
KSCSTFE
QWFNAP
FAMTGE
KVDLNEE
ETILII
RRLH
KVL
RPFLL
RRL
KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGGTKTLMNTI
MQLRKICNHPY
MFQHIIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRI
LPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
TIMEDYFAYRG
FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKT
FNEPGSEYFI
FLLSTRAGGLGLNLQSADTVII
FDSDWN
PHQDLQAQDRA
HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQSSSHERRAFLQA
ILEHEEQDEEE

DEVPDDET VNQM IARHEEE FDLFMRMDLDRRREEARNPKRKPRLMEEDELPSWIIKDDA
 EVERLTCEEEEE
 EKMFGGRGSRHRKEVDYSDSLTEKQWLKTLKAIEEGTLEEIEEEVRQKKSSRKRKRDSDA
 GSSTPTTSTRS
 RDKDDESKKQKKRGRPPAEKLSNPPNLTCKMKKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLP
 SRKELPEYYEL
 IRKPVDFFKKIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGLIYEDSIVLQSVFTS
 VRQKIEKEDDS
 EGESEEEEEEGEEGSESESRSVKVKIKLGRKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRAKPVVSDD
 DSEEEQEEDRS
 GSGSEED

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador de transcrição D (GenBank, nº de registro NP_001122318.1)

MSTPDPLGGTTPRPGPSPGPGSPGAMLGPSGPGSPGSAHSMMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRPM
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPPGPSGVP
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLI PPQPTGRPSAPPVPPAASPVMPPQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQEV
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKEKKKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDA RHIIENAKQDVDDDEYGVSQALARGLQSYAVAHAVTERVVKQSALMVNGVLKQYQI
 KGLEWLVS LYN
 NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGS PAA
 RRAFVPQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNT
 HYVAPRRLLLT
 GTPLQNKLP ELWALLN FLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIIRRLH
 KVLRPFLRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAAGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTI
 MQLRKICNHPY

MFQHIIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRIILPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDSDWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVLRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDEEE
 DEVPDDETQMIARHEEEFDLFMRMDLDRRREEARNPKRKPRIMEEDELPSWIIKDDA
 EVERLTCEEEE
 EKMFGGRGSRHRKEVDYSDSLTEKQWLKTLKAIEEGTLEEIEEEVRQKKSSRKRKRDSDA
 GSSTPTTSTRS
 RDKDDESKKQKKRGRPPAEKLSPNPPNLTKMKKIVDAVIKYKDSSGRQLSEVFIQLPS
 RKELPEYYELI
 RKPVDFFKKIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTENLEGLIYEDSIVLQSVFTSV
 RQKIEKEDDSE
 GEESEEEEEEGEESSESRSVKVKIKLGRKEKAQDRLKGRRRPSRGSRAKPVVSDDD
 SEEEQEEDRSG
 SGSEED

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador de transcrição E (GenBank, nº de registro NP_001122319.1)

MSTPDPLGGTTPRPGSPGPGSPGAMLGPSGPGSPGSAHSMGPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRPM
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPPGPSGVP
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPPQPTGRPSPAPPVPPAASPVMPPQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQEV
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLN I
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTKAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVQRHKAQVAKEKKKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VДАРННЕНАКQDVDDDEYGVSQALARGLQSYAVAHAVTERVVKQSALMVNGVLKQYQI
 KGLEWLVS LYN
 NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRINGPFLIIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGSPAA

RRAFPVQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNT
 HYVAPRRLLLT
 GTPLQNKLPWALLNLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIIRRLH
 KVLRPFLRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAAGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTI
 MQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRIILPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFFNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIIFDSDWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDEEE
 DEVPDDETQNMARHEEEFDLFMRMDLDRRREEARNPKRKPRLMEEDELPWIIKDDA
 EVERLTCEEE
 EKMFGGRSRHRKEVDYSDSLTEKQWLKAIEEGTLEEIEEEVRQKSSSRKRKRDSAGSS
 TPTTSTRSRDK
 DDESKKQKKRGRPPAEKLSNPPNLTKMKKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRK
 ELPEYYELIRK
 PVDFKKIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFFNLEGLIYEDSIVLQSVFTSVRQ
 KIEKEDDSEGE
 EEEEEEGEEEGSESESRSVKVIKLGKKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRAKPVVSDDDSE
 EEQEEDRSGSG
 SEED

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador de transcrição F (GenBank, nº de registro NP_001122320.1)

MSTPDPLGGTTPRPGSPGPGSPGAMLGSPGSPGSAHSMGSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRPM
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPPGPSGVP
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPPQPTGRPSPAPPVPPAASPVMPPQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQEV
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQLTKAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKEKKKKKKKKKAENAEQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG

```

TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKK
IPDPDSDDVSE
VDARHIIENAKQDQDDEYGVSQALARGLQSYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQI
KGLEWLVS LYN
NNLNGILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
VKVSYKGSPAA
RRAFVPQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNT
HYVAPRRLLLT
GTPLQNKLPWALLNFWLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIIRRLH
KVLRPFLRL
KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAQGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTI
MQLRKICNHPY
MFQHIIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRIILPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
TIMEDYFAYRG
FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTFFNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDSDWN
PHQDLQAQDRA
HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
ILEHEEQDEEE
DEVPPDETQVNMIAHHEEEFDLFMRMDLDRRREEARNPKRKPRLMEEDELPWIIKDDA
EVERLTCEEEE
EKMFGGRSGRHRKEVDYSDSLTEKQWLKAIEEGTLEEIEEEVVRQKSSSRKRKRDSAGSS
TPTTSTRSRDK
DDESKKQKKRGRPPAEKLSNPPNLTCKMKKIVDAVIKYKDSSGRQLSEVFIQLPSRKE
LPEYYELIRKP
VDFKKIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGLIYEDSIVLQSVFTSVRQK
IEKEDDSEGEE
SEEEEEEGEEGSESESRSVKVKIKLGRKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRAKPVVSDDDSEE
EQEEDRSGSGS
EED

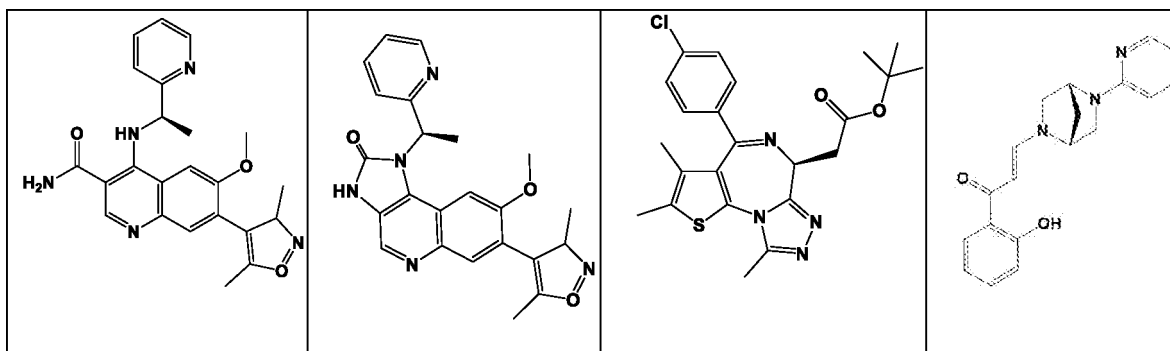
```

Antagonistas de SMARCA2

[0118] Os antagonistas de SMARCA2 são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, os compostos mostrados na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2: Inibidores de SMARCA2

BMCL 2968	I-BET151	JQ1	PFI3
-----------	----------	-----	------



[0119] Inibidores adicionais de SMARCA2 são

conhecidos na técnica ou serão evidentes para o versado na técnica com base na presente revelação. A revelação não é limitada nesse sentido.

[0120] Em certos aspectos da revelação, um antagonista ou inibidor de SMARCA2 "inibe seletivamente" ou "antagoniza seletivamente" a atividade de SMARCA2 de uma célula quando o mesmo inibe a atividade de SMARCA2 mais eficientemente do que inibe a atividade de SMARCA4. Por exemplo, em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista seletivo tem um IC₅₀ para SMARCA2 que é pelo menos 40 por cento inferior ao IC₅₀ para SMARCA4. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista seletivo tem um IC₅₀ para o SMARCA2 que é pelo menos 50 por cento inferior ao IC₅₀ para SMARCA4. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista seletivo tem um IC₅₀ para o SMARCA2 que é pelo menos 60 por cento inferior ao IC₅₀ para SMARCA4. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista seletivo tem um IC₅₀ para SMARCA2 que é pelo menos 70 por cento inferior ao IC₅₀ para SMARCA4. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista seletivo tem um IC₅₀ para SMARCA2 que é pelo menos 80 por cento inferior ao IC₅₀ para SMARCA4. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista seletivo tem um IC₅₀ para SMARCA2 que é pelo menos 90 por cento inferior ao IC₅₀ para SMARCA4. Em algumas modalidades, o antagonista ou inibidor

seletivo de SMARCA2 não exerce, essencialmente, efeito inibitório em SMARCA4.

[0121] Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 2 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 5 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 10 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 20 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 50 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 100 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 1000 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 10000 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade de SMARCA2 pelo menos 100000 vezes mais eficientemente que a atividade de SMARCA4.

[0122] Em algumas modalidades, a expressão ou função reduzida, ou perda de função, de SMARCA4 confere sensibilidade da dita célula à inibição de SMARCA2.

[0123] Em certos aspectos da revelação, o inibidor ou antagonista tem como alvo o domínio de helicase de SMARCA2. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista tem como alvo o domínio de ATP de SMARCA2. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista não tem como alvo o bromodomínio de SMARCA2. Em algumas modalidades, o inibidor ou antagonista tem como alvo o bromodomínio de SMARCA2.

[0124] Em alguns aspectos, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 10%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 20%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 30%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 40%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 50%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 60%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 70%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2)

inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 80%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 90%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 95%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em pelo menos 98%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 em ou pelo menos 99%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade helicase de SMARCA2 e suprime a atividade de SMARCA2.

[0125] Em alguns aspectos, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 10%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 20%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 30%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 40%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 50%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 60%. Em algumas modalidades, um antagonista de

SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 70%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 80%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 90%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 95%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em pelo menos 98%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 em ou pelo menos 99%. Em algumas modalidades, um antagonista de SMARCA2 (por exemplo, um inibidor de SMARCA2) inibe a atividade ATPase de SMARCA2 e suprime a atividade de SMARCA2

[0126] Em certos aspectos da revelação, o antagonista de SMARCA2 ou o inibidor inibe a atividade de SMARCA2. A inibição da atividade de SMARCA2 pode ser detectada com o uso de qualquer método adequado. A inibição pode ser medida, por exemplo, em termos de taxa de atividade de SMARCA2 ou como produto da atividade de SMARCA2.

[0127] A inibição é uma inibição mensurável comparada com um controle adequado. Em algumas modalidades, a inibição é pelo menos 10 por cento de inibição em comparação com um controle adequado. Ou seja, a taxa de atividade enzimática ou a quantidade de produto com o inibidor é inferior ou igual a 90 por cento da taxa ou quantidade correspondentes alcançadas sem o inibidor. Em algumas modalidades, a inibição é pelo menos 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, ou 95 por

cento de inibição em comparação com um controle adequado. Em algumas modalidades, a inibição é pelo menos 99 por cento de inibição em comparação com um controle adequado. Ou seja, a taxa de atividade enzimática ou a quantidade de produto com o inibidor é inferior ou igual a 1 por cento da taxa ou quantidade correspondentes alcançadas sem o inibidor.

Formulações Farmacêuticas

[0128] A revelação também fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto da revelação, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e um ou mais outros agentes terapêuticos revelados no presente documento, misturados com carreadores ou excipiente (ou excipientes) farmaceuticamente adequados em doses para tratar ou prevenir uma doença ou afecção conforme descrito no presente documento. As composições farmacêuticas da revelação também podem ser administradas em combinação com outros agentes terapêuticos ou modalidades terapêuticas simultânea, sequencial ou alternadamente.

[0129] Misturas de composições da revelação também podem ser administradas ao paciente como uma simples mistura ou em composições farmacêuticas formuladas adequadas. Por exemplo, alguns aspectos da revelação referem-se a uma composição farmacêutica que compreende uma dose terapeuticamente eficaz de um composto da revelação, ou um sal, hidrato, enantiômero ou estereoisômero farmaceuticamente aceitável da mesma; um ou mais outros agentes terapêuticos e um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[0130] Uma "composição farmacêutica" é uma formulação que contém os compostos da revelação em uma forma adequada para administração a um sujeito. Um composto da

revelação e um ou mais outros agentes terapêuticos descritos no presente documento podem, cada um, ser formulados individualmente ou em múltiplas composições farmacêuticas em quaisquer combinações dos ingredientes ativos. Consequentemente, um ou mais vias de administração podem ser apropriadamente escolhidas com base na forma de dosagem de cada composição farmacêutica. Alternativamente, um composto da revelação e um ou mais outros agentes terapêuticos descritos no presente documento podem ser formulados como uma composição farmacêutica.

[0131] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está a granel ou em forma de dosagem unitária. A forma de dosagem unitária é qualquer uma dentre uma variedade de formas, incluindo, por exemplo, uma cápsula, uma bolsa IV, um comprimido, uma única bomba em um inalador aerossol ou um frasco. A quantidade de ingrediente ativo (*por exemplo*, uma formulação do composto revelado ou sal, hidrato, solvato ou isômero do mesmo) em uma dose unitária de composição é uma quantidade eficaz e varia de acordo com o tratamento específico envolvido. O versado na técnica compreenderá que, às vezes, é necessário realizar variações na rotina da dosagem, dependendo da idade e da condição do paciente. A dosagem também dependerá da via de administração. Está contemplada uma variedade de rotas, incluindo oral, pulmonar, retal, parenteral, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inalatória, bocal, sublingual, intrapleural, intratecal e similares. Formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto desta revelação incluem pós, aspersões, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, emplastos e inalantes. Em algumas modalidades, o

composto ativo é misturado sob condições estéreis com um carreador farmacêuticamente adequado, e com quaisquer conservantes, tampões ou propelentes que sejam necessários.

[0132] Conforme usado no presente documento, a expressão "farmacêuticamente aceitável" se refere àqueles compostos, ânions, cátions, materiais, composições, carreadores, e/ou formas de dosagem que estão dentro do escopo de bom senso médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcionalmente com uma razão de benefício/risco razoável.

[0133] "Excipiente farmacêuticamente aceitável" designa um excipiente útil para a preparação de uma composição farmacêutica, que é geralmente seguro, não tóxico e nem indesejável biologicamente nem de outro modo, incluindo um excipiente aceitável para uso veterinário, bem como para uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmacêuticamente aceitável", como usado na especificação e reivindicações, inclui tanto um como mais de um desses excipientes.

[0134] Uma composição farmacêutica da revelação é formulada para ser compatível com sua via pretendida de administração. Exemplos de vias de administração incluem administração parenteral, *por exemplo*, intravenosa, intradérmica, subcutânea, oral (*por exemplo*, inalação), transdérmica (tópica), e transmucosal. As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica ou subcutânea podem incluir os componentes a seguir: um diluente estéril, como água para injeção, solução salina, óleos fixados, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros

solventes sintéticos; agentes antibacterianos, como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes, como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes, como ácido etilenodiaminotetraacético; tampões, como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. A preparação parenteral pode estar envolvida em ampolas, seringas descartáveis ou múltiplos frascos de dose feitos de vidro ou plástico.

[0135] Uma composição da revelação pode ser administrada a um sujeito em muitos dos métodos bem conhecidos atualmente usados para tratamento quimioterápico. Por exemplo, para o tratamento dos cânceres, um composto da revelação pode ser diretamente injetado nos tumores, injetado na corrente sanguínea ou em cavidades do corpo, tomado por via oral ou através de emplastros. A dose escolhida deve ser suficiente para constituir um tratamento eficaz, mas não tão alta a ponto de ocasionar efeitos colaterais inaceitáveis. O estado da condição de doença (por exemplo, câncer, pré-câncer e similares) e a saúde do paciente devem ser preferencialmente monitorizados de perto durante o e durante um razoável período após o tratamento.

[0136] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme usado no presente documento, refere-se a uma quantidade de um agente farmacêutico para tratar, amenizar ou prevenir uma doença ou afecção identificada, ou para exibir um efeito terapêutico ou inibitório detectável. O efeito pode ser detectado por qualquer método de ensaio conhecido na técnica. A quantidade eficaz precisa para um indivíduo dependerá do

peso corporal, tamanho e saúde do indivíduo; da natureza e extensão da condição; e dos agentes terapêuticos ou da combinação de agentes terapêuticos selecionados para administração. Quantidades terapêuticamente eficazes para uma dada situação podem ser determinadas por experimentação de rotina que está dentro da habilidade e julgamento do clínico. Em alguns aspectos, a doença ou afecção a ser tratada é câncer. Em alguns aspectos, a doença ou afecção a ser tratada é um distúrbio de proliferação de células.

[0137] Em certas modalidades, a quantidade terapêuticamente eficaz de cada agente farmacêutico usado em combinação será menor, quando usado em combinação, em comparação à monoterapia com cada agente isoladamente. Tal quantidade terapêuticamente eficaz mais baixa poderia proporcionar menor toxicidade do regime terapêutico.

[0138] Para qualquer composto, a quantidade terapêuticamente eficaz pode ser estimada inicialmente quer em ensaios de cultura celular, por exemplo, de células neoplásicas, ou em modelos animais, usualmente ratos, camundongos, coelhos, cães ou porcos. O modelo animal pode ser também usado para se determinar a gama de concentrações e rota de administração apropriados. Tal informação pode ser depois usada para se determinarem doses e rotas para administração úteis em humanos. A eficácia terapêutica/profilática e a toxicidade podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, *por exemplo*, ED₅₀ (a dose terapêuticamente eficaz em 50% da população) e LD₅₀ (a dose letal para 50% da população). A razão de dose entre efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expresso como

a razão LD₅₀/ED₅₀. São preferenciais composições farmacêuticas que exibam grandes índices terapêuticos. A dosagem pode variar nessa faixa dependendo da forma de dosagem empregada, sensibilidade do paciente e da via de administração.

[0139] A dosagem e a administração são ajustadas para fornecer níveis suficientes do agente ativo (ou agentes ativos) ou para manter o efeito desejado. Fatores que podem ser tomados em consideração incluem a gravidade do estado da doença, saúde geral do indivíduo, idade, peso, e gênero do indivíduo, regime alimentar, momento e frequência de administração, combinação de fármacos (ou combinações de fármacos, sensibilidades à reação, e tolerância/resposta à terapia. Composições farmacêuticas de longa duração podem ser administradas a cada 3 a 4 dias, a cada semana, ou uma vez a cada duas semanas dependendo da meia-vida e taxa de eliminação da formulação particular.

[0140] As composições farmacêuticas que contêm os compostos ativos da revelação podem ser fabricadas de uma maneira geralmente conhecida, *por exemplo*, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou liofilização. As composições farmacêuticas podem ser formuladas de uma maneira convencional com o uso de um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis que compreendem excipientes e/ou auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmacêuticamente. Obviamente que a formulação apropriada depende da via de administração escolhida.

[0141] As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (quando

solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Para administração intravenosa, os carreadores adequados incluem solução salina fisiológica, água bacterioestática, Cremophor EL[®] (BASF, Parsippany, N.J.) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em todos os casos, a composição deve ser estéril e deve ser fluida ao ponto que a seringabilidade fácil exista. A mesma deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservada contra a ação contaminante de micro-organismos, como bactérias e fungos. O carreador pode ser um solvente ou meio de dispersão que contém, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido e semelhantes) e misturas adequadas dos mesmos. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula desejado no caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser alcançada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e semelhantes. Em muitos casos, será preferencial incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, poliálcoois, como manitol e sorbitol, e cloreto de sódio na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser promovida mediante a inclusão na composição de um agente que retarda a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[0142] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando-se o composto ativo na quantidade necessária em um solvente apropriado com um ou uma combinação

de ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguido por esterilização filtrada. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando-se o composto ativo em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários a partir dos enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação são secagem a vácuo e secagem por congelamento que rendem um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional a partir de uma solução estéril anteriormente filtrada do mesmo.

[0143] As composições orais incluem geralmente um diluente inerte ou um carreador farmacologicamente aceitável comestível. As mesmas podem ser envolvidas em cápsulas de gelatina ou comprimidas em pastilhas. Com o propósito de administração terapêutica oral, o composto ativo pode ser incorporado a excipientes e usado na forma de pastilhas, losangos ou cápsulas. As composições orais também podem ser preparadas com uso de um carreador fluido para uso como um enxaguante bucal, em que o composto no carreador fluido é aplicado oralmente e bochechado e expectorado ou engolido. Agentes de ligação farmacologicamente compatíveis e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e similares podem conter qualquer um dos seguintes ingredientes, ou compostos de uma natureza similar: um ligante, como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente, como amido ou lactose, um agente desintegrante, como ácido algínico, Primogel ou amido de milho; um lubrificante, como estearato de magnésio ou Sterotes; um deslizante, como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como sacarose ou

sacarina; ou um agente aromatizante, como menta, salicilato de metila, ou aroma de laranja.

[0144] Para administração por inalação, os compostos são administrados na forma de uma pulverização por aerossol a partir de recipiente ou dispensador pressurizado, que contém um propulsor adequado, por exemplo, um gás como dióxido de carbono, ou um nebulizador.

[0145] A administração sistêmica pode também ser por meios transmucosais ou transdérmicos. Para administração transmucosal ou transdérmica são usados na formulação penetrantes apropriados à barreira a ser permeada. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, detergentes, sais de bile, e derivados de ácido fusídico. A administração transmucosal pode ser alcançada através do uso de pulverizações nasais ou supositórios. Para administração transdérmica, os compostos ativos são formulados em pomadas, unguentos, géis, ou cremes, conforme geralmente conhecido na técnica.

[0146] Os compostos ativos podem ser preparados com carreadores farmacêuticamente aceitáveis que protegerão o composto contra a eliminação rápida do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de aplicação microencapsulada. Os polímeros biocompatíveis biodegradáveis podem ser usados, como acetato de etileno vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, e ácido poliláctico. Os métodos para preparação de tais formulações serão evidentes para aqueles versados na técnica. Os materiais também podem ser obtidos comercialmente a partir de Alza Corporation e Nova Pharmaceuticals, Inc. As suspensões lipossômicas (incluindo

lipossomos alvejados para células infectadas com anticorpos monoclonais para antígenos virais) também podem ser usados como carreadores farmacêuticamente aceitáveis. Os mesmos podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, conforme descrito na Patente n° US 4.522.811.

[0147] É especialmente vantajoso formular composições orais ou parenterais em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma de dosagem unitária, conforme usado no presente documento, se refere a unidades fisicamente discretas adequadas para dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado; cada unidade que contém uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejável em associação com o carreador farmacêutico necessário. A especificação para as formas unitárias de dosagem da revelação é ditada por e diretamente dependente das características exclusivas do composto ativo e do efeito terapêutico particular a ser alcançado.

[0148] Em aplicações terapêuticas, as dosagens dos antagonistas de SMARCA2 (por exemplo, inibidores) descritos no presente documento, outros agentes terapêuticos descritos no presente documento, composições que compreendem um composto da revelação e um ou mais outros agentes terapêuticos, ou as composições farmacêuticas usadas de acordo com a revelação variam dependendo do agente, da idade, do peso e da condição clínica do paciente receptor e da experiência e julgamento do clínico ou médico que administra a terapia, entre outros fatores que afetam a dosagem selecionada. Geralmente, a dose deve ser suficiente para resultar no retardamento e, de

preferência, na regressão do crescimento dos tumores e também, de preferência, causar a regressão completa do câncer. As dosagens podem variar entre cerca de 0,01 mg/kg por dia e cerca de 5.000 mg/kg por dia. Em alguns aspectos, as dosagens podem estar na faixa de 1 mg/kg por dia a cerca de 1.000 mg/kg por dia. Em alguns aspectos, a dose estará na faixa de cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 50 g/dia; cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 25 g/dia; cerca de 0,1 mg/dia a cerca de 10 g/dia; cerca de 0,1 mg a cerca de 3 g/dia; ou cerca de 0,1 mg a cerca de 1 g/dia, em doses únicas, divididas ou contínuas (cuja dose pode ser ajustada para o peso do paciente em kg, superfície corporal em m² e idade em anos). Uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico é aquela que fornece um melhoramento objetivamente identificável conforme observado pelo clínico ou outro observador qualificado. Por exemplo, a regressão de um tumor em um paciente pode ser medida com referência ao diâmetro de um tumor. A diminuição no diâmetro de um tumor indica regressão. A regressão também é indicada pela falha de reincidência de tumores após o tratamento ter sido interrompido. Tal como aqui usado, o termo "maneira eficaz de dosagem" se refere à quantidade de um composto ativo para produzir o efeito biológico desejado em um sujeito ou célula.

[0149] As composições farmacêuticas podem ser incluídas em um recipiente, embalagem ou dispensador, conjuntamente com instruções para a administração.

[0150] A composição da revelação tem capacidade para formar, adicionalmente, sais. A composição da revelação tem capacidade para formar mais de um sal por molécula, por exemplo, mono, di, tri. Todas essas formas também são contempladas no escopo da invenção reivindicada.

[0151] Conforme usado no presente documento, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos da revelação em que o composto progenitor é modificado produzindo-se sais ácidos ou básicos a partir do mesmo. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém sem limitação, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos, tais como aminas, sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos, e semelhantes. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto progenitor formados, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Por exemplo, esses sais não tóxicos convencionais incluem, mas não se limitam, aos derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos selecionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanossulfônico, acético, ascórbico, benzenossulfônico, benzoico, bicarbônico, carbônico, cítrico, edético, etanodissulfônico, 1,2-etanossulfônico, fumárico, glico-heptônico, glucônico, glutâmico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabâmico, bromídrico, clorídrico, iodídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiônico, lático, lactobiônico, laurilsulfônico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantotênico, fenilacético, fosfórico, poligalacturônico, propiônico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfâmico, sulfanílico, sulfúrico, tânico, tartárico, toluenossulfônico, e os ácidos de aminas que ocorrem comumente, por exemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

[0152] Outros exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem ácido hexanoico, ácido

ciclopentanopropiônico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinâmico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido mucônico e semelhantes. A revelação também abrange sais formados quando um próton ácido presente no composto progenitor é substituído por um íon metálico, *por exemplo*, um íon de metal alcalino, um íon alcalino terroso ou um íon de alumínio; ou se coordena com uma base orgânica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e semelhantes.

[0153] Deve ser entendido que todas as referências a sais farmaceuticamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos), do mesmo sal.

[0154] A composição da revelação também pode ser preparada como ésteres, *por exemplo*, ésteres farmaceuticamente aceitáveis. *Por exemplo*, um grupo de função ácido carboxílico em um composto pode ser convertido em seu éster correspondente, *por exemplo*, um éster metílico, etílico ou outro éster. Igualmente, o grupo álcool em um composto pode ser convertido em seu éster correspondente, *por exemplo*, éster de acetato, propionato ou outro.

[0155] A composição, ou seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis, são administrados de modo oral, nasal, transdérmico, pulmonar, inalatório, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutâneo, intramuscular, intravenoso, retal, intrapleural, intratecal e parenteralmenteparenteral. Em algumas modalidades, o composto é administrado por via oral.

O versado na técnica reconhecerá as vantagens de certas vias de administração.

[0156] O regime de dosagem que utiliza os compostos é selecionado de acordo com uma variedade de fatores que incluem tipo, espécies, idade, peso, sexo e condição médica do paciente; a severidade da afecção a ser tratada; a via de administração; a função renal e hepática do paciente; e o composto particular ou sal do mesmo empregado. Um médico ou veterinário normalmente qualificado pode prontamente determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco requerido para prevenir, contrariar, ou deter o progresso da afecção patológica.

[0157] As técnicas para a formulação e administração dos compostos revelados da revelação podem ser encontradas em *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edição, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Em algumas modalidades, os compostos descritos no presente documento, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são usados em preparações farmacêuticas em combinação com um carreador ou diluente farmaceuticamente adequado. Carreadores farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem cargas ou diluentes sólidos inertes e soluções aquosas ou orgânicas estéreis. Os compostos estarão presentes em tais composições farmacêuticas em quantidades suficientes para fornecer a quantidade de dosagem desejada na gama aqui descrita.

[0158] Todas as porcentagens e razões aqui usadas, a menos que indicado de outro modo, são em peso. Outros recursos e vantagens da revelação são evidentes a partir dos diferentes exemplos. Os exemplos fornecidos ilustram componentes e metodologias diferentes úteis na prática da

revelação. Os exemplos não limitam a invenção reivindicada. Com base na presente revelação, o versado na técnica pode identificar e empregar outros componentes e outras metodologias úteis para a prática da revelação.

[0159] Conforme usado no presente documento, um "sujeito que precisa do mesmo" é um sujeito que tem um distúrbio associado a uma diminuição do nível de atividade ou função de SMARCA4 em comparação com um nível de controle, ou a sujeito que tem um maior risco de desenvolver tal distúrbio em relação à população em geral. De preferência, um sujeito que precisa do mesmo tem câncer. Um "sujeito" inclui um mamífero. O mamífero pode ser, por exemplo, qualquer mamífero, por exemplo, um humano, primata, pássaro, camundongo, rato, galinha, cão, gato, vaca, cavalo, cabra, camelo, ovelha ou um porco. De preferência, o mamífero é um ser humano.

[0160] Em algumas modalidades, o nível de controle é um nível de expressão de SMARCA4 em um sujeito ou na célula de um sujeito que não tem câncer. Em algumas modalidades, o nível de controle pode ser um nível de expressão de SMARCA4 em um sujeito ou célula de um sujeito que pertence a uma determinada população, sendo que o nível é igual ou aproximadamente igual ao nível médio de expressão ou função de SMARCA4 observado na dita população. Em algumas modalidades, o nível de controle pode ser um nível de expressão ou função de SMARCA4 que é igual ou aproximadamente igual ao nível médio de expressão ou função de SMARCA4 na população em geral.

[0161] O sujeito da revelação inclui qualquer sujeito humano que tenha sido diagnosticado, tenha sintomas ou esteja em risco de desenvolver um câncer ou uma condição pré-cancerígena. O sujeito da revelação inclui qualquer sujeito

humano que expresse um gene SMARCA4 mutante. Por exemplo, um SMARCA4 mutante compreende uma ou mais mutações, sendo que a mutação é uma substituição, uma mutação pontual, uma mutação sem sentido, uma mutação com troca de sentido, uma deleção ou uma inserção ou qualquer outra mutação de SMARCA4 descrita no presente documento ou, de outro modo, conhecida na técnica por ser associada a uma perda de função de SMARCA4.

[0162] Um sujeito com sua necessidade pode ter câncer refratário ou resistente. "Câncer refratário ou resistente" significa um câncer que não responde a uma linha de tratamento estabelecida. O câncer pode ser resistente no início do tratamento ou pode se tornar resistente durante o tratamento. Em algumas modalidades, o sujeito com sua necessidade tem recorrência de câncer após remissão da terapia mais recente. Em algumas modalidades, o sujeito que precisa do mesmo recebeu não teve sucesso com nenhuma das terapias eficazes conhecidas para tratamento de câncer. Em algumas modalidades, o indivíduo que necessita do mesmo recebeu pelo menos uma terapia anterior. Em certas modalidades, a técnica prévia é monoterapia. Em certas modalidades, a técnica prévia é terapia de combinação.

[0163] Em algumas modalidades, um sujeito com sua necessidade pode ter um câncer secundário como resultado de uma terapia prévia. "Câncer secundário" significa um câncer que surge devido a terapias carcinogênicas anteriores, tal como quimioterapia, ou como resultado das mesmas.

[0164] O sujeito também pode exibir diminuição de função ou expressão de SMARCA4, ou perda de função de SMARCA4.

[0165] Em algumas modalidades, o sujeito é um participante em um teste clínico. Em algumas modalidades, um

critério para participação de um sujeito no teste clínico é uma atividade ou função diminuída de SMARCA4, ou perda de função de SMARCA4, no dito sujeito ou em uma célula do dito sujeito.

[0166] Conforme usado no presente documento, o termo "responsividade" é intercambiável com os termos "responsivo", "sensível" e "sensibilidade", e significa que um sujeito apresenta respostas terapêuticas quando administrado com uma composição da revelação, *por exemplo*, as células tumorais ou os tecidos tumorais do sujeito sofrem apoptose e/ou necrose e/ou exibem crescimento, divisão ou proliferação reduzida. Esse termo também significa que um sujeito terá ou tem uma maior probabilidade, em relação à população em geral, de apresentar respostas terapêuticas quando administrado com uma composição da revelação, *por exemplo*, as células tumorais ou tecidos tumorais do sujeito sofrem apoptose e/ou necrose e/ou exibem crescimento, divisão ou proliferação reduzida.

[0167] Conforme usado no presente documento, "amostra" significa qualquer amostra biológica derivada do sujeito, incluindo, porém sem limitação, células, amostras de tecido, fluidos corporais (incluindo, porém sem limitação, muco, sangue, plasma, soro, urina, saliva e sêmen), células tumorais e tecidos tumorais. De preferência, a amostra é selecionada dentre medula óssea, células do sangue periférico, sangue, plasma e soro. As amostras podem ser fornecidas pelo sujeito sob tratamento ou teste. Alternativamente, as amostras podem ser obtidas pelo médico de acordo com prática de rotina na técnica.

[0168] Conforme usado no presente documento, uma "célula normal" é uma célula que não pode ser classificada

como parte de um "distúrbio de proliferação de células". Uma célula normal carece de crescimento desregulado ou anormal, ou ambos, que pode levar ao desenvolvimento de uma afecção ou doença indesejada. De preferência, uma célula normal possui mecanismos de controle do ponto de verificação de ciclo celular funcionando normalmente.

[0169] Conforme usado no presente documento, "colocar em contato com uma célula" refere-se a uma condição na qual um composto ou outra composição de matéria está em contato direto com uma célula, ou está próximo o suficiente para induzir um efeito biológico desejado em uma célula.

[0170] Conforme usado no presente documento, "composto candidato" refere-se a um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, que foi ou será testado em um ou mais ensaios biológicos *in vitro* ou *in vivo*, a fim de determinar a probabilidade de esse composto eliciar uma resposta biológica ou médica desejada em uma célula, tecido, sistema, animal ou ser humano que é pretendida por um pesquisador ou clínico. Um composto candidato é um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo. A resposta biológica ou médica pode ser o tratamento de câncer. A resposta biológica ou médica pode ser tratamento ou prevenção de um distúrbio de proliferação das células. Ensaios biológicos *in vitro* ou *in vivo* podem incluir, porém sem limitação, ensaios de atividade enzimática, ensaios de mudança de mobilidade eletroforética, ensaios de gene repórter, ensaios de viabilidade celular *in vitro* e os ensaios descritos no presente documento.

[0171] Conforme usado no presente documento, "tratamento" ou "tratar" descreve o gerenciamento e cuidado de

um paciente com o propósito de combater uma doença, afecção ou distúrbio e inclui a administração de um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, de aliviar os sintomas ou as complicações de uma doença, afecção ou distúrbio ou de eliminar a doença, afecção ou distúrbio.

[0172] Uma composição da revelação, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável da mesma, também pode ser usada para prevenir uma doença, afecção ou distúrbio. Conforme usado no presente documento, "prevenção" ou "prevenir" descreve a redução ou eliminação do início dos sintomas ou complicação da doença, afecção ou distúrbio.

[0173] Conforme usado no presente documento, o termo "aliviar" se destina a descrever um processo pelo qual a gravidade de um sinal ou sintoma de um distúrbio é diminuída. Sobretudo, um sinal ou sintoma pode ser aliviado sem ser eliminado. Em algumas modalidades, a administração de composições farmacêuticas da revelação leva à eliminação de um sinal ou sintoma, entretanto, a eliminação não é necessária. Espera-se que as dosagens eficazes diminuam a gravidade de um sinal ou sintoma. Por exemplo, um sinal ou sintoma de um distúrbio, tal como câncer, que pode ocorrer em múltiplas localizações, é aliviado se a gravidade do câncer for diminuída dentro de pelo menos uma das múltiplas localizações.

[0174] Como usado aqui, o termo "gravidade" se destina a descrever o potencial de o câncer se transformar de um estado pré-cancerígeno, ou benigno, em um estado maligno. Alternativa ou adicionalmente, a gravidade se destina a descrever uma etapa do câncer, por exemplo, de acordo com o sistema TNM (aceite pela International Union Against Cancer (UICC) e pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC)) ou

por outros métodos reconhecidos na técnica. Etapa de câncer se refere à extensão ou gravidade do câncer, com base em fatores tais como a localização do tumor primário, tamanho do tumor, número de tumores, e envolvimento de linfonodos (disseminação de câncer em linfonodos). Alternativa ou adicionalmente, a gravidade se destina a descrever o grau de tumor por métodos reconhecidos na técnica (ver, National Cancer Institute, www.cancer.gov). O grau de tumor é um sistema usado para classificar as células cancerígenas em termos de quão anormais elas parecem sob um microscópio e quão rapidamente é provável que o tumor cresça e se dissemine. Muitos fatores são considerados quando se determina o grau de tumor, incluindo a estrutura e padrão de crescimento das células. Os fatores específicos usados para se determinar o grau de tumor variam com cada tipo de câncer. A gravidade descreve também um grau histológico, também chamado diferenciação, que se refere a quanto as células tumorais se assemelham a células normais do mesmo tipo de tecido (ver, National Cancer Institute, www.cancer.gov). Além do mais, a gravidade descreve um grau nuclear, que se refere ao tamanho e forma do núcleo em células tumorais e à percentagem de células tumorais que estão se dividindo (ver, National Cancer Institute, www.cancer.gov).

[0175] Em alguns aspectos da revelação, a gravidade descreve o grau no qual um tumor secretou fatores de crescimento, degradou a matriz extracelular, se tornou vascularizado, perdeu a adesão à tecidos justapostos ou sofreu metástase. Além do mais, a gravidade descreve o número de localizações para as quais o tumor primário se metastizou. Finalmente, a gravidade incluir a dificuldade de tratamento de tumores de tipos e localizações variáveis. Por exemplo, tumores

inoperáveis, aqueles cânceres que têm maior acesso a múltiplos sistemas corporais (tumores hematológicos e imunológicos) e aqueles que são os mais resistentes a tratamentos tradicionais são considerados mais graves. Em estas situações, o prolongamento da expectativa de vida do sujeito e/ou redução da dor, diminuição da proporção de células cancerígenas ou células restritivas a um sistema, e melhoria da etapa de câncer/grau de tumor/grau histológico/grau nuclear são considerados alívio de um sinal ou sintoma do câncer.

[0176] Conforme usado no presente documento, o termo "sintoma" é definido como uma indicação de doença, enfermidade, lesão, ou que algo não está certo com o corpo. Sintomas são sentidos ou observados pelo indivíduo que experimenta o sintoma, mas pode não ser facilmente observado por outros. Outros são definidos como profissionais de não cuidados de saúde.

[0177] Conforme no presente documento, o termo "sinal" também é definido como uma indicação de que algo não está certo com o corpo. Mas os sinais são definidos como coisas que podem ser vistas por um médico, enfermeira, ou outro profissional de cuidados de saúde.

Câncer

[0178] Uma "célula cancerígena" ou "célula cancerosa" é uma célula que manifesta um distúrbio de proliferação de células que é um câncer. Qualquer meio reproduzível de medição pode ser usado para identificar células cancerígenas ou células pré-cancerosas. Células cancerígenas ou células pré-cancerosas podem ser identificadas por tipagem histológica ou gradação de uma amostra de tecido (*por exemplo*, uma amostra de biópsia). Células cancerígenas ou células pré-

cancerosas podem ser identificadas através do uso de marcadores moleculares adequados.

[0179] Cânceres exemplificativos incluem, porém sem limitação, carcinoma adrenocortical, cânceres relacionados a AIDS, linfoma relacionado a AIDS, câncer anal, câncer anorretal, câncer do canal anal, câncer de apêndice, astrocitoma cerebelar infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma basocelular, câncer de pele (não melanoma), câncer biliar, câncer extra-hepático do duto biliar, câncer intra-hepático do duto biliar, câncer de bexiga, câncer de bexiga urinária, câncer ósseo e nas articulações, osteossarcoma e histiocitoma fibroso maligno, câncer no cérebro, tumor cerebral, glioma do tronco cerebral, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, glioma de via visual e hipotalâmico, câncer de mama, adenomas/carcinoides brônquicos, tumor carcinoide, gastrointestinal, câncer do sistema nervoso, linfoma do sistema nervoso, câncer do sistema nervoso central, linfoma do sistema nervoso central, câncer cervical, cânceres infantis, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, distúrbios mieloproliferativos crônicos, câncer de cólon, câncer colorretal, linfoma cutâneo de células T, neoplasia linfoide, micose fungoide, síndrome de Sezary, câncer endometrial, câncer de esôfago, tumor extracraniano de células germinativas, tumor extragonadal de células germinativas, câncer extra-hepático do duto biliar, câncer de olho, melanoma intraocular, retinoblastoma, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico (estômago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor estromal gastrointestinal (GIST), tumor de células

germinativas, tumor de células germinativas do ovário, glioma de tumor trofoblástico gestacional, câncer de cabeça e pescoço, câncer hepatocelular (fígado), linfoma de Hodgkin, câncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, câncer ocular, tumores de células das ilhotas (pâncreas endócrino), sarcoma de Kaposi, câncer de rim, câncer renal, câncer nos rins, câncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mieloide crônica, leucemia de células peludas, câncer dos lábios e da cavidade oral, câncer de fígado, câncer de pulmão, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de pulmão de células pequenas, linfoma relacionado a AIDS, linfoma não Hodgkin, linfoma primário do sistema nervoso central, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraocular (olho), carcinoma de células merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, câncer de pescoço escamoso metastático, câncer de boca, câncer da língua, síndrome de neoplasia endócrina múltipla, micose fungoide, síndromes mielodisplásicas, doenças mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mieloide crônica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiplo, distúrbios mieloproliferativos crônicos, câncer nasofaríngeo, neuroblastoma, câncer oral, câncer da cavidade oral, câncer orofaríngeo, câncer de ovário, câncer epitelial de ovário, tumor ovariano de baixo potencial maligno, câncer pancreático, câncer pancreático de células das ilhotas, câncer de seio paranasal e cavidade nasal, câncer de paratireoide, câncer de pênis, câncer de faringe, feocromocitoma, pinoblastoma e tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, tumor da pituitária, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiplo, blastoma pleuropulmonar, câncer de próstata, câncer retal,

pelve renal e ureter, câncer de células transicionais, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, câncer de glândula salivar, família Ewing de tumores de sarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tecidos moles, câncer uterino, sarcoma uterino, câncer de pele (não melanoma), câncer de pele (melanoma), carcinoma de pele de células merkel, câncer de intestino delgado, sarcoma de tecido mole, carcinoma de células escamosas, câncer de estômago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriais, câncer testicular, câncer de garganta, timoma, timoma e carcinoma tímico, câncer de tireoide, câncer de células transicionais da pelve renal e do ureter e outros órgãos urinários, tumor trofoblástico gestacional, câncer uretral, câncer uterino endometrial, sarcoma uterino, câncer do corpo uterino, câncer vaginal, câncer vulvar e tumor de Wilm.

[0180] Um "distúrbio de proliferação de células do sistema hematológico" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células do sistema hematológico. Um distúrbio de proliferação de células do sistema hematológico pode incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasias de mastócitos, mielodisplasia, gamopatia monoclonal benigna, granulomatose linfomatoide, papulose linfomatoide, policitemia vera, leucemia mielocítica crônica, metaplasia mielóide agnogênica e trombocitemia essencial. Um distúrbio de proliferação de células do sistema hematológico pode incluir hiperplasia, displasia e metaplasia de células do sistema hematológico. De preferência, as composições da revelação podem ser usadas para tratar um câncer selecionado a partir do grupo que consiste em um câncer hematológico da revelação ou um distúrbio hematológico de proliferação de células da

revelação. Um câncer hematológico da revelação pode incluir mieloma múltiplo, linfoma (incluindo linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfomas infantis e linfomas de origem linfocítica e cutânea), leucemia (incluindo leucemia infantil, leucemia de células peludas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielocítica crônica, leucemia mieloide crônica e leucemia de mastócitos), neoplasias mieloides e neoplasias de mastócitos.

[0181] Um "distúrbio de proliferação de células do pulmão" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células do pulmão. Os distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células pulmonares. Os distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir câncer de pulmão, um pré-câncer ou uma condição pré-cancerígena do pulmão, crescimentos ou lesões benignas do pulmão e crescimentos ou lesões malignas do pulmão, e lesões metastáticas no tecido e órgãos no corpo que não o pulmão. De preferência, as composições da revelação podem ser usadas para tratar câncer de pulmão ou distúrbios de proliferação de células do pulmão. O câncer de pulmão inclui todas as formas de câncer do pulmão. O câncer de pulmão pode incluir neoplasias de pulmão malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos e tumores carcinoides atípicos. O câncer de pulmão pode incluir câncer de pulmão de células pequenas ("SCLC"), câncer de pulmão de células não pequenas ("NSCLC"), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequenas, carcinoma de células grandes, carcinoma de células adenoescamosas e mesotelioma. O câncer de pulmão pode incluir

"carcinoma de cicatriz", carcinoma bronquioalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes e carcinoma neuroendócrino de células grandes. O câncer de pulmão pode incluir neoplasias do pulmão que têm heterogeneidade histológica e ultraestrutural (*por exemplo*, tipos mistos de células).

[0182] Os distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células pulmonares. Os distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir câncer de pulmão, condições pré-cancerígenas do pulmão. Os distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir hiperplasia, metaplasia e displasia do pulmão. Os distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir hiperplasia induzida por amianto, metaplasia escamosa e metaplasia mesotelial reativa benigna. Os distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir substituição de epitélio colunar por epitélio escamoso estratificado, e displasia da mucosa. Indivíduos expostos a agentes ambientais nocivos por inalação, tais como fumaça de cigarro e amianto, podem estar em maior risco de desenvolver distúrbios de proliferação de células do pulmão. Doenças pulmonares anteriores que podem predispor indivíduos ao desenvolvimento de distúrbios de proliferação de células do pulmão podem incluir doença pulmonar intersticial crônica, doença pulmonar necrosante, escleroderma, doença reumatoide, sarcoidose, pneumonite intersticial, tuberculose, repetidas pneumonias, fibrose pulmonar idiopática, granulomas, asbestose, alveolite fibrosante e doença de Hodgkin.

[0183] Um "distúrbio de proliferação de células do cólon" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células do cólon. De preferência, o distúrbio de proliferação de células do cólon é câncer de cólon. De preferência, as composições da revelação podem ser usadas para tratar câncer de cólon ou distúrbios de proliferação de células do cólon. O câncer de cólon pode incluir todas as formas de câncer do cólon. O câncer de cólon pode incluir cânceres de cólon esporádicos e hereditários. O câncer de cólon pode incluir neoplasias do cólon malignas, carcinoma *in situ*, tumores carcinoides típicos e tumores carcinoides atípicos. O câncer de cólon pode incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células adenoescamosas. O câncer de cólon pode ser associado a uma síndrome hereditária selecionada a partir do grupo que consiste em câncer colorretal não poliposo hereditário, polipose adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot e polipose juvenil. O câncer de cólon pode ser provocado por uma síndrome hereditária selecionada a partir do grupo que consiste em câncer colorretal não poliposo hereditário, polipose adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot e polipose juvenil.

[0184] Os distúrbios de proliferação de células do cólon podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células do cólon. Os distúrbios de proliferação de células do cólon podem incluir câncer de cólon, condições pré-cancerígenas do cólon, pólipos adenomatosos do cólon e lesões metacrônicas do cólon. Um distúrbio de proliferação de células do cólon pode incluir adenoma. Os distúrbios de proliferação de células do cólon

podem ser caracterizados por hiperplasia, metaplasia e displasia do cólon. Doenças anteriores de cólon que podem predispor indivíduos ao desenvolvimento de distúrbios de proliferação de células do cólon podem incluir câncer de cólon anteriores. Doença atuais que podem predispor indivíduos ao desenvolvimento de distúrbios de proliferação de células do cólon pode incluir doença de Crohn e colite ulcerativa. Um distúrbio de proliferação de células do cólon pode ser associado a uma mutação em um gene selecionado a partir do grupo que consiste em *p53*, *ras*, *FAP* e *DCC*. Um indivíduo pode ter um risco elevado de desenvolver um distúrbio de proliferação de células do cólon devido à presença de uma mutação em um gene selecionado a partir do grupo que consiste em *p53*, *ras*, *FAP* e *DCC*.

[0185] Um "distúrbio de proliferação de células do pâncreas" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células do pâncreas. Os distúrbios de proliferação de células do pâncreas podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células pancreáticas. Os distúrbios de proliferação de células do pâncreas podem incluir câncer de pâncreas, um pré-câncer ou condição pré-cancerígena do pâncreas, hiperplasia do pâncreas, e displasia do pâncreas, crescimentos ou lesões benignas do pâncreas, e crescimentos ou lesões malignas do pâncreas, e lesões metastáticas em tecido e órgãos no corpo que não o pâncreas. O câncer pancreático inclui todas as formas de câncer do pâncreas. O câncer pancreático pode incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma adenoescamoso, carcinoma pleomórfico de células gigantes, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes semelhantes a osteoclastos,

cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma de células grandes não classificado, carcinoma de células pequenas, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistadenoma mucinoso, neoplasia cística papilar e cistadenoma seroso. O câncer pancreático também pode incluir neoplasias pancreáticas que têm heterogeneidade histológica e ultraestrutural (por exemplo, tipos mistos de célula).

[0186] Um "distúrbio de proliferação de células da próstata" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células da próstata. Os distúrbios de proliferação de células da próstata podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células da próstata. Os distúrbios de proliferação de células da próstata podem incluir câncer de próstata, um pré-câncer ou condição pré-cancerígena da próstata, crescimentos ou lesões benignas da próstata, crescimentos ou lesões malignas da próstata e lesões metastáticas em tecido e órgãos no corpo que não a próstata. Os distúrbios de proliferação de células da próstata podem incluir hiperplasia, metaplasia e displasia da próstata.

[0187] Um "distúrbio de proliferação de células da pele" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células da pele. Os distúrbios de proliferação de células da pele podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células da pele. Os distúrbios de proliferação de células da pele podem incluir um pré-câncer ou condição pré-cancerígena da pele, crescimentos ou lesões benignas da pele, melanoma, melanoma maligno e outros crescimentos ou lesões malignas da pele, e lesões metastáticas em tecido e órgãos no corpo que não a pele. Os distúrbios de

proliferação de células da pele podem incluir hiperplasia, metaplasia e displasia da pele.

[0188] Um "distúrbio de proliferação de células do ovário" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células do ovário. Os distúrbios de proliferação de células do ovário podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células do ovário. Os distúrbios de proliferação de células do ovário podem incluir um pré-câncer ou condição pré-cancerígena do ovário, crescimentos ou lesões benignas do ovário, câncer ovariano, crescimentos ou lesões malignas do ovário e lesões metastáticas em tecido e órgãos no corpo que não o ovário. Os distúrbios de proliferação de células da pele podem incluir hiperplasia, metaplasia e displasia de células do ovário.

[0189] Um "distúrbio de proliferação de células da mama" é um distúrbio de proliferação de células que envolve células da mama. Os distúrbios de proliferação de células da mama podem incluir todas as formas de distúrbios de proliferação de células que afetam as células da mama. Os distúrbios de proliferação de células da mama podem incluir câncer de mama, um pré-câncer ou condição pré-cancerígena da mama, crescimentos ou lesões benignas da mama, e crescimentos ou lesões malignas da mama, e lesões metastáticas em tecido e órgãos no corpo que não a mama. Os distúrbios de proliferação de células da mama podem incluir hiperplasia, metaplasia e displasia da mama.

[0190] Um distúrbio de proliferação de células da mama pode ser uma condição pré-cancerígena da mama. As composições da revelação podem ser usadas para tratar uma condição pré-cancerígena da mama. Uma condição pré-cancerígena

da mama pode incluir hiperplasia atípica da mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), neoplasia lobular, e crescimento ou lesão de estágio 0 ou grau 0 da mama (*por exemplo*, câncer de mama de estágio 0 ou grau 0 ou carcinoma *in situ*). Uma condição pré-cancerígena da mama pode ser escalonada de acordo com o esquema de classificação TNM aceito pelo Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC - American Joint Committee on Cancer), em que o tumor primário (T) foi classificado com um estágio de T0 ou Tis; e em que os nódulos linfáticos regionais (N) foram classificados com um estágio de N0; e em que metástase distante (M) foi classificada com um estágio de M0.

[0191] O distúrbio de proliferação de células da mama pode ser câncer de mama. De preferência, as composições da revelação podem ser usadas para tratar câncer de mama. O câncer de mama inclui todas as formas de câncer da mama. O câncer de mama pode incluir cânceres de mama epiteliais primários. O câncer de mama pode incluir cânceres em que a mama é envolvida por outros tumores, tais como linfoma, sarcoma ou melanoma. O câncer de mama pode incluir carcinoma da mama, carcinoma ductal da mama, carcinoma lobular da mama, carcinoma indiferenciado da mama, cistossarcoma filóide da mama, angiossarcoma da mama e linfoma primário da mama. O câncer de mama pode incluir câncer de mama de estágio I, II, IIIA, IIIB, IIIC e IV. O carcinoma ductal da mama pode incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo *in situ* com componente intraductal predominante, câncer de mama inflamatório e um carcinoma ductal da mama com um tipo histológico selecionado a partir do grupo que consiste em comedo, mucinoso (coloide), medular, medular com infiltrado linfocítico, papilar, cirroso

e tubular. O carcinoma lobular da mama pode incluir carcinoma lobular invasivo com componente *in situ* predominante, carcinoma lobular invasivo e carcinoma lobular infiltrante. O câncer de mama pode incluir doença de Paget, doença de Paget com carcinoma intraductal e doença de Paget com carcinoma ductal invasivo. O câncer de mama pode incluir neoplasias da mama que têm heterogeneidade histológica e ultraestrutural (*por exemplo*, tipos mistos de célula).

[0192] De preferência, o composto da revelação, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser usado para tratar câncer de mama. Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir câncer de mama familiar. Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir câncer de mama esporádico. Um câncer de mama que deve ser tratado pode surgir em um sujeito do sexo masculino. Um câncer de mama que deve ser tratado pode surgir em um sujeito do sexo feminino. Um câncer de mama que deve ser tratado pode surgir em um sujeito do sexo feminino em pré-menopausa ou um sujeito do sexo feminino na pós-menopausa. Um câncer de mama que deve ser tratado pode surgir em um sujeito com idade igual ou superior a 30 anos ou em um sujeito com idade inferior a 30 anos. Um câncer de mama que deve ser tratado pode surgir em um sujeito com idade igual ou superior a 50 anos ou em um sujeito com idade inferior a 50 anos. Um câncer de mama que deve ser tratado pode surgir em um sujeito com idade igual ou superior a 70 anos ou em um sujeito com idade inferior a 70 anos.

[0193] Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser submetido à tipagem para identificar uma mutação familiar ou espontânea em BRCA1, BRCA2 ou p53. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado com tendo uma amplificação de

gene HER2/neu, como superexpressando HER2/neu ou como tendo um nível baixo, intermediário ou alto de expressão de HER2/neu. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado para um marcador selecionado a partir do grupo que consiste em receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR), receptor de fator de crescimento epidérmico humano-2, Ki-67, CA15-3, CA 27-29 e c-Met. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado como ER-desconhecido, ER-rico ou ER-insatisfatório. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado como ER-negativo ou ER-positivo. A tipagem de ER de um câncer de mama pode ser realizada por qualquer meio reproduzível. A tipagem de ER de um câncer de mama pode ser realizada conforme apresentado em Onkologie 27: 175 a 179 (2004). Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado como PR-desconhecido, PR-rico ou PR-insatisfatório. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado como PR-negativo ou PR-positivo. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado como receptor positivo ou receptor negativo. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser tipado como estando associado aos níveis elevados de sangue de CA 15-3 ou CA 27-29, ou ambos.

[0194] Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir um tumor da mama localizado. Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir um tumor da mama que é associado a uma biópsia do nódulo linfático sentinela negativo (SLN). Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir um tumor da mama que é associado a uma biópsia do nódulo linfático sentinela positivo (SLN). Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir um tumor da mama que é associado a um ou mais nódulos linfáticos auxiliares positivos, em que os nódulos linfáticos auxiliares foram escalonados por qualquer método

aplicável. Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir um tumor da mama que foi tipado como tendo situação nodal negativa (*por exemplo*, nódulo-negativo) ou situação nodal positiva (*por exemplo*, nódulo-positivo). Um câncer de mama que deve ser tratado pode incluir um tumor da mama que sofreu metástase para outros locais no corpo. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser classificado como tendo sofrido metástase para um local selecionado a partir do grupo que consiste em ossos, pulmão, fígado e cérebro. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser classificado de acordo com uma característica selecionada a partir do grupo que consiste em metastático, localizado, regional, local-regional, localmente avançado, distante, multicêntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recentemente diagnosticado, recorrente e inoperável.

[0195] Um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser usado para tratar ou prevenir um distúrbio de proliferação de células da mama, ou para tratar ou prevenir câncer de mama, em um sujeito que tem um risco elevado de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral. Um sujeito com um risco elevado de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral é um sujeito do sexo feminino com um histórico familiar ou histórico pessoal de câncer de mama. Um sujeito com um risco elevado de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral é um sujeito do sexo feminino que tem uma linhagem germinativa ou mutação espontânea em BRCA1 ou BRCA2, ou ambos. Um sujeito com um risco elevado de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral é um sujeito do sexo feminino com um histórico familiar de câncer de mama e uma

linhagem germinativa ou mutação espontânea em BRCA1 ou BRCA2, ou ambos. Um sujeito com um risco elevado de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral é um indivíduo de sexo feminino que tem idade superior a 30 anos, superior a 40 anos, superior a 50 anos, superior a 60 anos, superior a 70 anos, superior a 80 anos ou superior a 90 anos. Um sujeito com um risco elevado de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral é um sujeito com hiperplasia atípica da mama, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobular *in situ* (LCIS), neoplasia lobular, ou um crescimento ou lesão da mama de estágio 0 (por exemplo, câncer de mama de estágio 0 ou grau 0 ou carcinoma *in situ*).

[0196] Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser histologicamente graduado de acordo com o sistema de Scarff-Bloom-Richardson, sendo que um tumor da mama foi classificado com uma pontuação de contagem de mitose de 1, 2 ou 3; uma pontuação de pleiomorfismo nuclear de 1, 2 ou 3; uma pontuação de formação de túbulos de 1, 2 ou 3; e uma pontuação total de Scarff-Bloom-Richardson entre 3 e 9. Um câncer de mama que deve ser tratado pode ser classificado com um grau de tumor de acordo com o painel de consenso internacional no tratamento de câncer de mama selecionado a partir do grupo que consiste em grau 1, grau 1 a 2, grau 2, grau 2 a 3 ou grau 3.

[0197] Um câncer que deve ser tratado pode ser escalonado de acordo com o sistema de classificação TNM do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC), em que o tumor (T) foi classificado com um estágio de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c ou T4d; e em que os nódulos linfáticos regionais (N) foram classificados com um estágio de NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b ou N3c; e em que

metástase distante (M) foi classificada com um estágio de MX, M0 ou M1. Um câncer que deve ser tratado pode ser escalonado de acordo com uma classificação do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC) como estágio I, estágio IIA, estágio IIB, estágio IIIA, estágio IIIB, estágio IIIC ou estágio IV. Um câncer que deve ser tratado pode ser classificado com um grau de acordo com uma classificação AJCC como grau GX (*por exemplo*, grau não pode ser atribuído), grau 1, grau 2, grau 3 ou grau 4. Um câncer que deve ser tratado pode ser escalonado de acordo com uma classificação patológica do AJCC (pN) de pNX, pN0, pN0 (I-), pN0 (I+), pN0 (mol-), pN0 (mol+), pN1, pN1(mi), pN1a, pN1b, pN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b ou pN3c.

[0198] Um câncer que deve ser tratado pode incluir um tumor classificado como sendo menor ou igual a cerca de 2 centímetros de diâmetro. Um câncer que deve ser tratado pode incluir a tumor determinado como sendo de cerca de 2 a cerca de 5 centímetros de diâmetro. Um câncer que deve ser tratado pode incluir a tumor determinado como sendo maior ou igual a cerca de 3 centímetros de diâmetro. Um câncer que deve ser tratado pode incluir a tumor determinado como sendo maior que 5 centímetros de diâmetro. Um câncer que deve ser tratado pode ser classificado por aparência microscópica, bem como diferenciado, moderadamente diferenciado, insatisfatoriamente diferenciado ou indiferenciado. Um câncer que deve ser tratado pode ser classificado por aparência microscópica com relação à contagem de mitose (*por exemplo*, quantidade de divisão celular) ou pleiomorfismo nuclear (*por exemplo*, mudança nas células). Um câncer que deve ser tratado pode ser classificado por aparência microscópica como sendo associado a áreas de necrose (*por exemplo*, áreas de células que estão morrendo ou

se degenerando). Um câncer que deve ser tratado pode ser classificado como tendo um cariótipo anormal, tendo um número anormal de cromossomos ou tendo um ou mais cromossomos que têm aparência anormal. Um câncer que deve ser tratado pode ser classificado como sendo aneuploide, triploide, tetraploide, ou como tendo uma ploidia alterada. Um câncer que deve ser tratado pode ser classificado como tendo uma translocação cromossômica, ou uma deleção ou duplicação de um cromossomo inteiro, ou uma região de deleção, duplicação ou amplificação de uma porção de um cromossomo.

[0199] Em algumas modalidades, um câncer que deve ser tratado é um câncer no qual um membro do complexo de SWI/SNF, por exemplo, SMARCA4, é mutado ou exibe uma perda de função (por exemplo, uma diminuição de atividade enzimática). Por exemplo, um câncer a ser tratado pode ser um câncer no qual SMARCA4 é mutado. Exemplos não limitadores de cânceres nos quais ocorrem mutações de SMARCA4 incluem carcinoma de células pequenas do ovário do tipo hipercalcêmica (SCCOHT), câncer de bexiga, câncer de estômago, câncer de pulmão (por exemplo, câncer de pulmão de células não pequenas), tumores cerebrais de glioblastoma (glioma, GBM), câncer de cabeça e pescoço, câncer de rim, câncer uterino, câncer cervical e câncer pancreático.

[0200] Um câncer que deve ser tratado pode ser avaliado por citometria de DNA, citometria de fluxo ou citometria de imagem. Um câncer que deve ser tratado pode ser tipificado como tendo 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de células no estágio de síntese de divisão celular (por exemplo, na fase S de divisão celular). Um câncer que

deve ser tratado pode ser tipificado como tendo uma fração de fase S baixa ou uma fração de fase S alta.

[0201] Câncer é um grupo de doenças que podem causar quase todos os sinais ou sintomas. Os sinais e sintomas dependerão de onde o câncer está, do tamanho do câncer, e quanto afeta os órgãos ou estruturas próximos. Se um câncer se espalhar (metastizar), então os sintomas podem aparecer em diferentes partes do corpo.

[0202] O tratamento de câncer pode resultar em uma redução no volume do tumor. De preferência, após o tratamento, o volume de tumor é reduzido em 5% ou mais em relação ao seu volume antes do tratamento; com mais preferência, o volume de tumor é reduzido em 10% ou mais; com mais preferência, reduzido em 20% ou mais; com mais preferência, reduzido em 30% ou mais; com mais preferência, reduzido em 40% ou mais; com ainda mais preferência, reduzido em 50% ou mais e, com a máxima preferência, reduzido em mais de 75% ou mais. O volume do tumor pode ser medida por quaisquer meios reprodutíveis de medição.

[0203] O tratamento de câncer pode resultar em uma diminuição no número de tumores. De preferência, após o tratamento, a quantidade de tumor é reduzida em 5% ou mais em relação à quantidade antes do tratamento; com mais preferência, a quantidade de tumor é reduzida em 10% ou mais; com mais preferência, reduzida em 20% ou mais; com mais preferência, reduzida em 30% ou mais; com mais preferência, reduzida em 40% ou mais; com ainda mais preferência, reduzida em 50% ou mais; e com a máxima preferência, reduzida em mais de 75%. A quantidade de tumores pode ser medida por qualquer meio reprodutível de medição. A quantidade de tumores pode ser

medida por contagem de tumores visíveis ao olho nu ou a uma ampliação especificada. De preferência, a ampliação especificada é 2x, 3x, 4x, 5x, 10x ou 50x.

[0204] O tratamento de câncer pode resultar em uma diminuição no número de lesões metastáticas em outros tecidos ou órgãos distantes do local do tumor primário. De preferência, após o tratamento, a quantidade de lesões metastáticas é reduzida em 5% ou mais em relação à quantidade antes do tratamento; com mais preferência, a quantidade de lesões metastáticas é reduzida em 10% ou mais; com mais preferência, reduzida em 20% ou mais; com mais preferência, reduzida em 30% ou mais; com mais preferência, reduzida em 40% ou mais; com ainda mais preferência, reduzida em 50% ou mais; e com a máxima preferência, reduzida em mais de 75%. O número de lesões metastáticas pode ser medido por quaisquer meios reprodutíveis de medição. O número de lesões metastáticas pode ser medido por contagem de lesões metastáticas visíveis ao olho nu ou a uma ampliação especificada. De preferência, a ampliação especificada é 2x, 3x, 4x, 5x, 10x ou 50x.

[0205] O tratamento de câncer pode resultar em um aumento no tempo de sobrevivência médio de uma população de sujeitos tratados em comparação com uma população recebendo transportador sozinho. De preferência, o tempo de sobrevivência médio é aumentado em mais do que 30 dias; com mais preferência, em mais do que 60 dias; com mais preferência, em mais do que 90 dias; e com a máxima preferência, em mais do que 120 dias. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população pode ser medido por qualquer meio reprodutível. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de

sobrevivência para a população após a iniciação de tratamento com um composto ativo. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população também pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevivência para uma população após conclusão de uma primeira rodada de tratamento com um composto ativo.

[0206] O tratamento de câncer pode resultar em um aumento no tempo de sobrevivência médio de uma população de sujeitos tratados em comparação com uma população de sujeitos não tratados. De preferência, o tempo de sobrevivência médio é aumentado em mais do que 30 dias; com mais preferência, em mais do que 60 dias; com mais preferência, em mais do que 90 dias; e com a máxima preferência, em mais do que 120 dias. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população pode ser medido por qualquer meio reprodutível. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevivência para a população após a iniciação de tratamento com um composto ativo. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população também pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevivência para uma população após conclusão de uma primeira rodada de tratamento com um composto ativo.

[0207] O tratamento de câncer pode resultar no aumento do tempo de sobrevivência médio de uma população de sujeitos tratados em comparação com uma população que recebe monoterapia com um fármaco que não é um composto da revelação, ou um sal, solvato, análogo ou derivado farmacologicamente aceitável do mesmo. De preferência, o tempo de sobrevivência médio é aumentado em mais do que 30 dias; com mais preferência,

em mais do que 60 dias; com mais preferência, em mais do que 90 dias; e com a máxima preferência, em mais do que 120 dias. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população pode ser medido por qualquer meio reprodutível. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevivência para a população após a iniciação de tratamento com um composto ativo. Um aumento no tempo médio de sobrevivência de uma população também pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevivência para uma população após conclusão de uma primeira rodada de tratamento com um composto ativo.

[0208] O tratamento de câncer pode resultar em uma diminuição na taxa de mortalidade de uma população de sujeitos tratados em comparação com uma população recebendo transportador sozinho. O tratamento de câncer pode resultar em uma diminuição na taxa de mortalidade de uma população de sujeitos tratados em comparação com uma população não tratada. O tratamento de câncer pode resultar em uma diminuição na taxa de mortalidade de uma população de sujeitos tratados em comparação com uma população que recebe monoterapia com um fármaco que não é um composto da revelação, ou um sal, solvato, análogo ou derivado farmacologicamente aceitável do mesmo. De preferência, a taxa de mortalidade é diminuída em mais de 2%; com mais preferência, em mais de 5%; com mais preferência, em mais de 10%; e com a máxima preferência, em mais de 25%. Uma diminuição na taxa de mortalidade de uma população de indivíduos tratados pode ser medida por qualquer meio reprodutível. Uma diminuição na taxa de mortalidade de uma população pode ser medida, por exemplo, calculando-se a

quantidade média de mortes relacionadas à doença por unidade de tempo para uma população após a iniciação de tratamento com um composto ativo. Uma diminuição na taxa de mortalidade de uma população também pode ser medida, por exemplo, calculando-se a quantidade média de mortes relacionadas à doença por unidade de tempo para uma população após a conclusão de uma primeira rodada de tratamento com um composto ativo.

[0209] O tratamento de câncer pode resultar em uma diminuição na taxa de crescimento do tumor. De preferência, após o tratamento, a taxa de crescimento do tumor é reduzida em pelo menos 5% em relação à taxa antes do tratamento; com mais preferência, a taxa de crescimento do tumor é reduzida em pelo menos 10%; com mais preferência, reduzida em pelo menos 20%; com mais preferência, reduzida em pelo menos 30%; com mais preferência, reduzida em pelo menos 40%; com mais preferência, reduzida em pelo menos 50%; com ainda mais preferência, reduzida em pelo menos 50%; e com a máxima preferência, reduzida em pelo menos 75%. A taxa de tratamento de tumor pode ser medida por qualquer meio reprodutível de medição. A taxa de crescimento do tumor pode ser medida de acordo com uma alteração no diâmetro de tumor por unidade de tempo.

[0210] O tratamento de câncer pode resultar em uma diminuição no recrescimento do tumor. De preferência, após o tratamento, o recrescimento do tumor é menor do que 5%; com mais preferência, o recrescimento do tumor é menor do que 10%; com mais preferência, menor do que 20%; com mais preferência, menor do que 30%; com mais preferência, menor do que 40%; com mais preferência, menor do que 50%; ainda com mais preferência, menor do que 50%; e com a máxima preferência, menor do que

75%. O recrescimento do tumor pode ser medido por qualquer meio reproduzível de medição. O recrescimento do tumor é medido, por exemplo, por medição de um aumento no diâmetro de um tumor após um encolhimento prévio do tumor que se seguiu ao tratamento. Uma diminuição no recrescimento do tumor é indicada pela falha de recorrência dos tumores após o tratamento ter terminado.

[0211] O tratamento ou a prevenção de um distúrbio de proliferação de células pode resultar em uma redução na taxa de proliferação de células. De preferência, após o tratamento, a taxa de proliferação de células é reduzida em pelo menos 5 %; com mais preferência, em pelo menos 10 %; com mais preferência, em pelo menos 20 %; com mais preferência, em pelo menos 30 %; com mais preferência, em pelo menos 40 %; com mais preferência, em pelo menos 50 %; ainda com mais preferência, em pelo menos 50 %; e com a máxima preferência, em pelo menos 75 %. A taxa de proliferação de células pode ser medida por quaisquer meios reproduzíveis de medição. A taxa de proliferação de células é medida, por exemplo, por medição do número de células em divisão em uma amostra de tecido por unidade de tempo.

[0212] O tratamento ou prevenção de um distúrbio de proliferação de células pode resultar em uma redução na proporção de células em proliferação. De preferência, após o tratamento, a proporção de células em proliferação é reduzida em pelo menos 5 %; com mais preferência, em pelo menos 10 %; com mais preferência, em pelo menos 20 %; com mais preferência, em pelo menos 30 %; com mais preferência, em pelo menos 40 %; com mais preferência, em pelo menos 50 %; ainda com mais preferência, em pelo menos 50 %; e com a máxima preferência,

em pelo menos 75 %. A proporção de células proliferantes pode ser medida por quaisquer meios reprodutíveis de medição. De preferência, a proporção de células em proliferação é medida, por exemplo, por quantificação do número de células em divisão em relação ao número de células não em divisão em uma amostra de tecido. A proporção de células em proliferação pode ser equivalente ao índice mitótico.

[0213] O tratamento ou a prevenção de um distúrbio de proliferação de células pode resultar em uma diminuição no tamanho de uma área ou zona de proliferação de células. De preferência, após o tratamento, o tamanho de uma área ou zona de proliferação de células é reduzido em pelo menos 5 % em relação ao seu tamanho antes do tratamento; com mais preferência, reduzido em pelo menos 10 %; com mais preferência, reduzido em pelo menos 20 %; com mais preferência, reduzido em pelo menos 30 %; com mais preferência, reduzido em pelo menos 40 %; com mais preferência, reduzido em pelo menos 50 %; ainda com mais preferência, reduzido em pelo menos 50 %; e com a máxima preferência, reduzido em pelo menos 75 %. O tamanho de uma área ou zona de proliferação de celular pode ser medido por quaisquer meios reprodutíveis de medição. O tamanho de uma área ou zona de proliferação de células pode ser medido como um diâmetro ou uma largura de uma área ou zona de proliferação de células.

[0214] O tratamento ou a prevenção de um distúrbio de proliferação de células pode resultar em uma diminuição no número ou na proporção de células que têm uma aparência ou morfologia anormal. De preferência, após o tratamento, o número de células tendo uma morfologia anormal é reduzido em pelo menos 5% em relação ao seu tamanho antes do tratamento; com

mais preferência, reduzido em pelo menos 10%; com mais preferência, reduzido em pelo menos 20%; com mais preferência, reduzido em pelo menos 30%; com mais preferência, reduzido em pelo menos 40%; com mais preferência, reduzido em pelo menos 50%; ainda com mais preferência, reduzido em pelo menos 50%; e com a máxima preferência, reduzido em pelo menos 75%. Uma aparência ou morfologia celular anormal pode ser medida por quaisquer métodos reprodutíveis de medição. Uma morfologia celular anormal pode ser medida por microscopia, por exemplo, com o uso de um microscópio de cultura de tecidos invertido. Uma morfologia celular anormal pode tomar a forma de pleiomorfismo nuclear.

[0215] Conforme usado no presente documento, o termo "seletivamente" significa a tendência à ocorrência com uma frequência mais alta em uma população que em uma outra população. As populações comparadas podem ser populações de células. De preferência, um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, atua seletivamente em um câncer ou célula pré-cancerígena, mas não em uma célula normal. De preferência, um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, atua seletivamente para modular um alvo molecular (*por exemplo*, uma helicase-alvo, tal como SMARCA2), mas não modula significativamente um outro alvo molecular (*por exemplo*, uma helicase diferente, tal como SMARCA4, ou uma enzima não helicase, *por exemplo*, no caso de um inibidor de ATPase de SMARCA2, a atividade ATPase de uma helicase diferente ou uma proteína diferente que tem atividade ATPase). A revelação também fornece um método para inibir seletivamente a atividade de uma enzima, tal como uma helicase (*por exemplo*, SMARCA2).

De preferência, um inibidor de SMARCA2 inibe seletivamente SMARCA2, por exemplo, uma helicase ou atividade ATPase de SMARCA2, em relação à inibição de uma segunda enzima diferente, por exemplo, uma helicase diferente (por exemplo, SMARCA4) ou uma enzima diferente que exibe atividade ATPase se a inibição de SMARCA2 for maior que duas vezes a inibição da segunda enzima diferente. Em algumas modalidades, a inibição seletiva de SMARCA2 ocorre se a inibição de SMARCA2 for maior que cinco vezes, maior que 10 vezes, maior que cinquenta vezes, maior que 100 vezes ou maior que 1.000 vezes a inibição da segunda enzima diferente. Por exemplo, em algumas modalidades, a inibição de SMARCA2 ocorreria seletivamente acima da inibição de SMARCA4 se a inibição de atividade helicase de SMARCA2 for maior que 2 vezes a inibição de SMARCA4.

[0216] Uma composição da revelação, por exemplo, uma composição que compreende inibidor de SMARCA2 e um ou mais outros agentes terapêuticos, tais como prednisona, pode modular a atividade de um alvo molecular (*por exemplo*, uma helicase-alvo). Modulação se refere à estimulação ou inibição de uma atividade de um alvo molecular. De preferência, um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, modula a atividade de um alvo molecular se estimular ou inibir a atividade do alvo molecular em pelo menos 2 vezes em relação à atividade do alvo molecular sob as mesmas condições, mas carecendo apenas da presença do dito composto. Com mais preferência, um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, modula a atividade de um alvo molecular se estimular ou inibir a atividade do alvo molecular em pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 20 vezes, pelo menos 50 vezes, pelo menos

100 vezes em relação à atividade do alvo molecular sob as mesmas condições, mas carecendo apenas da presença do dito composto. A atividade de um alvo molecular pode ser medida por quaisquer meios reprodutíveis. A atividade de um alvo molecular pode ser medida *in vitro* ou *in vivo*. Por exemplo, a atividade de um alvo molecular pode ser medida *in vitro* por um ensaio de atividade enzimática ou um ensaio de ligação a DNA, ou a atividade de um alvo molecular pode ser medida *in vivo* por avaliação quanto à expressão de um gene repórter.

[0217] Uma composição da revelação, por exemplo, uma composição que compreende inibidor de SMARCA2 e um ou mais outros agentes terapêuticos, tais como prednisona, pode modular a atividade de um alvo molecular (*por exemplo*, uma helicase-alvo). Modulação se refere à estimulação ou inibição de uma atividade de um alvo molecular. De preferência, um composto da revelação, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, modula a atividade de um alvo molecular se estimular ou inibir a atividade do alvo molecular em pelo menos 2 vezes em relação à atividade do alvo molecular sob as mesmas condições, mas carecendo apenas da presença do dito composto. Com mais preferência, um composto da revelação, ou um sal ou solvente farmacologicamente aceitável do mesmo, modula a atividade de um alvo molecular se o mesmo estimular ou inibir a atividade do alvo molecular em pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 20 vezes, pelo menos 50 vezes, pelo menos 100 vezes em relação à atividade do alvo molecular sob as mesmas condições, mas carecendo apenas da presença do dito composto. A atividade de um alvo molecular pode ser medida por quaisquer meios reprodutíveis. A atividade de um alvo molecular pode ser medida *in vitro* ou *in vivo*. Por exemplo, a atividade

de um alvo molecular pode ser medida *in vitro* por um ensaio de atividade enzimática ou um ensaio de ligação a DNA, ou a atividade de um alvo molecular pode ser medida *in vivo* por avaliação quanto à expressão de um gene repórter.

[0218] Uma composição da revelação não modula significativamente a atividade de um alvo molecular se a adição do composto não estimular ou inibir a atividade do alvo molecular em mais do que 10 % em relação à atividade do alvo molecular sob as mesmas condições, mas não tendo somente a presença do referido composto.

[0219] A administração de uma composição da revelação a uma célula ou um indivíduo que precisa do mesmo pode resultar na modulação (isto é, estimulação ou inibição) de uma atividade de uma helicase de interesse.

[0220] A administração de um composto da revelação, por exemplo, uma composição que compreende um inibidor de aSMARCA2 e um ou mais outros agentes terapêuticos, tais como prednisona, a uma célula ou um indivíduo que precisa do mesmo resulta na modulação (isto é, estimulação ou inibição) de uma atividade de um alvo intracelular (por exemplo, substrato). Vários alvos intracelulares podem ser modulados com os compostos da revelação, incluindo, porém sem limitação, helicases.

[0221] Ativação se refere a colocar uma composição de matéria (por exemplo, proteína ou ácido nucleico) em um estado adequado para executar uma função biológica desejada. Uma composição de matéria capaz de ser ativada tem também um estado não ativado. Uma composição de matéria ativada pode ter uma função biológica inibidora ou estimuladora, ou ambas.

[0222] Elevação se refere a um aumento em uma atividade biológica de interesse de uma composição de matéria (por exemplo, uma proteína ou um ácido nucleico). Pode ocorrer elevação através de um aumento na concentração de uma composição de matéria.

[0223] Conforme usado no presente documento, "uma rota de ponto de verificação de ciclo celular" refere-se a uma rota bioquímica que está envolvida na modulação de um ponto de verificação de ciclo celular. Uma rota de ponto de verificação de ciclo celular pode ter efeitos estimulantes ou inibidores, ou ambos, em uma ou mais funções que compreendem um ponto de verificação de ciclo celular. Uma rota de ponto de verificação de ciclo celular é compreendida de pelo menos duas composições de matéria, de preferência, proteínas, ambas as quais contribuem para a modulação de um ponto de verificação de ciclo celular. Uma rota de ponto de verificação de ciclo celular pode ser ativada através de uma ativação de um ou mais membros da rota de ponto de verificação de ciclo celular. De preferência, uma rota de ponto de verificação de ciclo celular é uma rota de sinalização bioquímica.

[0224] Conforme usado no presente documento, "regulador de ponto de verificação de ciclo celular" refere-se a uma composição de matéria que pode funcionar, pelo menos em parte, na modulação de um ponto de verificação de ciclo celular. Um regulador de ponto de verificação de ciclo celular pode ter efeitos estimulantes ou inibidores, ou ambos, em uma ou mais funções que compreendem um ponto de verificação de ciclo celular. Um regulador de ponto de verificação de ciclo celular pode ser uma proteína ou não uma proteína.

[0225] O tratamento de câncer ou um distúrbio de proliferação de células pode resultar em morte das células e, de preferência, a morte de células resulta em uma diminuição de pelo menos 10 % em número de células em uma população. Com mais preferência, morte celular significa uma diminuição de pelo menos 20%; com mais preferência, uma diminuição de pelo menos 30%; com mais preferência, uma diminuição de pelo menos 40%; com mais preferência, uma diminuição de pelo menos 50%; com a máxima preferência, uma diminuição de pelo menos 75%. O número de células em uma população pode ser medido por quaisquer meios reprodutíveis. Um número de células em uma população pode ser medido por separação de células ativada por fluorescência (FACS), microscopia de imunofluorescência e microscopia de luz. Os métodos de medição da morte celular são conforme mostrados em Li *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100 (5): 2.674 a 2.678, 2003. Em alguns aspectos, a morte celular ocorre por apoptose.

[0226] De preferência, uma quantidade eficaz de uma composição da revelação, ou um solvato ou sal farmacologicamente aceitável da mesma, não é significativamente citotóxica para células normais. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto não é significativamente citotóxica para células normais se a administração do composto e uma quantidade terapeuticamente eficaz não induzir morte celular em mais de 10% de células normais. Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto não afeta significativamente a viabilidade de células normais se a administração do composto em uma quantidade terapeuticamente eficaz não induzir morte celular em mais de

10% de células normais. Em alguns aspectos, a morte celular ocorre por apoptose.

[0227] O contato de uma célula com uma composição da revelação, ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável da mesma, pode induzir ou ativar a morte de células seletivamente em células cancerosas. A administração a um indivíduo que precisa do mesmo de um composto da revelação, ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode induzir ou ativar a morte de células seletivamente em células cancerígenas. O contato de uma célula com uma composição da revelação, ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode induzir a morte de células seletivamente em uma ou mais células afetadas por um distúrbio de proliferação de células. De preferência, a administração a um indivíduo que precisa do mesmo de uma composição da revelação, ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, induz a morte de células seletivamente em uma ou mais células afetadas por um distúrbio de proliferação de células.

[0228] A revelação refere-se a um método de tratamento ou prevenção de câncer por administração de uma composição da revelação, ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo que precisa do mesmo, em que a administração da composição da divulgação, ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, resulta em um ou mais dos seguintes: prevenção de proliferação de células cancerígenas por acúmulo de células em uma ou mais fases do ciclo celular (por exemplo, G1, G1/S, G2/M), ou indução de senescência de células, ou promoção de diferenciação de células tumorais; promoção de morte de células em células cancerígenas através de citotoxicidade, necrose ou apoptose, sem uma

quantidade significativa de morte de células em células normais, atividade antitumoral em animais com um índice terapêutico de pelo menos 2. Como usado aqui, "índice terapêutico" é a dose tolerada máxima dividida pela dose eficaz.

[0229] Um versado na técnica pode consultar textos de referência gerais para descrições detalhadas de técnicas conhecidas discutidas no presente documento ou técnicas equivalentes. Esses textos incluem Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3ª edição), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nova York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edição (1990). Esses textos também podem, evidentemente, ser referidos na produção ou no uso de um aspecto da revelação.

Exemplo 1:

[0230] A sensibilidade a *knockout* de SMARCA2 através de *knockout* de gene mediado por CRISPR/Cas9 foi determinada por triagem agrupada de CRISPR/Cas9. Uma grande população de células foi infectada com uma biblioteca agrupada de guias de sgRNA com código de barras a genes de interesse. Para triagens baseadas em proliferação, a representação de código de barras/CRISPR foi medida no início e no final do experimento por sequenciamento de DNA genômico e o enriquecimento/diminuição relativa em sgRNAs de CRISPR

identificou genes para os quais o *knockout* alterou a taxa de proliferação. Uma biblioteca lentiviral de CRISPR personalizada com 6.500 RNAs guia pequenos que direcionam mais de 600 genes epigenéticos foi gerada e triada contra 195 linhagens celulares durante um curso do tempo de até 40 dias. KRas foi incluído como um controle positivo na biblioteca de CRISPR/Cas9, e foi observado que a sensibilidade a *knockout* de KRas estava altamente correlacionada com mutações de KRas. Células mutantes ou nulas de SMARCA4, incluindo linhagens de células de câncer de pulmão A549 e NCIH1299, foram mostraram ser sensível a *knockout* de SMARCA2 (Figura 1). A relação letal sintética entre SMARCA2 e SMARCA4 foi, ainda, validada na literatura (Hoffman et al. PNAS, 2013, 111(8), 3.128 a 3.133; Wilson et al, Mol. Cell Biol., 2014, 34(6), 1.136 a 1.144; Vangamundi et al. Cancer Res. 2015, 75(18):3.865 a 3.878; e Oike et al., Cancer Res. 1 de setembro de 2013;73(17), 5.508 a 5.518; cujo teor está incorporado ao presente documento a título de referência em sua totalidade).

[0231] Para investigar adicionalmente a relação entre expressão de SMARCA4 e sensibilidade à inibição de SMARCA2, um painel de linhagens de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) foi testado quanto a níveis proteicos de SMARCA2 e SMARCA4. Uma análise transcriptômica de linhagens celulares de NSCLC que têm dados de sequenciamento de sRNA disponíveis na Enciclopédia de Linhagem de Células Cancerosas (CCLE) é mostrada na Figura 2. As linhagens celulares com baixa expressão de SMARCA4 mostraram ser sensíveis à inibição de SMARCA2, sugerindo que a perda de SMARCA4 prevê a resposta à inibição de SMARCA2 e é um biomarcador de estratificação de paciente potencial. É também sugerido que mutações de SMARCA4

subpreveem a perda de proteína e que, portanto, um entendimento de níveis de proteína de expressão de SMARCA2 e SMARCA4 é essencial, exigindo melhor análise dessa população de pacientes, por exemplo, por meio de ensaios imuno-histoquímicos ou ensaios de proteína multiplex para avaliar a expressão de proteína em amostras clínicas.

Exemplo 2: Ensaio de imuno-histoquímica de SMARCA2/4 para avaliar a expressão de proteína em amostras clínicas

[0232] Um painel de 226 amostras tumorais de câncer de pulmão de células não pequenas foi triado quanto à expressão de proteína SMARCA2/4 por meio de um ensaio de imuno-histoquímica (IHC) que foi otimizado para detecção de SMARCA2 e SMACRA4. As lâminas de IHC são mostradas na Figura 3A a 3E. Os resultados são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Frequências de perda de SMARCA2 e SMARCA4 em amostras de tumor NSCLC.

	SMARCA2	
SMARCA4	<i>Negativo</i>	<i>Positivo</i>
<i>Negativo</i>	3% (6)	1% (2)
<i>Positivo</i>	35% (80)	61% (138)

Exemplo 3: Efeito antiproliferativo de inibição de SMARCA2 em células

[0233] O efeito antiproliferativo de *knockout* ou inibição de SMARCA2 em linhagens celulares de mutante SMARCA4, sugerido pelos resultados de triagem agrupada de CRISPR descritos no Exemplo 1, foi, ainda, avaliado em 3 ensaios de validação alvo: um ensaio de sequenciamento de genótipo, um ensaio de competição fluorescente e triagem cêntrica de domínio CRISPR.

[0234] O ensaio de sequenciamento de genótipo (NGS) confirmou a dependência de proliferação celular da

sensibilidade a SMARCA2. O ensaio de competição fluorescente foi validado. A validação fenotípica de resultados de triagem agrupados de CRISPR é desafiadora para genes únicos devido à forte seleção por mutação do tipo selvagem ou não funcionais.

[0235] A triagem cêntrica de domínio de CRISPR demonstrou dependência do efeito antiproliferativo do domínio catalítico alvo. Especificamente, a inibição do domínio de ATPase de SMARCA2 mostrou acionar o efeito antiproliferativo de *knockout* de SMARCA2 nas células.

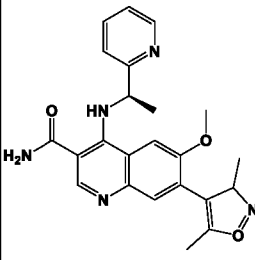
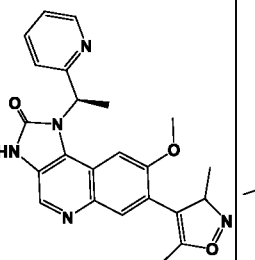
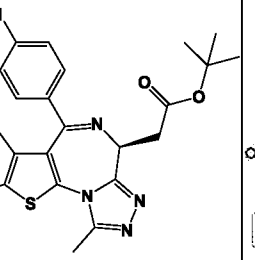
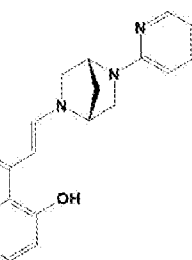
[0236] Os guias de CRISPR que têm como alvo o domínio de helicase de SMARCA2 mostraram ter o efeito antiproliferativo mais forte. Os guias que têm como alvo o bromodomínio de SMARCA2 mostraram efeito mínimo (Figura 5). Além disso, o tratamento com o inibidor de bromodomínio de SMARCA2/4 PFI-3 não tem efeito funcional sobre o crescimento celular em linhagens celulares do tipo selvagem ou mutantes de SMARCA4 (Figura 6, Painéis A a C).

Exemplo 4: Triagem por inibidores de ATPase

[0237] Os inibidores conhecidos, que têm como alvo o bromodomínio, mostraram não ter efeito sobre a atividade ATPase de SMARCA2 (consultar a Tabela 4). Função de ATPase e não de bromodomínio de SMARCA2 é necessária para a viabilidade de células com perda de função de SMARCA4. Como tal, o desenvolvimento de antagonistas ou inibidores viáveis (isto é, inibidores de ATPase) exige métodos para monitorar a atividade de ATPase.

Tabela 4: Inibição de SMARCA2 com inibidores de bromodomínio conhecidos

	BMCL 2968	I-BET151	JQ1	PFI3
--	-----------	----------	-----	------

				
% de inibição o SMARCA2 a 10 nM	9,8	-5,2, 15	4,9	5

[0238] SMARCA2 é normalmente encontrado em um complexo de multidomínio. Portanto, uma primeira etapa na triagem e no desenvolvimento de composto adequados foi determinar se a proteína isolada de comprimento se comporta de maneira similar ao sistema celular e se um construto adequado para biofísica poderia ser produzido.

[0239] O SMARCA2 de comprimento completo isolado (SMARCA2 de FL) mostrou ter bom comportamento nos ensaios de atividade. A razão entre sinal e plano de fundo, a atividade ATPase como uma função de concentração de proteína e a dependência de ATP da atividade de substrato de mononucleossoma foram determinadas pelas SMARCA2 e SMARACA4 de comprimento completo isolados em um ensaio bioluminescente de triagem de alto rendimento (formato HTS ADP-Glo™). Os resultados são resumidos na Figura 7, nos painéis A a C e na Figura 8, nos painéis A a C, respectivamente. O complexo SWI/SNF purificado demonstrou a atividade ATPase dependente de mononucleossoma em um ensaio de ATPase. A atividade ATPase como uma função de concentração para o complexo purificado mostrou exibir um coeficiente angular 16 a 18 vezes mais alto na presença de

mononucleossoma (Figura 9, painel C). A atividade e a dependência de nucleossoma mostraram ser similares entre o SMARCA2 de comprimento completo isolado e o complexo SWI/SNF. Adicionalmente, o complexo proteico purificado e SMARCA2 isolado demonstraram parâmetros cinéticos similares (Figura 10, painéis A a D). Consequentemente, SMARCA2 isolado foi usado para desenvolvimento adicional e um HTS de 474K foi concluído.

[0240] Os acertos do ensaio HTS foram, ainda, avaliados e priorizados para IC₅₀ e interações de afinidade (ligação de SMARCA2) determinadas na Ressonância de Plásmo de Superfície (SPR), sendo que a IC₅₀ foi determinada em um ensaio de 2-amino-6-mercapto-7-metilpurina ribonucleosídeo/Purina Nucleosídeo Fosforilase (MESG/PNP) (Figura 11).

[0241] A não ser que de outro modo definidos, todos os termos técnicos e científicos usados no presente documento têm o mesmo significado comumente compreendido por um indivíduo de habilidade comum na técnica à qual esta invenção pertence. No relatório específico, as formas singulares também incluem o plural, a menos que o contexto dite claramente de outro modo. A menos que especificamente indicado ou óbvio a partir do contexto, conforme usados no presente documento, os termos "um", "uma", "o" e "a" são compreendidos como singulares ou plurais. Salvo se especificamente indicado ou se for óbvio a partir do contexto, tal como aqui usado, o termo "ou" é compreendido como inclusivo.

[0242] A menos que especificamente indicado ou óbvio a partir do contexto, conforme usado no presente documento, o termo "cerca de" é compreendido como dentro de uma faixa de tolerância normal na técnica, por exemplo, dentro

de 2 desvios padrão da média. Cerca de pode ser entendido como dentro de 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, ou 0,01% do valor determinado. Salvo se for de outra forma claro a partir do contexto, todos os valores numéricos aqui fornecidos são modificados pelo termo "cerca de".

[0243] Embora métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos no presente documento possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, os métodos e materiais adequados são descritos abaixo. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências mencionados no presente documento são incorporados como referência. As referências aqui citadas não são admitidas como técnica anterior à invenção reivindicada. Em caso de conflito, a presente especificação, incluindo definições, prevalecerá. Para além disso, os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem ser limitativos. Quando nomes de linhagens celulares ou genes são usados, as abreviações e nomes se conformam à nomenclatura da American Type Culture Collection (ATCC) ou da National Center for Biotechnology Information (NCBI), a não ser que indicado ou evidente de outro modo a partir do contexto.

[0244] A invenção pode ser incorporada em outras formas específicas sem se afastar do espírito ou características essenciais da mesma. As modalidades supracitadas devem ser, portanto, consideradas em todos os aspectos como ilustrativas e não como limitativas da invenção descrita no presente documento. O escopo da invenção é assim indicado pelas reivindicações anexas e não pela descrição anterior, e se pretende que todas as alterações que estejam

dentro do significado e alcance de equivalência das reivindicações a serem englobadas.

[0245] Deve-se entender que a revelação abrange todas as variações, combinações e permutações em que uma ou mais limitações, elementos, cláusulas ou termos descritivos, de uma ou mais das reivindicações ou de uma ou mais porções relevantes da descrição, introduzidas em outra reivindicação. Por exemplo, uma reivindicação que é dependente de outra reivindicação pode ser modificada para incluir uma ou mais das limitações encontradas em qualquer outra reivindicação que é dependente da mesma reivindicação base. Além disso, quando as reivindicações mencionam uma composição, deve-se entender que métodos para produzir ou usar a composição de acordo com qualquer um dos métodos para produzir ou usar revelados no presente documento ou de acordo com métodos conhecidos na técnica, caso haja, estão incluídos, a não ser que indicado de outro modo ou a não ser que estivesse evidente para uma pessoa de habilidade comum na técnica que uma contradição ou inconsistência poderia surgir.

[0246] Quando elementos são apresentados como listas, por exemplo, no formato de grupo de Markush, deve-se entender que todos os subgrupos possíveis dos elementos também são revelados e que qualquer elemento ou subgrupo de elementos pode ser removido do grupo. É também notado que o termo "que compreende" se destina a ser aberto e permite a inclusão de elementos ou etapas adicionais. Deve-se entender que, em geral, quando uma modalidade, um produto ou um método é mencionado como compreendendo elementos, recursos ou etapas particulares, as modalidades, os produtos ou os métodos que consistem, consistem essencialmente em tais elementos, recursos ou etapas

também são fornecidos. Para propósito de brevidade, essas modalidades não foram individualmente descritas no presente documento, mas será entendido que cada uma dessas modalidades é fornecida no presente documento e pode ser especificamente reivindicada ou renunciada.

[0247] Quando faixas são dadas, os pontos finais estão incluídos. Além disso, deve-se entender que, a não ser que indicado de outro modo ou evidente de outro modo a partir do contexto e/ou do entendimento daquele de habilidade comum na técnica, os valores que são expressos como faixas podem assumir qualquer valor específico dentro das faixas determinadas em algumas modalidades, até a décima unidade do limite inferior da faixa, a não ser que o contexto determine claramente do outro modo. Para propósito de brevidade, os valores em cada faixa não foram individualmente descritos no presente documento, mas será entendido que cada uma desses valores é fornecida no presente documento e pode ser especificamente reivindicada ou renunciada. É também entendido que a não ser que indicado de outro modo ou evidente de outro modo a partir do contexto e/ou do entendimento daquele versado na técnica, os valores expressos como faixas podem assumir qualquer subfaixa dentro da dada faixa, sendo que os pontos finais da subfaixa são expressos até o mesmo ponto de precisão que a décima unidade do limite inferior da faixa.

[0248] Adicionalmente, deve-se entender que qualquer modalidade particular da presente revelação pode ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações. Quando faixas são dadas, qualquer valor dentro da faixa pode ser explicitamente excluído de qualquer uma ou mais das reivindicações. Qualquer modalidade, elemento,

recurso, aplicação ou aspecto das composições e/ou métodos da invenção pode ser excluído de qualquer uma ou mais reivindicações. Para propósitos de brevidade, todas as modalidades em que uma ou mais elementos, recursos, propósitos ou aspectos são excluídos não são apresentadas explicitamente no presente documento.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO, caracterizado por compreender modular uma atividade de SMARCA2 em uma célula que exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela célula estar *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* ou *in situ*.

3. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pela célula estar em um indivíduo, e o método compreender administrar um antagonista de SMARCA2 ao indivíduo.

4. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pela célula estar *ex vivo* ou *in vitro*, e em que a célula é isolada ou derivada de um indivíduo que tem um tumor.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo tumor ser maligno.

6. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, caracterizado pelo tumor ser metastático.

7. MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, caracterizado por compreender administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista de SMARCA2 ao indivíduo ou a uma célula do indivíduo, em que o dito indivíduo ou célula do indivíduo exibe uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação a um nível de controle da atividade ou função de SMARCA4.

8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo nível de controle ser o nível de atividade ou função de SMARCA4 em um indivíduo que não tem câncer.

9. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo método compreender administrar o antagonista de SMARCA2 à célula ou ao indivíduo com base na atividade ou função diminuída de SMARCA4 na célula ou no indivíduo.

10. MÉTODO PARA IDENTIFICAR UM INDIVÍDUO QUE TEM UM CâNCER COMO UM CANDIDATO PARA O TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, caracterizado por compreender

detectar um nível de atividade ou função de SMARCA4 em uma célula cancerosa no indivíduo,

comparar o nível de atividade ou função de SMARCA4 detectado na célula cancerosa a um nível de controle ou referência, em que o indivíduo é identificado como um candidato para o tratamento com um antagonista de SMARCA2, se o nível de atividade ou função de SMARCA4 na célula cancerosa for diminuído em comparação ao nível de controle ou referência.

11. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo método compreender obter uma amostra que compreende uma célula cancerosa do indivíduo.

12. MÉTODO PARA IDENTIFICAR UMA CÉLULA CANCEROSA COMO SENSÍVEL AO TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, caracterizado por compreender

detectar um nível de atividade ou função de SMARCA4 na célula cancerosa,

comparar o nível de atividade ou função de SMARCA4 detectado no câncer a um nível de controle ou referência,

em que a célula é identificada como uma sensível ao tratamento com um antagonista de SMARCA2, se o nível de atividade ou função de SMARCA4 for diminuído em comparação ao nível de controle ou referência.

13. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado pelo nível de controle ou referência da atividade ou função de SMARCA4 ser um nível de SMARCA4 observado ou esperado em uma célula saudável da mesma origem da célula cancerosa.

14. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 inibir a atividade de SMARCA2 helicase em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% ou extingue a atividade de SMARCA2.

15. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 inibir a atividade de SMARCA2 ATPase em pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, pelo menos 98% ou pelo menos 99% ou extingue a atividade de SMARCA2.

16. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 ser um antagonista de SMARCA2 seletivo.

17. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 inibir a atividade de SMARCA2 pelo menos 2 vezes, pelo menos 5 vezes, pelo menos 10 vezes, pelo menos 20 vezes, pelo menos 50 vezes, pelo menos 100 vezes, pelo menos 1.000 vezes, pelo menos 10.000 vezes ou pelo menos 100.000 vezes mais eficientemente do que a atividade de SMARCA4.

18. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que antagonista de SMARCA2 não inibir SMARCA4.

19. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 ter como alvo um domínio de helicase de SMARCA2.

20. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 ter como alvo um domínio de ATPase de SMARCA2.

21. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 não ter como alvo uma atividade de bromodomínio de SMARCA2.

22. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pela atividade diminuída de SMARCA4 ser causada por uma mutação genética.

23. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pela atividade diminuída de SMARCA4 ser causada por uma alteração epigenética.

24. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pela atividade diminuída de SMARCA4 ser causada por uma diminuição na transcrição de gene SMARCA4, por uma diminuição na tradução de transcrito de gene SMARCA4, por uma modificação pós-traducional, por uma perda da interação de proteína-proteína, ou uma combinação das mesmas.

25. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 ser um inibidor de SMARCA2.

26. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 ser selecionado dentre o grupo que consiste em RNA antissenso, shRNA, siRNA, CRISPR/Cas9, nucleases efetoras semelhantes a ativador de transcrição (TALEN), nucleases de Dedo de Zinco (ZFN), anticorpos, fragmentos de anticorpo e miméticos de anticorpo.

27. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo antagonista de SMARCA2 ser PFI-3.

28. ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, caracterizado pelo dito indivíduo ou uma célula do indivíduo exibir uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação a um nível de controle da atividade ou função de SMARCA4.

29. ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO COMO UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, caracterizado pelo dito indivíduo ou uma célula do indivíduo exibir uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação a um nível de controle da atividade ou função de SMARCA4.

30. USO DO ANTAGONISTA DE SMARCA2 NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, caracterizado pelo dito indivíduo ou uma célula do indivíduo exibir uma atividade ou função diminuída de SMARCA4 em comparação a um nível de controle da atividade ou função de SMARCA4.

FIGURA 1

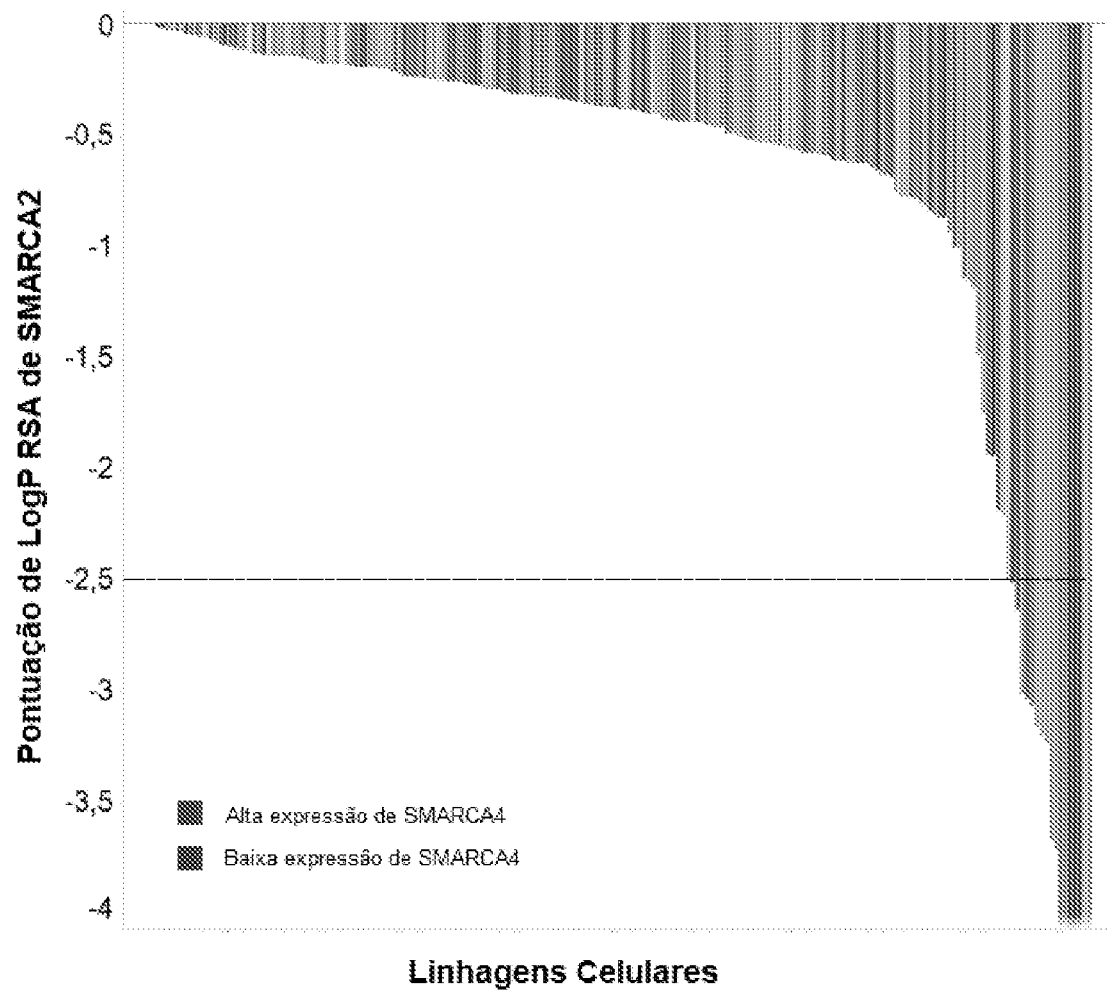


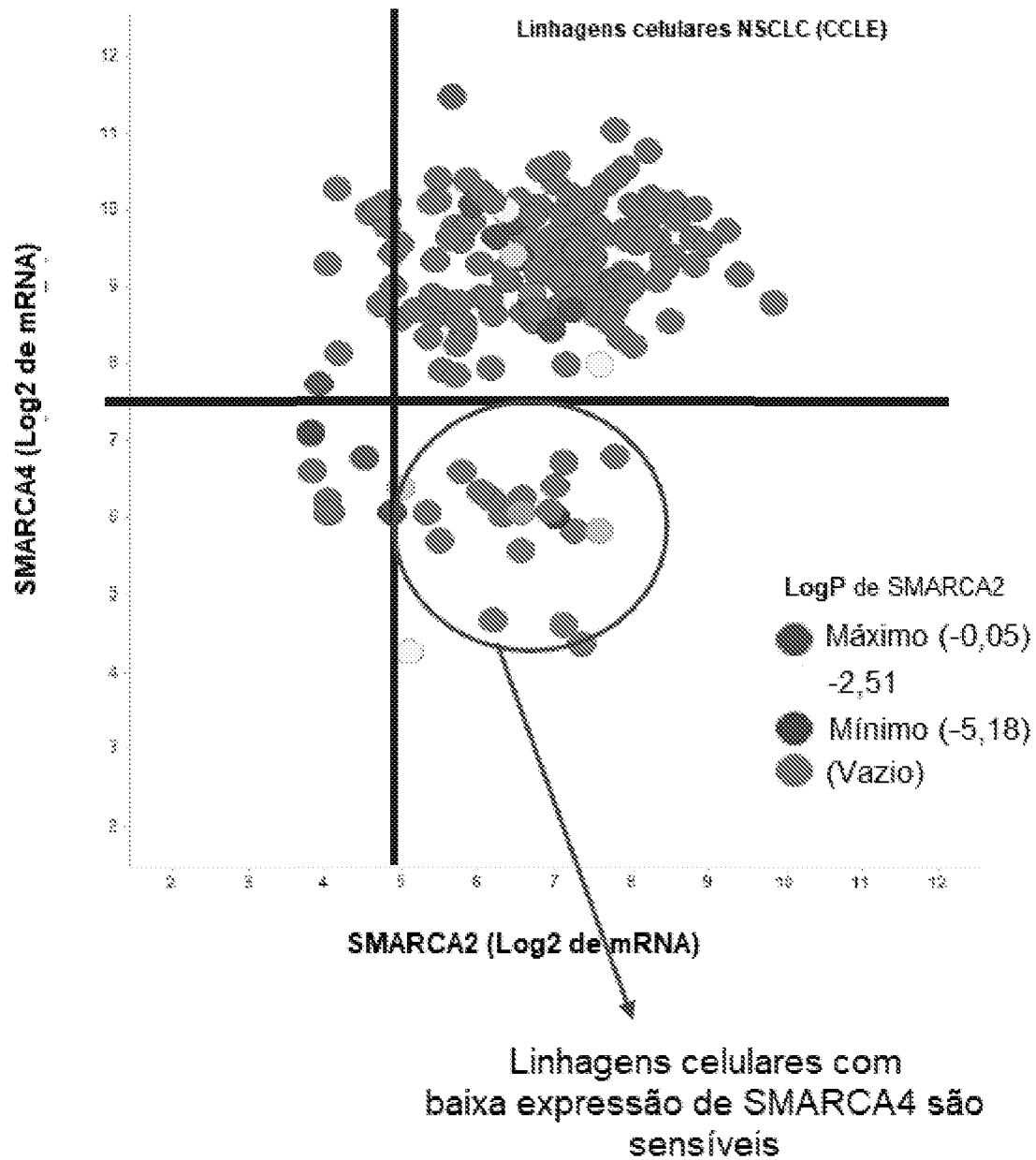
FIGURA 2

FIGURA 3

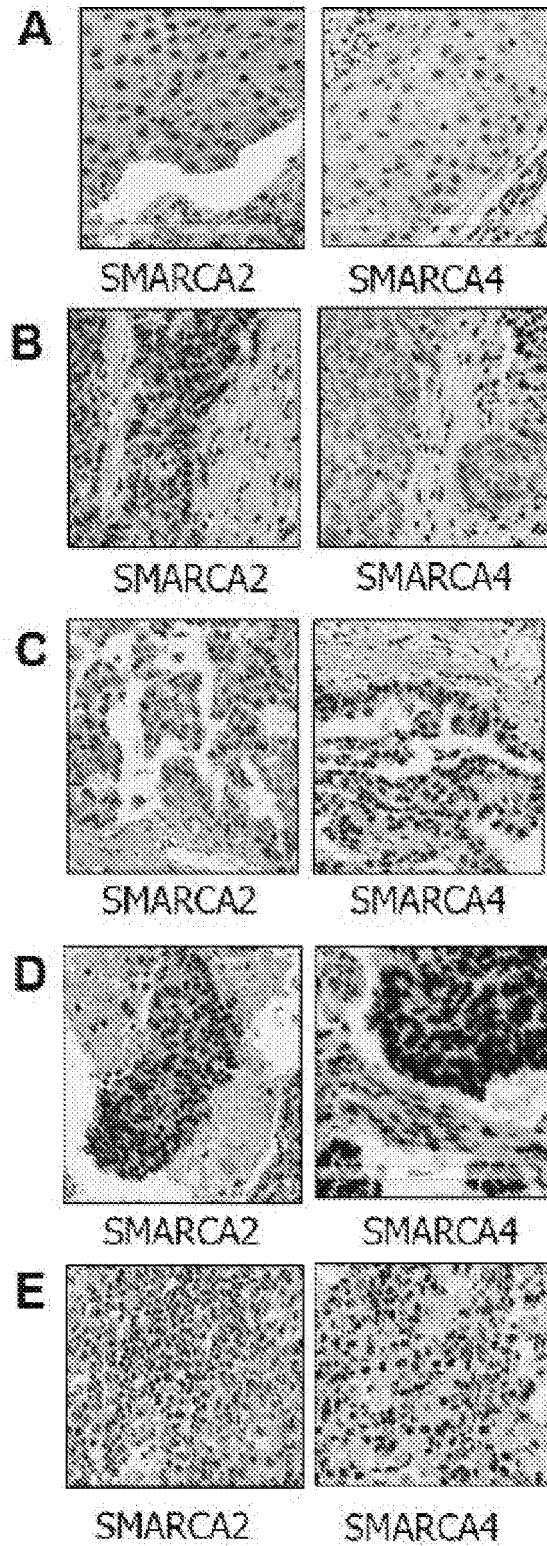


FIGURA 4

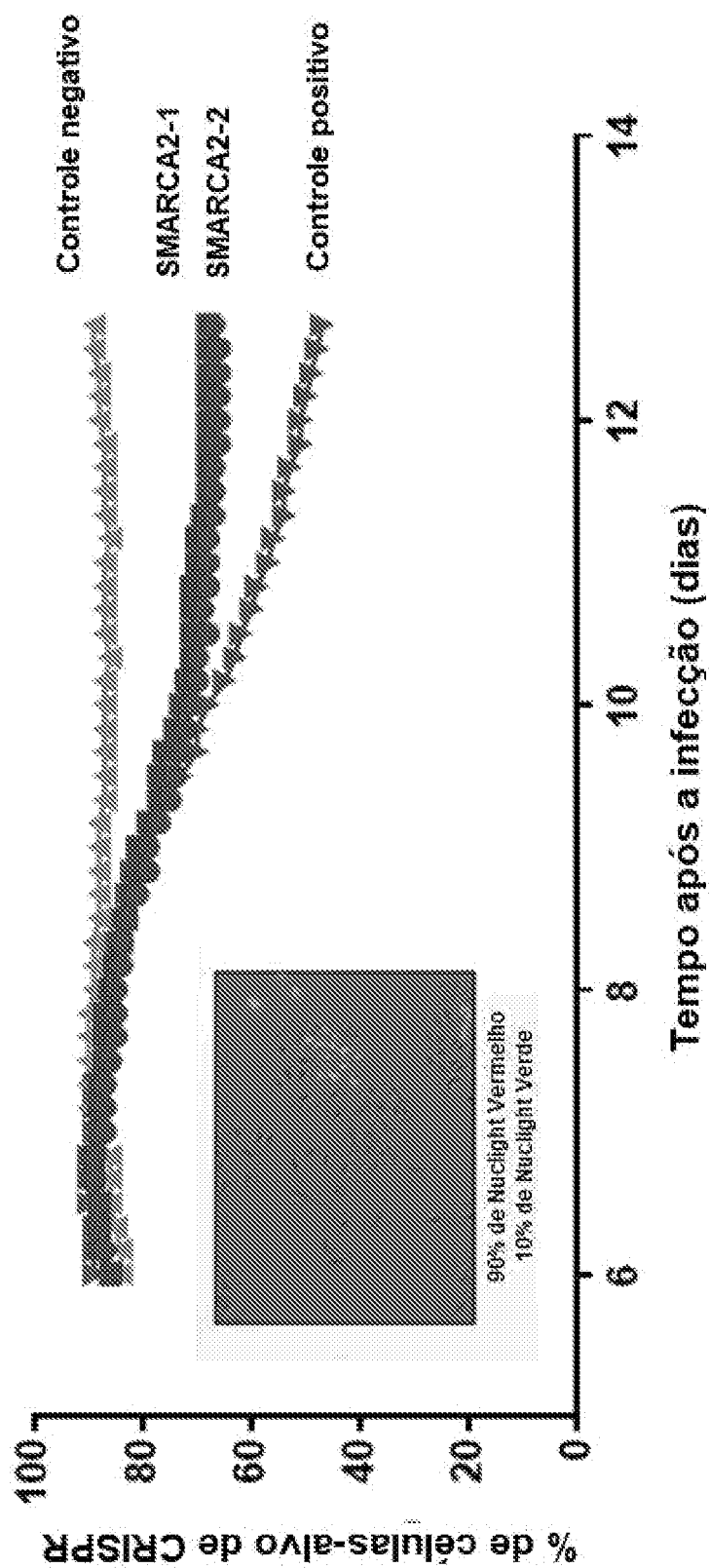


FIGURA 5

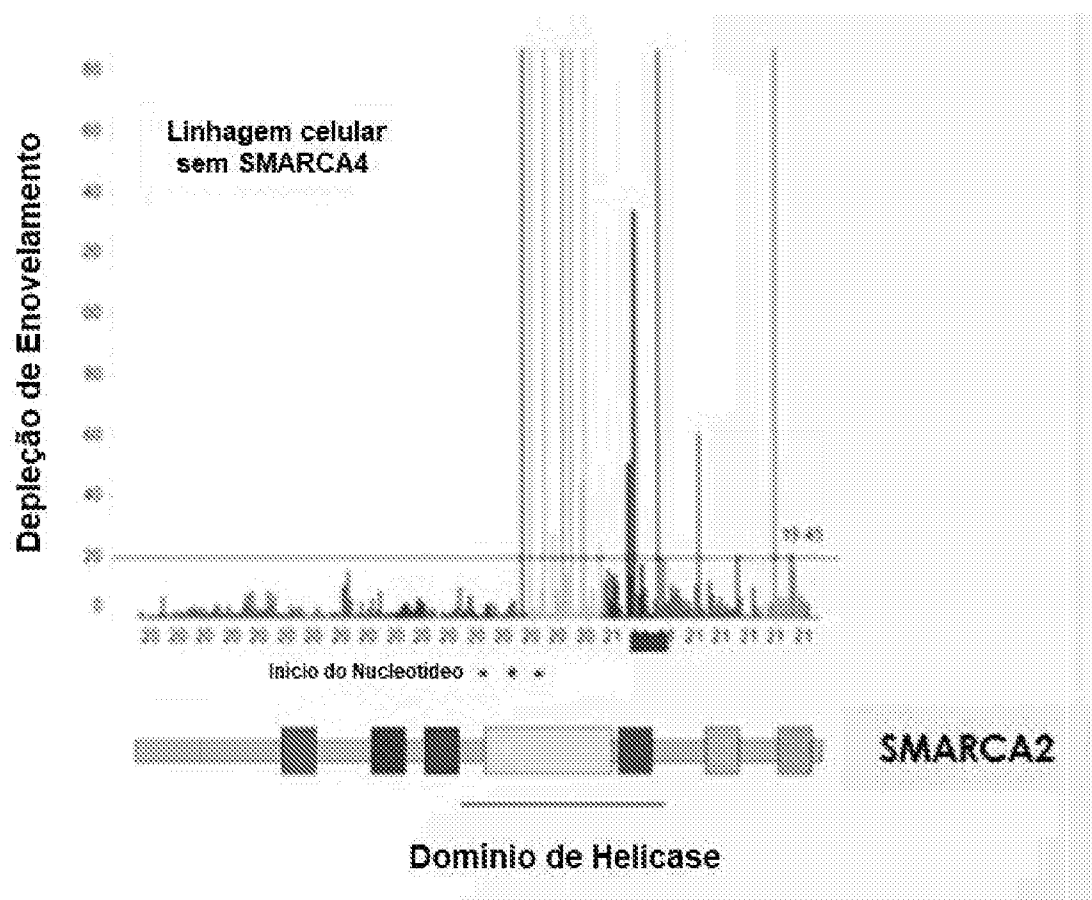


FIGURA 6

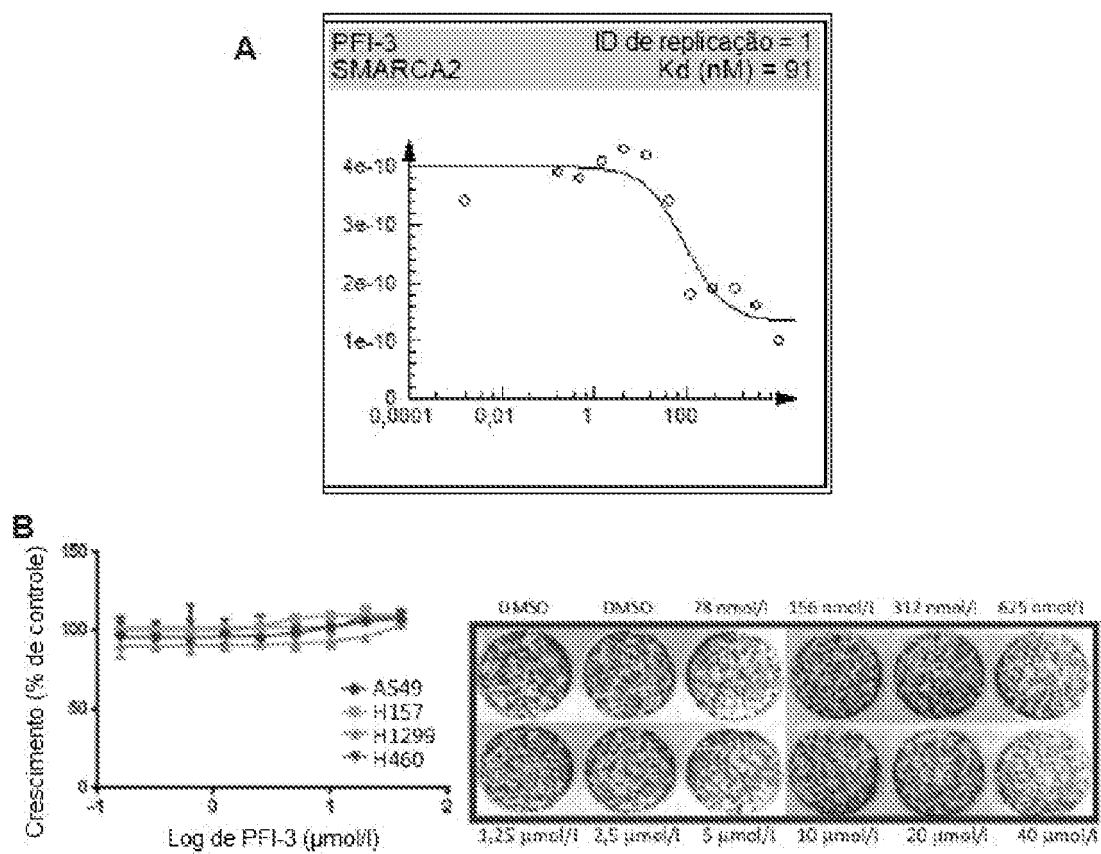


FIGURA 7

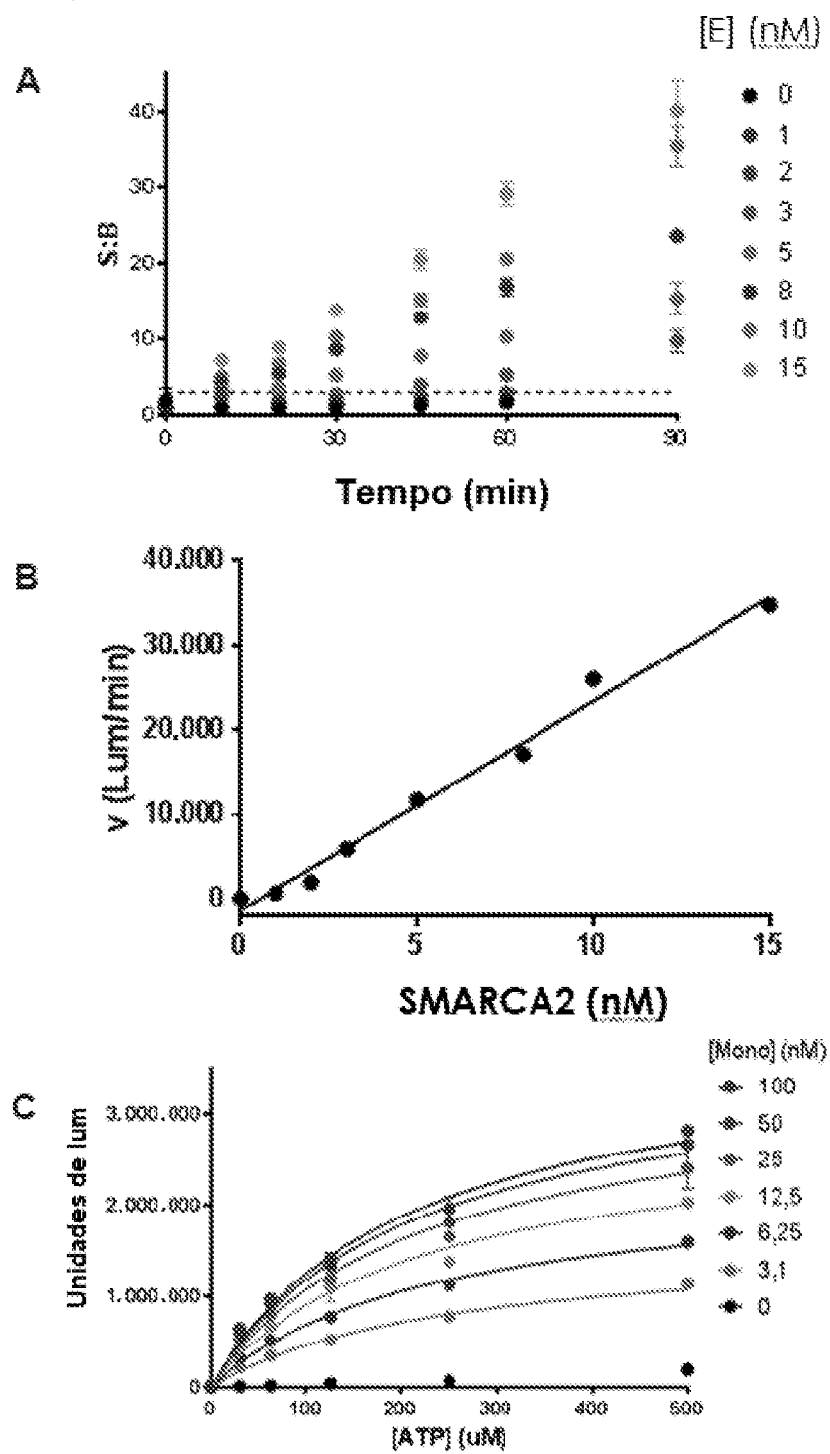


FIGURA 7 - CONTINUAÇÃO

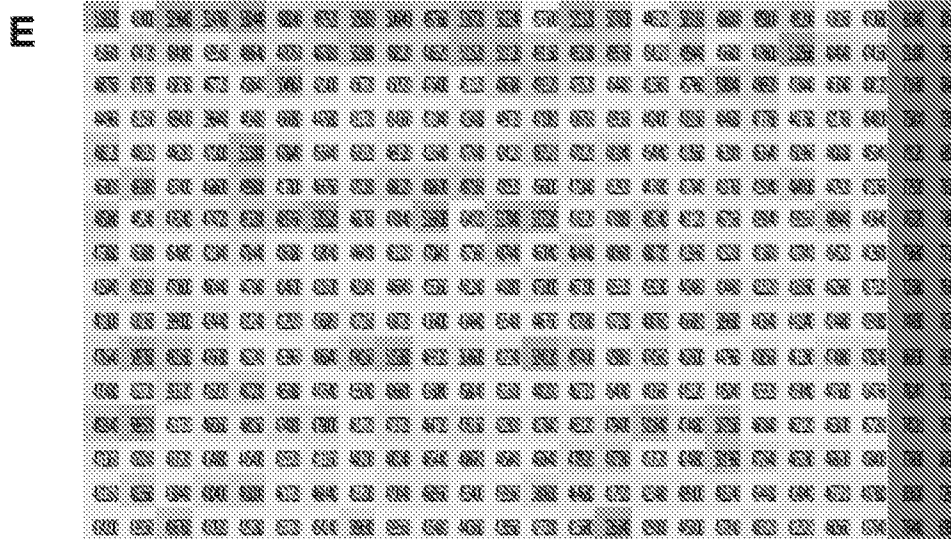
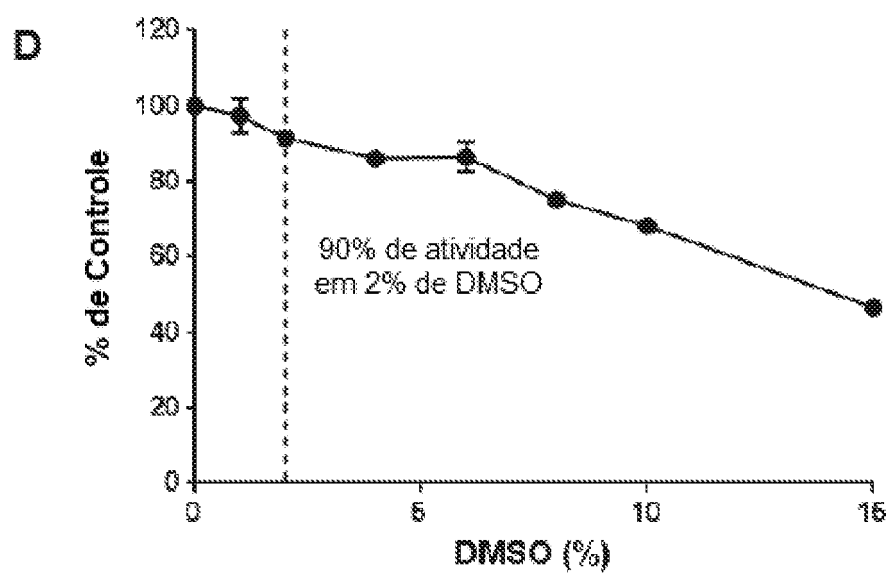


FIGURA 7 - CONTINUAÇÃO

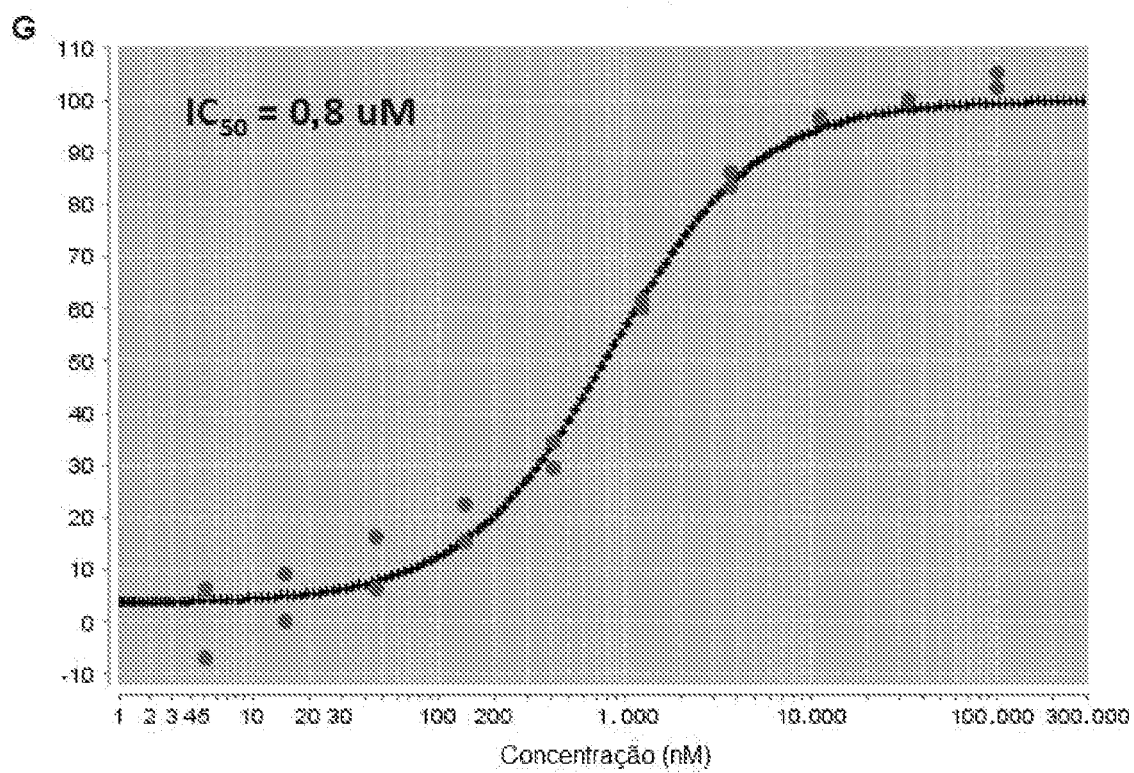
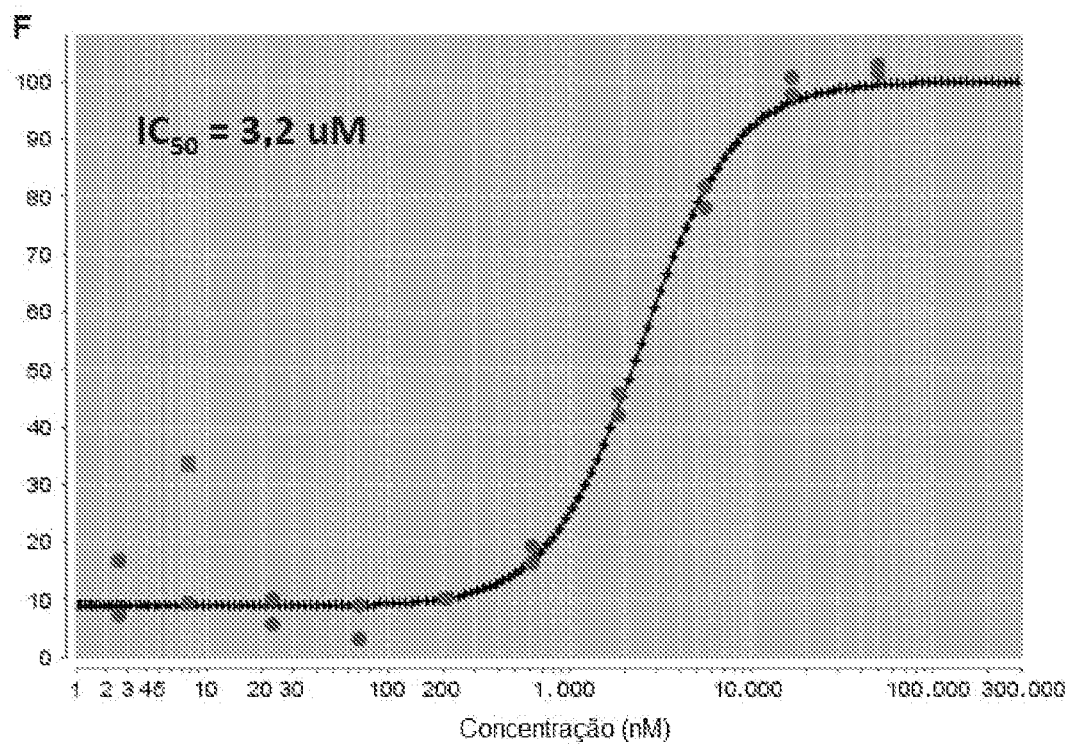


FIGURA 8

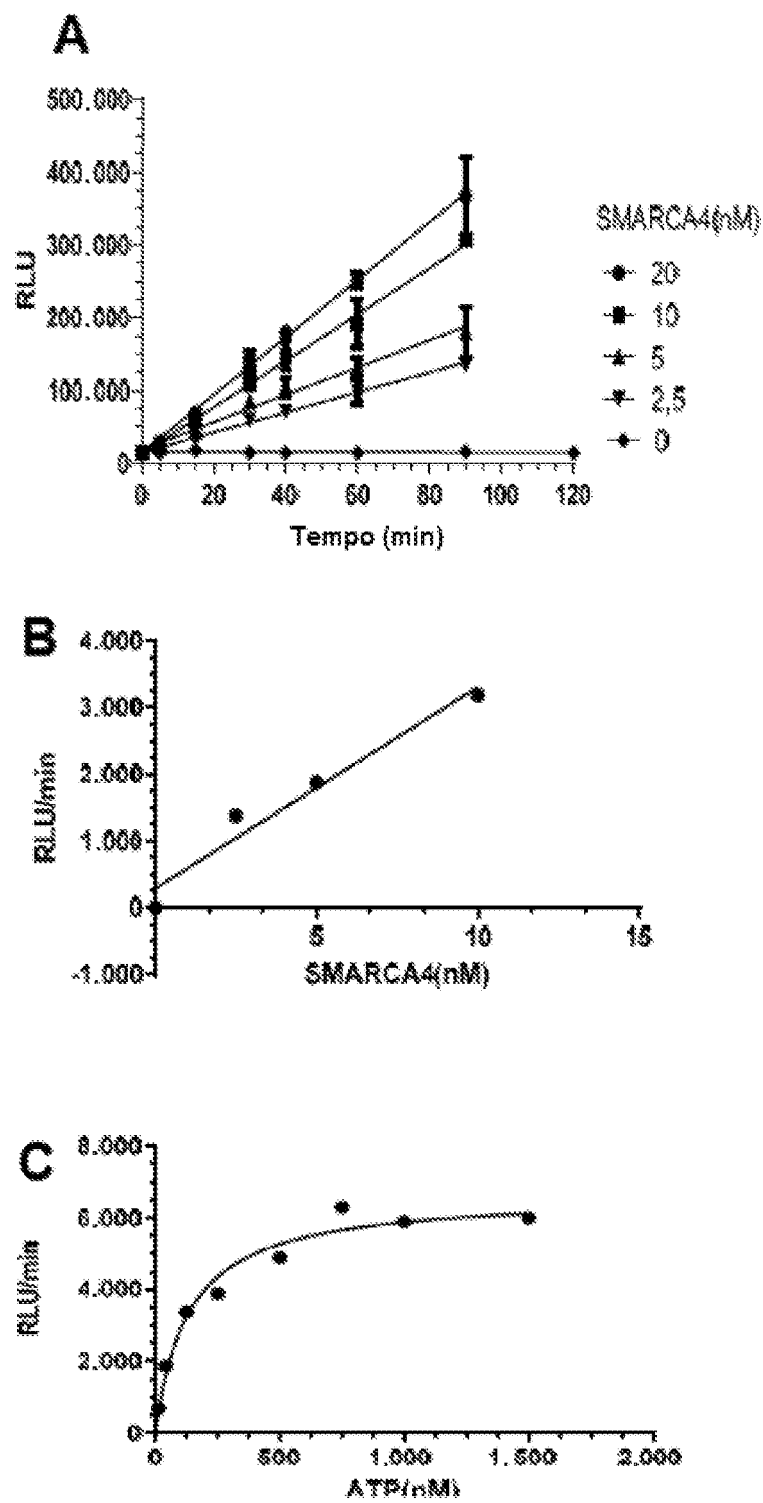
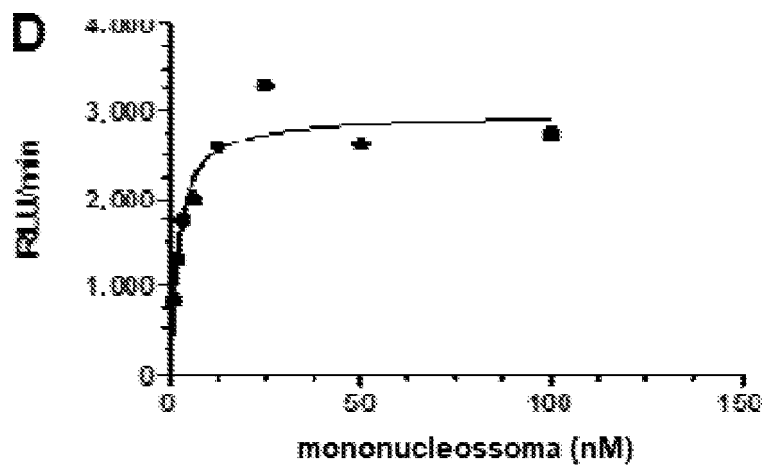


FIGURA 8 - CONTINUAÇÃO



11334	11345	11356	11367	11378	11389	11400	11411	11422	11433	11444	11455
11456	11467	11478	11489	11500	11511	11522	11533	11544	11555	11566	11577
11578	11589	11600	11611	11622	11633	11644	11655	11666	11677	11688	11699
11700	11711	11722	11733	11744	11755	11766	11777	11788	11799	11800	11811
11812	11823	11834	11845	11856	11867	11878	11889	11900	11911	11922	11933
11934	11945	11956	11967	11978	11989	12000	12011	12022	12033	12044	12055
12056	12067	12078	12089	12100	12111	12122	12133	12144	12155	12166	12177
12178	12189	12200	12211	12222	12233	12244	12255	12266	12277	12288	12299
12300	12311	12322	12333	12344	12355	12366	12377	12388	12399	12400	12411
12412	12423	12434	12445	12456	12467	12478	12489	12500	12511	12522	12533
12534	12545	12556	12567	12578	12589	12600	12611	12622	12633	12644	12655
12656	12667	12678	12689	12700	12711	12722	12733	12744	12755	12766	12777
12778	12789	12800	12811	12822	12833	12844	12855	12866	12877	12888	12899
12900	12911	12922	12933	12944	12955	12966	12977	12988	12999	13000	13011
13012	13023	13034	13045	13056	13067	13078	13089	13100	13111	13122	13133
13134	13145	13156	13167	13178	13189	13200	13211	13222	13233	13244	13255
13256	13267	13278	13289	13300	13311	13322	13333	13344	13355	13366	13377
13378	13389	13400	13411	13422	13433	13444	13455	13466	13477	13488	13499
13500	13511	13522	13533	13544	13555	13566	13577	13588	13599	13600	13611
13612	13623	13634	13645	13656	13667	13678	13689	13700	13711	13722	13733
13734	13745	13756	13767	13778	13789	13800	13811	13822	13833	13844	13855
13856	13867	13878	13889	13900	13911	13922	13933	13944	13955	13966	13977
13978	13989	14000	14011	14022	14033	14044	14055	14066	14077	14088	14099
14100	14111	14122	14133	14144	14155	14166	14177	14188	14199	14200	14211
14212	14223	14234	14245	14256	14267	14278	14289	14300	14311	14322	14333
14334	14345	14356	14367	14378	14389	14400	14411	14422	14433	14444	14455
14456	14467	14478	14489	14500	14511	14522	14533	14544	14555	14566	14577
14578	14589	14600	14611	14622	14633	14644	14655	14666	14677	14688	14699
14700	14711	14722	14733	14744	14755	14766	14777	14788	14799	14800	14811
14812	14823	14834	14845	14856	14867	14878	14889	14900	14911	14922	14933
14934	14945	14956	14967	14978	14989	15000	15011	15022	15033	15044	15055
15056	15067	15078	15089	15100	15111	15122	15133	15144	15155	15166	15177
15178	15189	15200	15211	15222	15233	15244	15255	15266	15277	15288	15299
15300	15311	15322	15333	15344	15355	15366	15377	15388	15399	15400	15411
15412	15423	15434	15445	15456	15467	15478	15489	15500	15511	15522	15533
15534	15545	15556	15567	15578	15589	15600	15611	15622	15633	15644	15655
15656	15667	15678	15689	15700	15711	15722	15733	15744	15755	15766	15777
15778	15789	15800	15811	15822	15833	15844	15855	15866	15877	15888	15899
15900	15911	15922	15933	15944	15955	15966	15977	15988	15999	16000	16011
16012	16023	16034	16045	16056	16067	16078	16089	16100	16111	16122	16133
16134	16145	16156	16167	16178	16189	16200	16211	16222	16233	16244	16255
16256	16267	16278	16289	16300	16311	16322	16333	16344	16355	16366	16377
16378	16389	16400	16411	16422	16433	16444	16455	16466	16477	16488	16499
16500	16511	16522	16533	16544	16555	16566	16577	16588	16599	16600	16611
16612	16623	16634	16645	16656	16667	16678	16689	16700	16711	16722	16733
16734	16745	16756	16767	16778	16789	16800	16811	16822	16833	16844	16855
16856	16867	16878	16889	16900	16911	16922	16933	16944	16955	16966	16977
16978	16989	17000	17011	17022	17033	17044	17055	17066	17077	17088	17099
17100	17111	17122	17133	17144	17155	17166	17177	17188	17199	17200	17211
17212	17223	17234	17245	17256	17267	17278	17289	17300	17311	17322	17333
17334	17345	17356	17367	17378	17389	17400	17411	17422	17433	17444	17455
17456	17467	17478	17489	17500	17511	17522	17533	17544	17555	17566	17577
17578	17589	17600	17611	17622	17633	17644	17655	17666	17677	17688	17699
17700	17711	17722	17733	17744	17755	17766	17777	17788	17799	17800	17811
17812	17823	17834	17845	17856	17867	17878	17889	17900	17911	17922	17933
17934	17945	17956	17967	17978	17989	18000	18011	18022	18033	18044	18055
18056	18067	18078	18089	18100	18111	18122	18133	18144	18155	18166	18177
18178	18189	18200	18211	18222	18233	18244	18255	18266	18277	18288	18299
18300	18311	18322	18333	18344	18355	18366	18377	18388	18399	18400	18411
18412	18423	18434	18445	18456	18467	18478	18489	18500	18511	18522	18533
18534	18545	18556	18567	18578	18589	18600	18611	18622	18633	18644	18655
18656	18667	18678	18689	18700	18711	18722	18733	18744	18755	18766	18777
18778	18789	18800	18811	18822	18833	18844	18855	18866	18877	18888	18899
18900	18911	18922	18933	18944	18955	18966	18977	18988	18999	19000	19011
19012	19023	19034	19045	19056	19067	19078	19089	19100	19111	19122	19133
19134	19145	19156	19167	19178	19189	19200	19211	19222	19233	19244	19255
19256	19267	19278	19289	19300	19311	19322	19333	19344	19355	19366	19377
19378	19389	19400	19411	19422	19433	19444	19455	19466	19477	19488	19499
19500	19511	19522	19533	19544	19555	19566	19577	19588	19599	19600	19611
19612	19623	19634	19645	19656	19667	19678	19689	19700	19711	19722	19733
19734	19745	19756	19767	19778	19789	19800	19811	19822	19833	19844	19855
19856	19867	19878	19889	19900	19911	19922	19933	19944	19955	19966	19977
19978	19989	20000	20011	20022	20033	20044	20055	20066	20077	20088	20099
20100	20111	20122	20133	20144	20155	20166	20177	20188	20199	20200	20211
20212	20223	20234	20245	20256	20267	20278	20289	20300	20311	20322	20333
20334	20345	20356	20367	20378	20389	20400	20411	20422	20433	20444	20455
20456	20467	20478	20489	20500	20511	20522	20533	20544	20555	20566	20577
20578	20589	20600	20611	20622	20633	20644	20655	20666	20677	20688	20699
20700	20711	20722	20733	20744	20755	20766	20777	20788	20799	20800	20811
20812	20823	20834	20845	20856	20867	20878	20889	20900	20911	20922	20933
20934	20945	20956	20967	20978	20989	21000	21011	21022	21033	21044	21055
21056	21067	21078	21089	21100	21111	21122	21133	21144	21155	21166	21177
21178	21189	21200	21211	21222	21233	21244	21255	21266	21277	21288	21299
21300	21311	21322	21333	21344	21355	21366	21377	21388	21399	21400	21411
21412	21423	21434	21445	21456	21467	21478	21489	21500	21511	21522	21533
21534	21545	21556	21567	21578	21589	21600	21611	21622	21633	21644	21655
21656	21667	21678	21689	21700	21711	21722	21733	21744	21755	21766	21777
21778	21789	21800	21811	21822	21833	21844	21855	21866	21877	21888	21899
21900	21911	21922	21933	21944	21955	21966	21977	21988	21999	22000	22011
22012	22023	22034	22045	22056	22067	22078	22089	22100	22111	22122	22133
22134	22145	22156	22167	22178	22189	22200	22211	22222	22233	22244	22255
22256	22267	22278	22289	22300	22311	22322	22333	22344	22355	22366	22377
22378	22389	22400	22411	22422	22433	22444	22455	22466	22477	22488	22499
22500	22511	22522	22533	22544	22555	22566	22577	22588	22599	22600	22611
22612	22623	22634	22645	22656	22667	22678	22689	22700	22711	22722	22733
22734	22745	22756	22767	22778	22789	22800	22811	22822	22833	22844	22855
22856	22867	22878	22889	22900	22911	22922	22933	22944	22955	22966	22977
22978	22989	23000	23011	23022	23033	23044	23055	23066	23077	23088	23099
23100	23111	23122	23133	23144	23155	23166	23177	23188	23199	23200	23211
23212	23223	23234	23245	23256	23267	23278	23289	23300	23311	23	

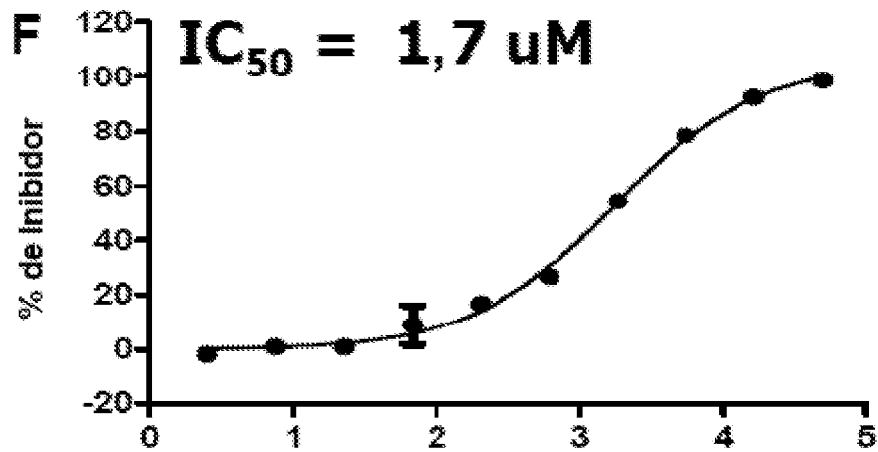


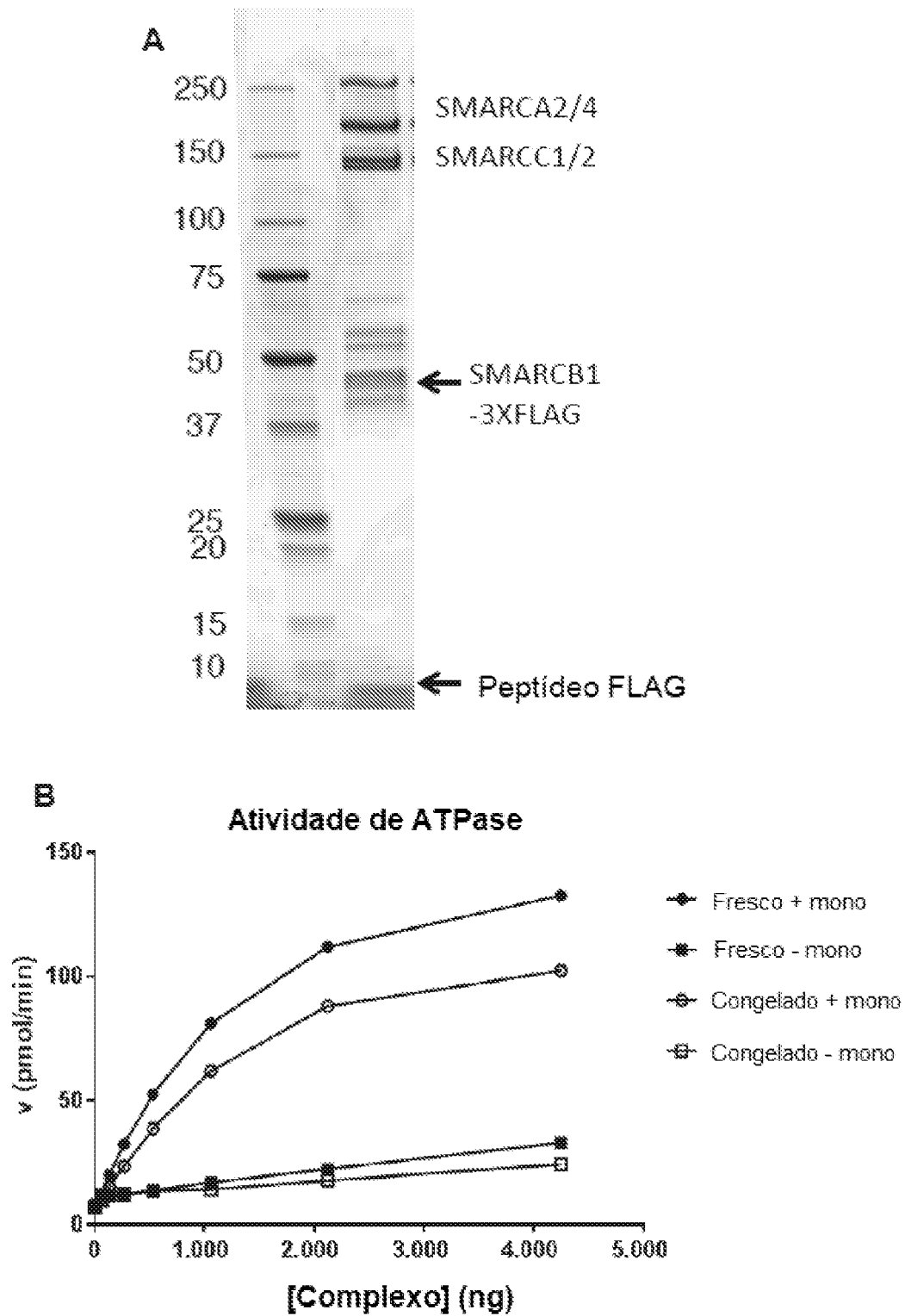
FIGURA 9

FIGURA 10

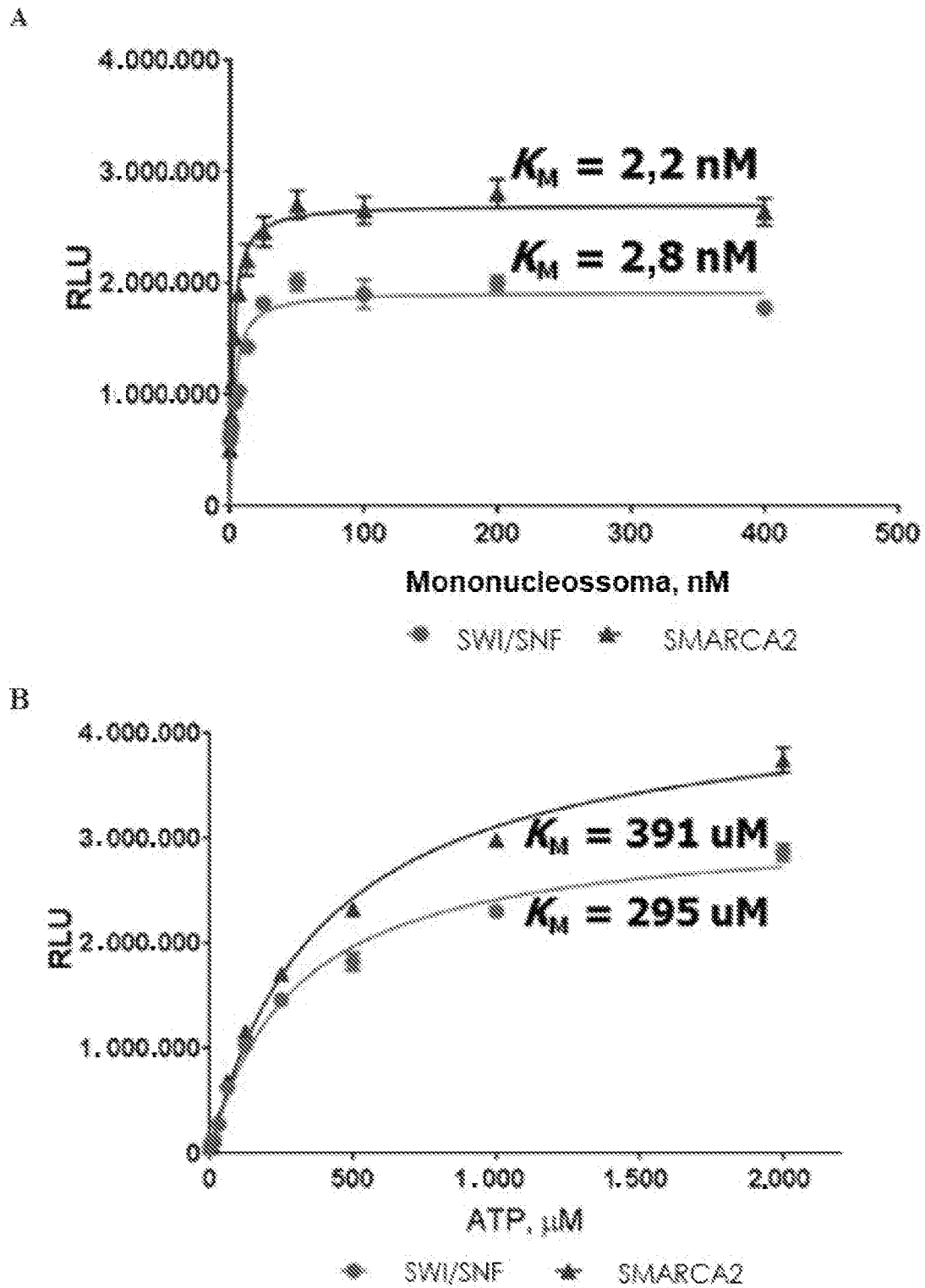
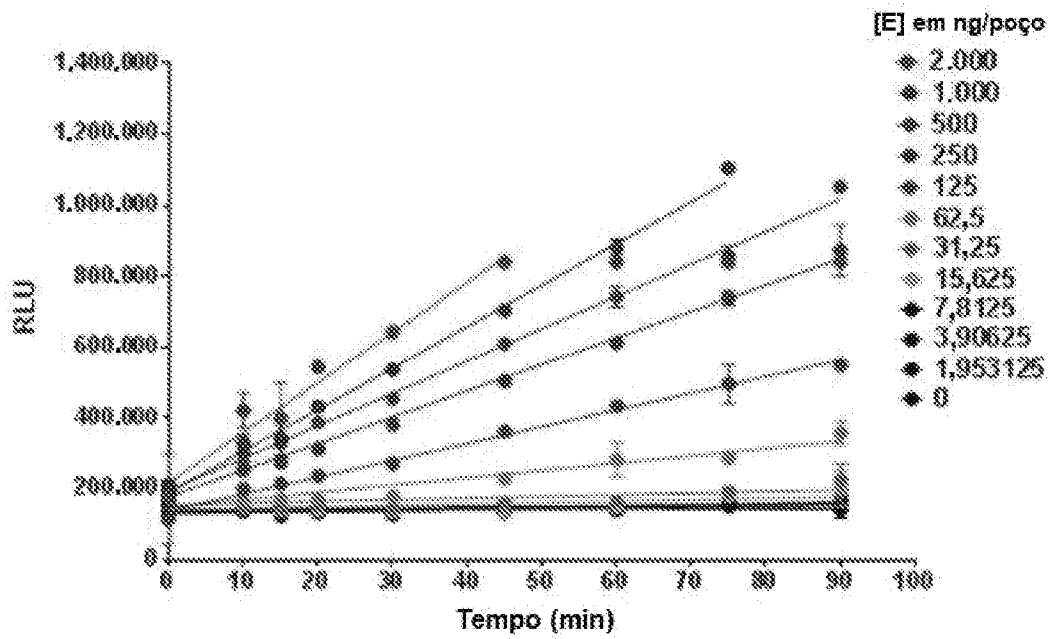


FIGURA 10 - CONTINUAÇÃO

C



D

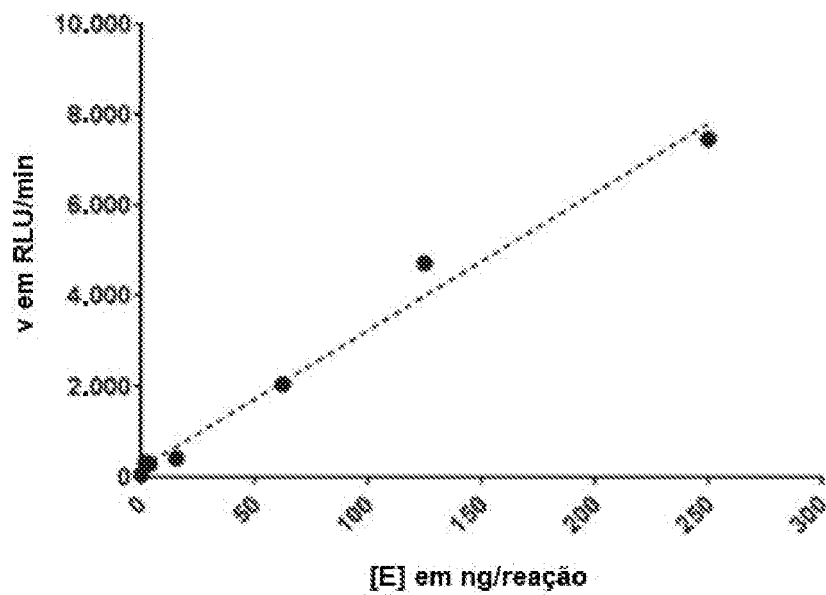
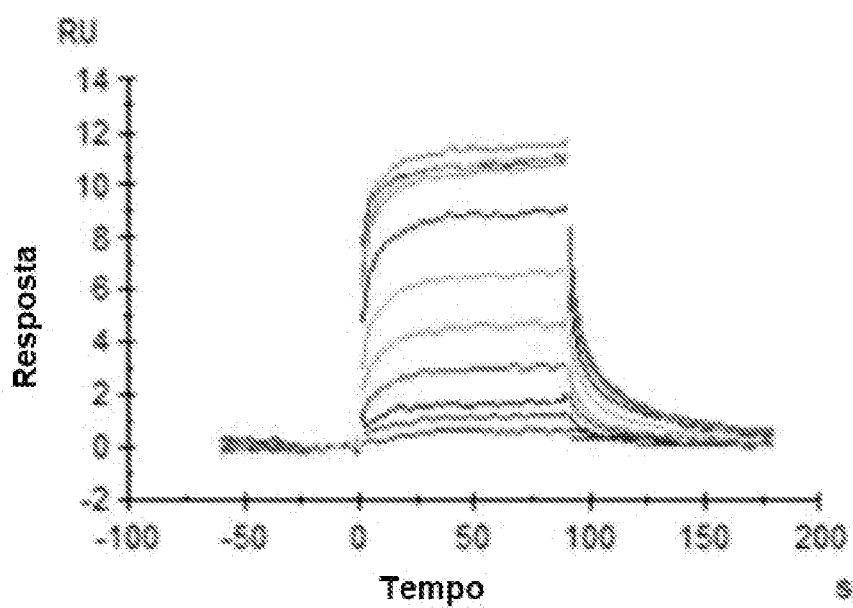


FIGURA 11

A



B

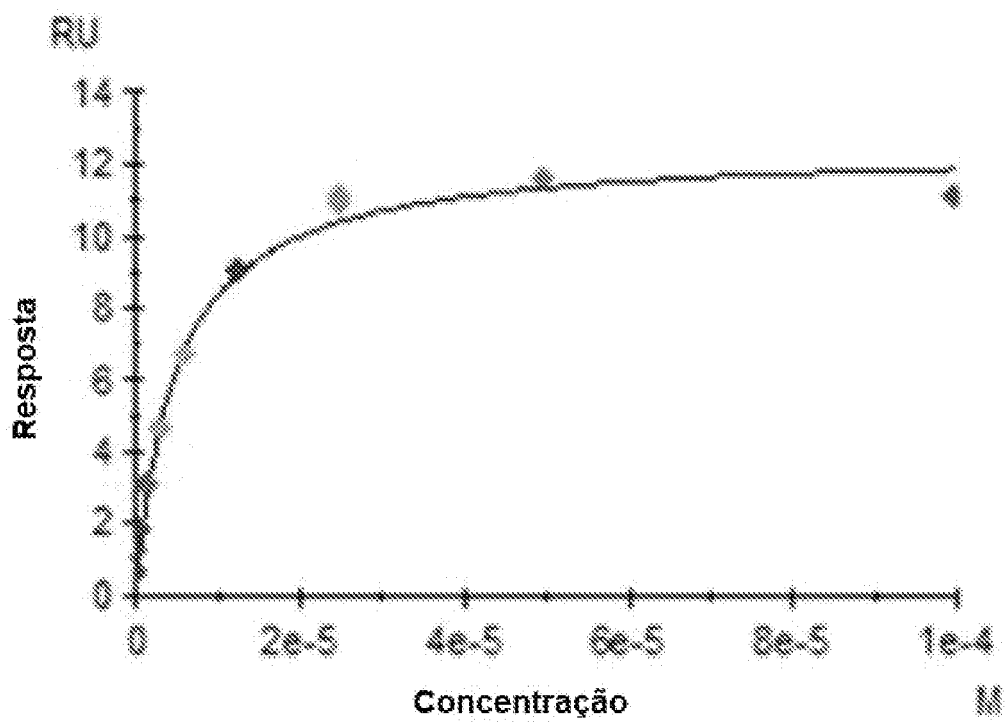


FIGURA 11 - CONTINUAÇÃO

C

Atividade de ATPase de SMARCA2

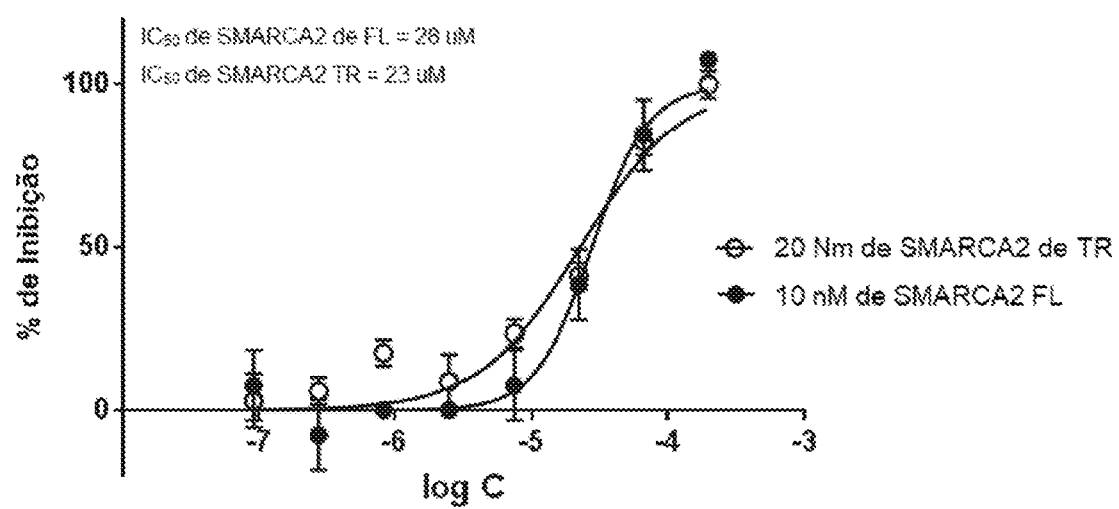
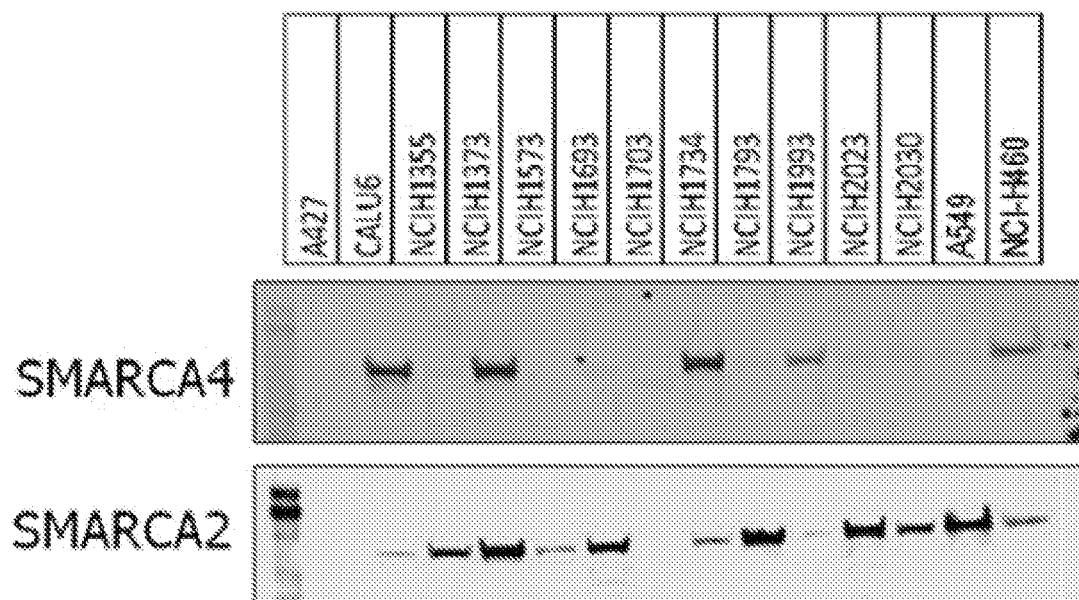


FIGURA 12



RESUMO

MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, MÉTODO PARA IDENTIFICAR UM INDIVÍDUO QUE TEM UM CÂNCER COMO UM CANDIDATO PARA O TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, MÉTODO PARA IDENTIFICAR UMA CÉLULA CANCEROSA COMO SENSÍVEL AO TRATAMENTO COM UM ANTAGONISTA DE SMARCA2, ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO, ANTAGONISTA DE SMARCA2 PARA USO COMO UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO E USO DO ANTAGONISTA DE SMARCA2 NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NO TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM INDIVÍDUO QUE PRECISA DO MESMO

A presente revelação fornece modalidades de tratamento, por exemplo, estratégias, métodos de tratamento, métodos de estratificação de paciente, combinações, e composições que são úteis para o tratamento de distúrbios, por exemplo, distúrbios proliferativos, tais como certos cânceres. Alguns aspectos desta revelação fornecem modalidades, métodos, estratégias, composições, combinações e formas de dosagem de tratamento para o tratamento de distúrbios de proliferação de células, por exemplo, cânceres com atividade ou função diminuída, ou perda da função, de SMARCA4 com um antagonista de SMARCA2.