

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..

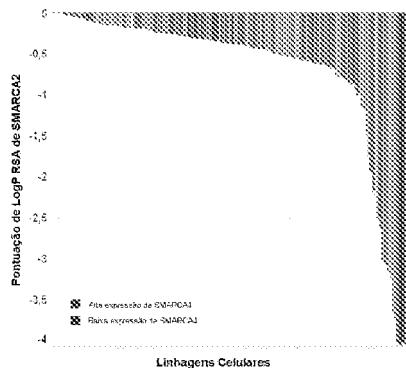
(72) Inventor(es): ALEXANDRA ROSE GRASSIAN; ALLISON DREW.

(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 exibe 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 SMACA2 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 biosubstrato. 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 biosubstrato 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 biosubstrato 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-mercaptopurina 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 exibe 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	Sobrevida 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 SMAC2 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
GACCAATGTACCTGTTGACCGGTTGCCTGGAGCAAGAAGTTCCAGTTGGGGAGAATT
TTCAGAAGATA
AAGTCGGAGATTGTGGAAAGACTTGACTTGACGCATTACTCTACTGACTGGCAGAGACA
GGAGAGGTAGA
TGTCCACGCCAACAGACCCTGGTGCATGCCAACCCAGGGCCTCGCCGGGCCTGGG
CCTTCCCCCTGG
GCCAATTCTGGGCCTAGTCCAGGACCAGGACCATCCCCAGGTTCCGTCCACAGCATGA
TGGGGCCAAGT
CCTGGACCTCCAAGTGTCTCCATCCTATGCCGACGATGGGGTCCACAGACTCCCACA
GGAAGGCATGC
ATCAAATGCATAAGCCCATCGATGGTATACATGACAAGGGGATTGTAGAAGACATCCAT
TGTGGATCCAT
GAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGCCTCCCCAGAGTCCAATGG
ATCAAACACAGC
CAAGGTTATATGTCACCACACCCATCTCCATTAGGAGCCCCAGAGCACGTCTCCAGCCC
TATGTCTGGAG
GAGGCCAACCTCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCCAGGGGGCCCTCATCCCAGGTGAT
CCGCAGGCCAT
```

GAGCCAGCCAAACAGAGGTCCCTCACCTTCAGTCCTGTCCAGCTGCATCAGCTTCGAG
CTCAGATTTA
GCTTATAAAATGCTGGCCCGAGGCCAGCCCTCCCCGAAACGCTGCAGCTGCAGTCCA
GGGGAAAAGGA
CGTTGCCTGGCTTGCAGCAACAACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG
CAGCAGCAGCA
GCAGCAACAGCAGCCGCAGCAGCAGCCGCCAACCACAGACGCAGCAACAACAGCAGC
CGGCCCTTGT
AACTACAACAGACCATCTGGCCGGGGCCGGAGCTGAGCGGCCCGAGCACCCGCAGAA
GCTGCCGGTGC
CCGCGCCCGGGCCGCCCTGCCCGGCCCGCAGCCGCGCAGCCGCCCGGCC
GCAGTGCCCGG
GCCCTCAGTGCCGCAGCCGCCCGGGCAGCCCTGCCCGTCCTCAGCTGCAGCAGA
AGCAGAGCCGC
ATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCTGGACCCGTGGAAATTCTGCAAGAGCGGGA
ATACAGACTTC
AGGCCCGCATAGCTCATAGGATAACAAGAACTGGAAAATCTGCCTGGCTTTGCCACCA
GATTAAAGAAC
CAAAGCAACCGTGGAACTAAAAGCACTTCGGTTACTCAATTCCAGCGTCAGCTGAGAC
AGGAGGTGGTG
GCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCAAAGCATAACAAACG
GAGCAAGCGCC
AGACTCTGAGAGAAAGCTCGATGACCGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATTGAGCAG
GAGAGGAAACG
CCGTCAGAAACACCAGGAATACCTGAACAGTATTGCAACATGCAAAAGATTAAAGG
AATATCATCGG
TCTGTGGCCGGAAAGATCCAGAAGCTCTCAAAGCAGTGGCAACTTGGCATGCCAACAC
TGAAAGAGAGC
AGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGAGAGAATGCGGCGACTGATGGCTGAAGAT
GAGGAGGGTTA
TAGAAAAGTGTGATCAAAAGAAAGACAGCGTTAGCTACCTTGCAGCAGACCG
ATGAGTATGTA
GCCAATCTGACCAATCTGGTTGGAGCACAAGCAAGCCCAGGCAGCCAAAGAGAAAGAA
GAAGAGGAGGA
GGAGGAAGAAGAAGGCTGAGGAGAATGCAGAGGGTGGGAGTCTGCCCTGGGACCGGAT
GGAGAGCCCAT
AGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGACCTCCCTGTCAAAGTGAUTCACACAGAAACCGGCA
AGGTTCTGTTC
GGACCAGAAGCACCAAAGCAAGTCAGCTGGACGCCTGGCTGGAAATGAATCCTGGTTA
TGAAGTTGCC
CTAGATCTGACAGTGAAAGAGAGTGATTCTGATTATGAGGAAGAGGATGAGGAAGAAGAG
TCCAGTAGGCA
GGAAACCGAAGAGAAAATACTCCTGGATCCAAATAGCGAAGAAGTTCTGAGAAGGATG
CTAAGCAGATC

ATTGAGACAGCTAAGCAAGACGTGGATGATGAATACAGCATGCAGTACAGTGCCAGGG
 CTCCCAGTCCT
 ACTACACCGTGGCTATGCCATCTGGAGAGGGTGGAGAACAGTCTGCCCTCTAATT
 AATGGGACCC
 AAAGCATTACCAGCTCCAGGGCTGGAATGGATGGTTCCCTGTATAATAACAACCTGA
 ACGGAATCTTA
 GCCGATGAAATGGGGCTTGGAAAGACCATAACAGACCATTGCACTCATCACTTATCTGAT
 GGAGCACAAAA
 GACTCAATGGCCCTATCTCATCATTGTTCCCTTCACTCTATCTAACTGGACATAT
 GAATTGACAA
 ATGGGCTCCTCTGTGGTAAGAGATTCTTACAAGGGTACTCCTGCCATGCGTCGCTCCC
 TTGTCCCCCAG
 CTACGGAGTGGCAAATTCAATGTCCTCTGACTACTTATGAGTATATTATAAAAGACAA
 GCACATTCTTG
 CAAAGATTGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAATGAAGAACACCAC
 TGCAAGCTGAC
 TCAGGTCTGAACACTCACTATGTGGCCCCAGAAGGGATCCTCTGACTGGGACCCCGC
 TGCAGAATAAG
 CTCCCTGAACTCTGGCCCTCCTCAACTTCCTCCACAACATTAAAGAGCTGCAG
 CACATTGAAC
 AATGGTTCAATGCTCCATTGCCATGACTGGTGAAGGGTGGACTTAAATGAAGAACAA
 ACTATATTGAT
 CATCAGCGTCTACATAAGGTGTTAAGACCATTAACTAAGGAGACTGAAGAACAGAAG
 TTGAATCCCAG
 CTTCCGAAAAAGTGGAAATATGTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTGCAAGAGATTCT
 GTATCGCCATA
 TGCAAGCCAAGGGATCCTCTCACAGATGGTCTGAGAAAGATAAGAAGGGAAAGGA
 GGTGCTAAGAC
 ACTTATGAACACTATTATGCAGTTGAGAAAATCTGCAACCACCCATATATGTTCA
 GCACATTGAGGAA
 TCCTTGCTGAACACCTAGGCTATTCAAATGGGTCAATGGGCTGAACACTGTATCG
 GGCCTCAGGGA
 AGTTTGAGCTGCTTGATCGTATTCTGCCAAAATTGAGAGCGACTAATCACCGAGTGCTG
 CTTTCTGCCA
 GATGACATCTCTCATGACCATCATGGAGGATTATTTGCTTCACTTCA
 TACGCCTTGAT
 GGCACCACCAAGTCTGAAGATCGTGCTGCTTGTGAAGAAATTCAATGAACCTGGATC
 CCAGTATTCA
 TTTCTTGCTGAGCACAAGAGCTGGTGGCTGGCTAAATCTCAGGCAGCTGATACA
 GTGGTCATCTT
 TGACAGCGACTGGAATCCTCATCAGGATCTGCAGGCCAAGACCGAGCTACCGCATCG
 GGCAGCAGAAC
 GAGGTCCGGGTACTGAGGCTCTGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAAAGATCCTCGCGGC
 CGCAAAATACA

AGCTAACGTGGATCAGAAAGTGATCCAGGCAGGCATGTTGACCAAAAGTCTTCAAGC
 CACGAGCGGAG
 GGCATTCCTGCAGGCCATCTGGAGCATGAGGAGGAAATGAGGAAGAAGATGAAGTAC
 CGGACGATGAG
 ACTCTGAACCAAATGATTGCTCGACGAGAAGAAGAATTGACCTTTATGCGGATGGA
 CATGGACCGGC
 GGAGGGAAGATGCCCGGAACCCGAAACGGAAGCCCCGTTAATGGAGGAGGATGAGCTG
 CCCTCCTGGAT
 CATTAAGGATGACGCTGAAGTAGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAGGAGGAGAAAATAT
 TTGGGAGGGGG
 TCCC GCCAGCGCCGTGACGTGGACTACAGTGACGCCCTACGGAGAACAGCAGTGGCTAAG
 GGCCATCGAAG
 ACGGCAATTGGAGGAAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCGAAAAAGACGAAGA
 AATGTGGATAA
 AGATCCTGCAAAAGAAGATGTGGAAAAAGCTAAGAAGAGAACAGGCCCTCCGCTG
 AGAAACTGTCA
 CCAAATCCCCCCTAACTGACAAAGCAGATGAACGCTATCATCGATACTGTGATAAACTA
 CAAAGATAGGT
 GTAACGTGGAGAAGGTGCCAGTAATTCTCAGTTGGAAATAGAAGGAAACAGTTCAGGG
 CGACAGCTCAG
 TGAAGTCTTCATTCAAGGAAATTACCAAGAATACTATGAATTAATT
 GGAAGCCAGTG
 GATTCAAAAAATAAAGGAAAGGATTGTAATCATAAGTACCGGAGCCTAGGCGACCT
 GGAGAAGGATG
 TCATGCTTCTGTCAACGCTCAGACGTTAACCTGGAGGGATCCAGATCTATGAA
 GACTCCATCGT
 CTTACAGTCAGTGTAAAGAGTGCCGGCAGAAAATTGCCAAAGAGGAAGAGAGTGAGG
 ATGAAAGCAAT
 GAAGAGGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAGTCAGAGTCCGAGGCAAAATCAGTCAAGGT
 GAAAATTAAAGC
 TCAATAAAAAGATGACAAAGGCCGGACAAAGGGAAAGGCAAGAAAAGGCCAAATCGA
 GGAAAAGCCAA
 ACCTGTAGTGAGCGATTGACAGCGATGAGGAGCAGGATGAACTGAAACAGTCAGAAG
 GAAGTGGGACG
 GATGATGAGTGATCAGTATGGACCTTTCTGGTAGAACTGAATTCTCCTCCCT
 GTCTCATTCT
 ACCCAGTGAGTTCATTTGTATAGGCACTGGGTTGTTCTATATCATCGTCTAT
 AAACTAGCTT
 AGGATAGTGCCAGACAAACATATGATATCATGGGTAAAAAACACACACATAACAAAT
 ATTTGTAACAT
 ATTGTGACCAAATGGGCCTCAAAGATTGAAACAAACAAAAAGCTTTGATGGA
 AAATATGTGGG
 TGGATAGTATATTCTATGGGTGGGTCTAATTGGTAACGGTTGATTGTGCCTGGTT
 TATCACCTGTT

```

CAGATGAGAAGATTTGTCTTGTAGCACTGATAACCAGGAGAACGCCATAAAAGCC
ACTGGTTATTT
TATTTTCATCAGGCAATTCGAGGTTTATTGTTCGGTATTGTTTTTACACTG
TGGTACATATA
AGCAACTTAATAGGTGATAAAATGTACAGTAGTTAGATTCACCTGCATATACATTTT
CCATTTATGC
TCTATGATCTGAACAAAAGCTTTGAATTGTATAAGATTATGTCTACTGTAAACATT
GCTTAATTTT
TTGCTCTTGATTTAAAAAAAAGTTTGAAAGCGCTATTGAATATTGCAATCTATAT
AGTGTATTGGA
TGGCTTCTTGTCACCTGATCTCCTATGTTACCAATGTGTATCGTCTCCTCTCCCT
AAAGTGTACTT
AATCTTGCTTCTTGACAATGTCTTGCAAGTCATAAGCCTGAGGCAAATAA
AATTCCAGTAA
TTTCGAAGAATGTGGTGTGGTGTTCCTAATAAGAAATAATTAGCTTGACAAAAA
AAAAAAA

```

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)

```

GCGTCTTCCGGCGCCCGCGAGGAGGCGAGGGTGGGACGCTGGCGGAGCCGAGTTA
GGAAGAGGAGG
GGACGGCTGTCATCAATGAAGTCATATTCATATAATCTAGTCCTCTCCCTCTGTTCTG
TACTCTGGGTG
ACTCAGAGAGGGAAGAGATTCAGCCAGCACACTCCTCGCGAGCAAGCATTACTCTACTG
ACTGGCAGAGA
CAGGAGAGGTAGATGTCCACGCCACAGACCCTGGTGCATGCCACCCAGGGCCTTC
GCCGGGCCTG
GGCCTCCCTGGCCAATTCTGGGCCTAGTCCAGGACCAGGACCATCCCCAGGTTCC
GTCCACAGCAT
GATGGGGCCAAGTCCTGGACCTCCAAGTGTCTCCATCCTATGCCGACGATGGGTCCA
CAGACTTCCA
CAGGAAGGCATGCATCAAATGCATAAGCCATCGATGGTATACATGACAAGGGATTGT
AGAAGACATCC
ATTGTGGATCCATGAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGCCCTCCC
CAGAGTCCAAT
GGATCAACACAGCCAAGGTTATATGTCACCACACCCATCTCCATTAGGAGCCCCAGAGC
ACGTCTCCAGC
CCTATGTCTGGAGGAGGCCAACTCCACCTCAGATGCCACCAAGGCCAGCCGGGGCCCT
CATCCCAGGTG
ATCCGCAGGCCATGAGCCAGCCAACAGAGGTCCCTCACCTTCAGTCCTGTCCAGCTG
CATCAGTTCG

```

AGCTCAGATTAGCTTATAAAATGCTGGCCGAGGCCAGCCCTCCCCGAAACGCTGC
 AGCTTGCAGTC
 CAGGGAAAAGGACGTTGCCTGGCTTGCAGCAACAACAGCAGCAGCAACAGCAGCA
 GCAGCAGCAGC
 AGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAGCCGCAGCAGCAGCCGCCAACACAGACGCAG
 CAACAACAGCA
 GCCGGCCCTTGTAACTACAACAGACCATCTGGCCCGGGCCGGAGCTGAGCGGCCGA
 GCACCCCGCAG
 AAGCTGCCGGTGCCTGGCCGCAGCAGCCGCCCTCGCCCGGCCCGCAGCCGCGCA
 GCCGCCCGCG
 CCGCAGTGCCCGGCCCTCAGTGCAGCCGCCGGCCAGCCCTCGCCCGGCCCGCAGCCGCGCA
 CAGCTGCAGCA
 GAAGCAGAGCCGCATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCTGGACCCGTGGAAATTC
 TGCAAGAGCGG
 GAATACAGACTTCAGGCCGCATAGCTCATAGGATAACAAGAACTGGAAAATCTGCCTGG
 CTCTTGCCAC
 CAGATTAAGAACCAAAGCAACCGTGGAACTAAAGCACTTCGGTTACTCAATTCCAG
 CGTCAGCTGAG
 ACAGGAGGTGGTGGCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCA
 AAGCATACAAA
 CGGAGCAAGCGCCAGACTCTGAGAGAAGCTCGCATGACCGAGAAGCTGGAGAAGCAGCA
 GAAGATTGAGC
 AGGAGAGGAAACGCCGTAGAAACACCAAGGAATACCTGAACAGTATTGCAACATGCA
 AAAGATTTAA
 GGAATATCATCGGTCTGTGGCCGGAAAGATCCAGAAGCTCTCAAAGCAGTGGCAACTT
 GGCGATGCCAAC
 ACTGAAAGAGAGCAGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGAGAGAATGCGGCGACT
 GATGGCTGAAG
 ATGAGGAGGGTTATAGAAAATGATTGATCAAAAGAAAGACAGGCGTTAGCTTACCTT
 TTGCAGCAGAC
 CGATGAGTATGTAGCCAATCTGACCAATCTGGTTGGAGCACAAGCAAGCCCAGGCAG
 CCAAAGAGAAG
 AAGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAAGAAGGCTGAGGAGAATGCAGAGGGTGGGAGTCTGC
 CCTGGGACCGG
 ATGGAGAGCCCATAAGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGACCTCCCTGTCAAAGTGACTCAC
 ACAGAAACCGG
 CAAGGTTCTGTCGGACCAGAACGCACCCAAAGCAAGTCAGCTGGACGCCTGGCTGGAAA
 TGAATCCTGGT
 TATGAAGTTGCCCTAGATCTGACAGTGAAAGAGAGTGATTCTGATTATGAGGAAGAGGA
 TGAGGAAGAAG
 AGTCCAGTAGGCAGGAAACCGAAGAGAAAATACTCCTGGATCAAATAGCGAAGAAGTT
 TCTGAGAAGGA
 TGCTAAGCAGATCATTGAGACAGCTAAGCAAGACGTGGATGATGAATAACAGCATGCAGT
 ACAGTGCCAGG

GGCTCCCAGTCCTACTACACCGTGGCTATGCCATCTGGAGAGGGTGGAGAACAGTC
 TGCCCTCCTAA
 TTAATGGGACCCCTAAAGCATTACCAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTCCCTGTAT
 AATAACAACTT
 GAACGGAATCTTAGCCGATGAAATGGGGCTGGAAAGACCATAACAGACCATTGCACTCA
 TCACTTATCTG
 ATGGAGCACAAAAGACTCAATGGCCCCTATCTCATCATTGTTCCCTTCGACTCTATC
 TAACTGGACAT
 ATGAATTGACAAATGGGCTCCTCTGTGGTGAAGAGATTCTTACAAGGGTACTCCTGCC
 ATGCGTCGCTC
 CCTTGTCCCCCAGCTACGGAGTGGCAAATTCAATGTCCTCTGACTACTTATGAGTATA
 TTATAAAAGAC
 AAGCACATTCTGCAAAGATTGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAAT
 GAAGAATCACC
 ACTGCAAGCTGACTCAGGTCTTGAACACTCACTATGTGGCCCCAGAAGGATCCTCTTG
 ACTGGGACCCC
 GCTGCAGAATAAGCTCCCTGAACCTCTGGGCCCTCCTCAACTTCCTCCTCCAAACAATT
 TTAAGAGCTGC
 AGCACATTGAACAATGGTTCAATGCTCCATTGCCATGACTGGTGAAGAGGTGGACTT
 AAATGAAGAAG
 AAACTATATTGATCATCAGGCGTCTACATAAGGTGTTAAGACCATTAACTAAGGAGA
 CTGAAGAAGA
 AGTTGAATCCCAGCTCCGAAAAAGTGGAAATATGTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTC
 TGCAGAAGATT
 CTGTATGCCATATGCAAGCCAAGGGGATCCTCTCACAGATGGTTCTGAGAAAGATAA
 GAAGGGGAAAG
 GAGGTGCTAACACACTTATGAACACTATTATGCAGTTGAGAAAAACTGCAACCACCCA
 TATATGTTCA
 GCACATTGAGGAATCCTTGCTGAACACCTAGGCTATTCAAATGGGTGATCAATGGGG
 CTGAACTGTAT
 CGGGCCTCAGGGAAGTTGAGCTGCTTGATCGTATTCTGCCAAATTGAGAGCGACTAA
 TCACCGAGTGC
 TGCTTTCTGCCAGATGACATCTCATGACCATCATGGAGGATTATTTGCTTTCGG
 AACTCCTTTA
 CCTACGCCTTGATGGCACCACCAAGTCTGAAGATCGTGTGCTTGCTGAAGAAATTCA
 ATGAACCTGGA
 TCCCAGTATTCATTTCTTGCTGAGCACAAGAGCTGGTGGCCTGGCTAAATCTCA
 GGCAGCTGATA
 CAGTGGTCATTTGACAGCGACTGGAATCCTCATCAGGATCTGCAGGCCAACAGCGA
 GCTCACCGCAT
 CGGGCAGCAGAACGAGGTCCGGTACTGAGGCTCTGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAA
 AGATCCTCGCG
 GCCGAAAATACAAGCTGAACGTGGATCAGAAAGTGTGATCCAGGCAGGCATGTTGACCA
 AAAGTCTCAA

GCCACGAGCGGAGGGCATTCTGCAGGCCATCTGGAGCATGAGGAGGAAATGAGGAA
 GAAGATGAAGT
 ACCGGACGATGAGACTCTGAACCAAATGATTGCTCGACGAGAAGAAGAATTGACCTT
 TTATGCGGATG
 GACATGGACCGCGGAGGGAAAGATGCCCGAACCGAAACGGAAGCCCCGTTAATGGA
 GGAGGATGAGC
 TGCCCTCCTGGATCATTAAGGATGACGCTGAAGTAGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAG
 GAGGAGAAAAT
 ATTTGGGAGGGGGTCCCGCCAGCGCCGTGACGTGGACTACAGTGACGCCCTACGGAGA
 AGCAGTGGCTA
 AGGGCCATCGAAGACGGCAATTGGAGGAAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCG
 AAAAAGACGAA
 GAAATGTGGATAAAGATCCTGCAAAAGAAGATGTGGAAAAGCTAAGAAGAGAAGAGGC
 CGCCCTCCCGC
 TGAGAAACTGTCACCAAATCCCCCAAAC TGACAAAGCAGATGAACGCTATCATCGATA
 CTGTGATAAAC
 TACAAAGATAGTTCAGGGCGACAGCTCAGTGAAGTCTTCATTCAAGTTACCTCAAGGAA
 AGAATTACCAAG
 AATACTATGAATTAATTAGGAAGCCAGTGGATTCAAAAAAAATAAAGGAAAGGATTGCT
 AATCATAAGTA
 CCGGAGCCTAGGCGACCTGGAGAAGGATGTCATGCTCTGTACAACGCTCAGACGT
 TCAACCTGGAG
 GGATCCCAGATCTATGAAGACTCCATCGTCTTACAGTCAGTGTAAAGAGTGGCCGGCA
 GAAAATTGCCA
 AAGAGGAAGAGAGTGAGGATGAAAGCAATGAAGAGGAGGAAGAGATGAAGAAGAG
 TCAGAGTCCGA
 GGCAAAATCAGTCAAGGTGAAAATTAGCTCAATAAAAAGATGACAAAGGCCGGGACA
 AAGGGAAAGGC
 AAGAAAAGGCCAAATCGAGGAAAAGCCAAACCTGTAGTGAGCGATTGACAGCGATGA
 GGAGCAGGATG
 AACGTGAACAGTCAGAAGGAAGTGGGACGGATGATGAGTGATCAGTATGGACCTTTTC
 CTTGGTAGAAC
 TGAATTCTCCTCCCTGTCTCATTTCTACCCAGTGAGTTCAATTGTATAGGCAC
 TGGTTGTTTC
 TATATCATCATCGTCTATAAACTAGTTAGGATAGTGCCAGACAAACATATGATATCA
 TGGTGTAAAAAA
 ACACACACATACACAAATATTGTAACATATTGTGACCAAATGGGCCTCAAAGATTGAG
 ATTGAAACAAA
 CAAAAAGCTTTGATGGAAAATATGTGGGTGGATAGTATATTCTATGGGTGGTCTAA
 TTTGGTAACGG
 TTTGATTGTGCCTGGTTTATCACCTGTTAGATGAGAAGATTTGTCTTTGTAGCA
 CTGATAACCAG
 GAGAAGCCATAAAAGCCACTGGTTATTTCATCAGGCAATTTCGAGGTTT
 TATTGTTCGG

```

TATTGTTTTTACACTGTGGTACATATAAGCAACTTAATAGGTGATAAATGTACAGT
AGTTAGATTTC
ACCTGCATATACATTTCATTTATGCTCTATGATCTGAACAAAAGCTTTGAATT
GTATAAGATT
ATGTCTACTGTAAACATTGCTTAATTTTGCTCTGATTAAAAAAAGTTTGTG
AAAGCGCTATT
GAATATTGCAATCTATATAGTGTATTGGATGGCTCTTGTACCCGTACCTATG
TTACCAATGTG
TATCGTCTCCTCTCCCTAAAGTGTACTTAATCTTGCTTGCACAATGTCTTG
GTTGCAAGTCA
TAAGCCTGAGGCAAATAAAATTCCAGTAATTCAAGAATGTGGTGTGGTGTTCCT
AATAAAGAAAT
AATTAGCTTGACAAAAAAAAAAAAAA

```

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)

```

GCGCTTCCGGCGCCCGCGAGGAGGGCGAGGGTGGGACGCTGGCGGAGCCGAGTTA
GGAAGAGGAGG
GGACGGCTGTCAATGAAGTCATATTCAATCTAGTCCTCTCCCTCTGTTCTG
TACTCTGGGTG
ACTCAGAGAGGGAAGAGATTCAAGCCAGCACACTCCTCGCGAGCAAGCATTACTCTACTG
ACTGGCAGAGA
CAGGAGAGGTAGATGTCCACGCCACAGACCCCTGGTGCATGCCACCCAGGGCCTC
GCCGGGGCCTG
GGCCTCCCTGGCCAATTCTGGCCTAGTCCAGGACCAGGACCATCCCCAGGTTCC
GTCCACAGCAT
GATGGGCCAAGTCCTGGACCTCCAAGTGTCTCCATGCCGACGATGGGTCCA
CAGACTTCCA
CAGGAAGGCATGCATCAAATGCATAAGCCATCGATGGTATACATGACAAGGGATTGT
AGAAGACATCC
ATTGTGGATCCATGAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGCCCTCCC
CAGAGTCCAAT
GGATCAACACAGCCAAGGTTATATGTCACCACACCCATCTCCATTAGGAGCCCCAGAGC
ACGTCTCCAGC
CCTATGTCTGGAGGAGGCCAACCTCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCCGGGGCCCT
CATCCCAGGTG
ATCCGCAGGCCATGAGCCAGCCAACAGAGGTCCCTCACCTTCAGTCCTGTCCAGCTG
CATCAGCTTCG
AGCTCAGATTAGCTTATAAAATGCTGGCCGAGGCCAGCCCTCCCCGAAACGCTGC
AGCTTGCAGTC
CAGGGAAAAGGACGTTGCCTGGCTTGCAAGCAACACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCA
GCAGCAGCAGC

```

AGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAGCCGAGCAGCAGCCGCAACCACAGACGCAG
 CAACAACAGCA
 GCCGGCCCTGTTAACTACAACAGACCATCTGGCCGGGGCCGGAGCTGAGCGGCCGA
 GCACCCCGCAG
 AAGCTGCCGGTGCAGCGCCGGCCGGCCCTCGCCCGCAGCCCGCAGCCGCGCA
 GCCGCCCGCG
 CCGCAGTGCCCGGGCCCTCAGTGCCGCAGCCGGCCCAGGGCAGCCCTGCCGTCTC
 CAGCTGCAGCA
 GAAGCAGAGCCGCATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCTGGACCCGTGGAAATT
 TGCAAGAGCGG
 GAATACAGACTTCAGGCCGCATAGCTCATAGGATAACAAGAACTGGAAAATCTGCCTGG
 CTCTTGCCAC
 CAGATTTAAGAACCAAAGCAACCGTGGAACTAAAAGCACTTCGGTTACTCAATTCCAG
 CGTCAGCTGAG
 ACAGGAGGTGGTGGCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCA
 AACGCATAACAAA
 CGGAGCAAGCGCCAGACTCTGAGAGAAGCTCGCATGACCGAGAAGCTGGAGAACAGCA
 GAAGATTGAGC
 AGGAGAGGAAACGCCGTCAAGAACACCAGGAATACCTGAACAGTATTTGCAACATGCA
 AAAGATTTAA
 GGAATATCATCGGTCTGTGGCCGGAAAGATCCAGAAGCTCTCAAAGCAGTGGCAACTT
 GGCAATGCCAAC
 ACTGAAAGAGAGCAGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGAGAGAACAGGGCGACT
 GATGGCTGAAG
 ATGAGGAGGGTTATAGAAAATGATTGATCAAAAGAAAGACAGGCCTTAGCTTACCTT
 TTGCAGCAGAC
 CGATGAGTATGTAGCCAATCTGACCAATCTGGTTGGAGCACAAGCAAGCCCAGGCAG
 CCAAAGAGAAG
 AAGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAAGAAGGCTGAGGAGAACAGAGGGTGGGAGTCTGC
 CCTGGGACCGG
 ATGGAGAGCCCATAAGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGACCTCCCTGTCAAAGTGA
 ACACAGAAACCGG
 CAAGGTTCTGTCGGACCAGAACGCACCCAAAGCAAGTCAGCTGGACGCCTGGCTGGAAA
 TGAATCCTGGT
 TATGAAGTTGCCCTAGATCTGACAGTGAAGAGAGTGATTCTGATTATGAGGAAGAGGA
 TGAGGAAGAAG
 AGTCCAGTAGGCAGGAAACCGAACAGAGAAAATACTCCTGGATCAAATAGCGAACAGTT
 TCTGAGAAGGA
 TGCTAAGCAGATCATTGAGACAGCTAACGCAAGACGTGGATGATGAATA
 CAGCATGCAGT
 ACAGTGCCAGG
 GGCTCCAGTCCTACTACACCGTGGCTATGCCATCTGGAGAGGGTGGAGAACAGTC
 TGCCCTCCTAA
 TTAATGGGACCCCTAAAGCATTACCAAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTCCCTGTAT
 AATAACAACCTT

GAACGGAATCTAGCCGATGAAATGGGGCTTGGAAAGACCATAACAGACCATTGCACTCA
 TCACTTATCTG
 ATGGAGCACAAAAGACTCAATGGCCCCTATCTCATCATTGTTCCCCTTCGACTCTATC
 TAACTGGACAT
 ATGAATTGACAAATGGGCTCCTCTGTGGTGAAGAGATTCTTACAAGGGTACTCCTGCC
 ATGCGTCGCTC
 CCTTGTCCCCCAGCTACGGAGTGGCAAATTCAATGTCCTCTGACTACTTATGAGTATA
 TTATAAAAGAC
 AAGCACATTCTGCAAAGATTGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAAT
 GAAGAATCACC
 ACTGCAAGCTGACTCAGGTGGACTTAAATGAAGAAGAAACTATATTGATCATCAGGCGT
 CTACATAAGGT
 GTTAAGACCATTTACTAAGGAGACTGAAGAAAGAAGTTGAATCCCAGCTCCGAAA
 AAGTGGAATAT
 GTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTCTGCAGAAGATTCTGTATGCCATATGCAAGCAA
 GGGGATCCTTC
 TCACAGATGGTCTGAGAAAGATAAGAAGGGAAAGGAGGTGCTAAGACACTTATGAAC
 ACTATTATGCA
 GTTGAGAAAATCTGCAACCACCCATATATGTTCAGCACATTGAGGAATCCTTGCTG
 AACACCTAGGC
 TATTCAAATGGGGTCATCAATGGGCTGAACCTGTATCGGGCCTCAGGGAAAGTTGAGCT
 GCTTGATCGTA
 TTCTGCCAAAATTGAGAGCGACTAACCGAGTGCTGCTTTCTGCCAGATGACATCT
 CTCATGACCAT
 CATGGAGGATTATTTGCTTCCGAACCTCCTTACCTACGCCTTGATGGCACCACCA
 AGTCTGAAGAT
 CGTGCTGCTTGCTGAAGAAATTCAATGAACCTGGATCCAGTATTTCATTTCTTGCT
 GAGCACAAGAG
 CTGGTGGCCTGGCTTAAATCTCAGGCAGCTGATAACAGTGGTACCTTGACAGCGAC
 TGGAATCCTCA
 TCAGGATCTGCAGGCCAAGACCGAGCTACCGCATGGCAGCAGAACGAGGTCCGG
 TACTGAGGCTC
 TGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAAAGATCCTCGCGGCCGAAAATACAAGCTGAACGT
 GGATCAGAAAG
 TGATCCAGGCGGGCATTTGACCAAAAGTCTTCAAGCCACGAGCGGAGGGATTCTG
 CAGGCCATCTT
 GGAGCATGAGGAGGAAAATGAGGAAGAAGATGAAGTACCGGACATGGACCGGGAGGG
 AAATGATTGCT
 CGACGAGAAGAAGAATTGACCTTTATGCGGATGGACATGGACCGGGAGGGAG
 TGCCCGGAACC
 CGAAACGGAAGCCCCTTAATGGAGGAGGATGAGCTGCCCTGGATCATTAAGGAT
 GACGCTGAAGT
 AGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAGGGAGGAGAAAATATTGGAGGGGGTCCGCCAGC
 GCCGTGACGTG

GACTACAGTGACGCCCTCACGGAGAAGCAGTGGCTAAGGCCATCGAAGACGGCAATT
 GGAGGAAATGG
 AAGAGGAAGTACGGCTTAAGAACGAAAAAGACGAAGAAATGTGGATAAGATCCTGCA
 AAAGAAGATGT
 GGAAAAAGCTAAGAACGAGAGAGAGAGGCCGCCCTCCGCTGAGAAACTGTCACCAAATCCCC
 CCAAACGTACA
 AAGCAGATGAACGCTATCATCGATACTGTGATAAACTACAAAGATAGTTCAGGGCGACA
 GCTCAGTGAAG
 TCTTCATTCAAGGAAAGAACGTTCAAGGAAAGAATTACCAAGAACATGAAATTAAATTAGGAAG
 CCAGTGGATT
 CAAAAAAATAAGGAAAGGATTCGTAATCATAAGTACCGGAGCCTAGGCGACCTGGAGA
 AGGATGTCATG
 CTTCTCTGTACAACGCTCAGACGTTAACCTGGAGGGATCCCAGATCTATGAAGACTC
 CATCGTCTTAC
 AGTCAGTGTAAAGAGTGCCGGCAGAAAATTGCCAAAGAGGAAGAGAGTGAGGATGAA
 AGCAATGAAGA
 GGAGGAAGAGGAAGATGAAGAACGAGTCAGAGTCCGAGGCAAAATCAGTCAAGGTGAAA
 TTAAGCTCAAT
 AAAAAAGATGACAAAGGCCGGACAAAGGGAAAGGCAAGAAAAGGCCAAATCGAGGAAA
 AGCCAAACCTG
 TAGTGAGCGATTTGACAGCGATGAGGAGCAGGATGAACGTGAACAGTCAGAAGGAAGT
 GGGACGGATGA
 TGAGTGATCAGTATGGACCTTTCTGGTAGAACTGAATTCCCTCCCTGTCTC
 ATTTCTACCCA
 GTGAGTTCATTTGTATAGGCACGGTTGTTCTATATCATCGTCTATAAAACT
 AGCTTACGGAT
 AGTGCCAGACAAACATATGATATCATGGGTAAAAAACACACACATACACAAATATTG
 TAACATATTGT
 GACCAAATGGCCTCAAAGATTAGGATTGAAACAAACAAAAAGCTTGATGGAAAATA
 TGTGGGTGGAT
 AGTATATTCTATGGGTGGTCTAATTGGTAACGGTTGATTGTGCCTGGTTATCA
 CCTGTTAGAT
 GAGAAGATTTGTCTTGAGGTTTATTGTTCGGTATTGTTTACACTGTGGTA
 TTATTTATTT
 TTCATCAGGCAATTCGAGGTTTATTGTTCGGTATTGTTTACACTGTGGTA
 CATATAAGCAA
 CTTTAATAGGTGATAATGTACAGTAGTTAGATTACCTGCATATACATTTCATT
 TTATGCTCTAT
 GATCTGAACAAAGCTTGAAATTGTATAAGATTATGTCTACTGTAAACATTGCTTA
 ATTTTTTGCT
 CTTGATTAAAAAAAGTTGTTGAAAGCGCTATTGAATATTGCAATCTATAGTGT
 ATTGGATGGCT
 TCTTTGTCACCCCTGATCTCCTATGTTACCAATGTGTATCGTCTCCTCCCTAAAGT
 GTACTTAATCT

TTGCTTCTTGCACAATGTCTTGGTGCAAGTCATAAGCCTGAGGCAAATAAAATTC
CAGTAATTCG
AAGAATGTGGTGTGGTGCTTCCTAATAAAGAAATAATTAGCTTGACAAAAAA
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)

CTTGGAGAGGGGGAGGTGGAAACGATGCGCAGGAGTTGGCTGGCTTTGTTGCG
TGTCCCTGTT
ACCTATTCTATAATCATGGATCCCCTCTGCTTGTGATACTGTGAACCACGCATAACAGC
AATTCTTACA
CCACCGGGTTGAGAAGAAGGCCTGAGGCTGACTTCTGGACCTGCCGTACGCAGTA
AAGATGTGGTT
GGCCATCGAAGACGGCAATTGGAGGAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCGAA
AAAGACGAAGA
AATGTGGATAAAGATCCTGCAAAAGAAGATGTGGAAAAGCTAAGAAGAGAAGAGGCCG
CCCTCCCGCTG
AGAAACTGTCACCAAATCCCCCAAAGTACAAAGCAGATGAACGCTATCATCGATACT
GTGATAAACTA
CAAAGATAGTTCAGGGCGACAGCTCAGTGAAGTCTTCATTCAAGGAAAG
AATTACCAAGAA
TACTATGAATTAAATTAGGAAGCCAGTGGATTCAAAAAATAAGGAAAGGATTGTA
TCATAAGTACC
GGAGCCTAGGGCACCTGGAGAAGGATGTCATGCTCTGTCACAACGCTCAGACGTT
AACCTGGAGGG
ATCCCAGATCTATGAAGACTCCATCGTCTACAGTCAGTGTAAAGAGTGCCGGCAGA
AAATTGCCAAA
GAGGAAGAGAGTGAGGATGAAAGCAATGAAGAGGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAGTC
AGAGTCCGAGG
CAAAATCAGTCAAGGTGAAAATTAGCTCAATAAAAAGATGACAAAGGCCGGACAAA
GGGAAAGGCAA
GAAAAGGCCAATCGAGGAAAGCCAAACCTGTAGTGAGCGATTGACAGCGATGAGG
AGCAGGATGAA
CGTGAACAGTCAGAAGGAAGTGGACGGATGATGAGTGATCAGTATGGACCTTTCT
TGGTAGAACTG
AATTCTTCCTCCCCTGTCATTCTACCCAGTGAGTTCAATTGTCATATAGGCACTG
GGTTGTTCTA
TATCATCATCGTCTATAAACTAGCTTAGGATAGTGCAGACAAACATATGATATCATG
GTGTAAAAAAC
ACACACATACACAAATATTGTAACATATTGTGACCAATGGGCCTCAAAGATTGAGAT
TGAAACAAACA

```

AAAAGCTTTGATGGAAAATATGTGGGTGGATAGTATATTCTATGGGTGGGTCTAATT
TGGTAACGGTT
TGATTGTGCCTGGTTTATCACCTGTTAGATGAGAAGATTTGTCTTTGTAGCACT
GATAACCAGGA
GAAGCCATTAAAAGCCACTGGTTATTTATTTCATCAGGCAATTCGAGGTTTTA
TTGTTTCGGTA
TTGTTTTTACACTGTGGTACATATAAGCAACTTAATAGGTGATAATGTACAGTAG
TTAGATTCAC
CTGCATATACATTTCCATTTATGCTCTATGATCTGAACAAAAGCTTTGAATTGT
ATAAGATTAT
GTCTACTGTAAACATTGCTTAATTTTGCTCTGATTTAAAAAGTTTGTTGAA
AGCGCTATTGA
ATATTGCAATCTATATAGTGTATTGGATGGCTTCTTCACCTGATCTCCTATGTT
ACCAATGTGTA
TCGTCTCCTCTCCCTAAAGTGTACTTAATCTTGCTTCTTGACAAATGTCTTGTT
TGCAAGTCATA
AGCCTGAGGCAAATAAAATTCCAGTAATTGAAAGAATGTGGTGTGGTGCCTTCAA
TAAAGAAATAA
TTTAGCTTGACAAAAAAAAAAAAAA

```

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

```

MSTPTDPGAMPHPGSPGPSPGPSPGPSPGPSPGVHSMMGPSPGPSPSVSHPMPT
MGSTDFFPQEGL
HQMHKPIDGIHDKGIVEDIHCGSMKGTGMRPPHPGMGPPQSPMDQHSQGYMSPHPSPLG
APEHVSSPMMSG
GGPTPPQMPPSQQPGALIPGDPQAMSQPNRGPSFSPVQLHQLRAQILAYKMLARGQPLP
ETLQLAVQGKR
TLPGLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQPALVNYNRPSGPGPEL
SGPSTPQKLPV
PAPGGRPSPAPPAAAQPAAAVPGPSVPQPAPGQPSPVQLQQKOSRISPIQKQGLDP
VEILQEREYRL
QARIAHRIQELENLPGSLPPDLRTKATVELKALRLLNFQRQLRQEVVACMRRDTTLETA
LNSKAYKRSKR
QTLREARMTEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNLSILQHAKDFKEYHRSVAGKIQKLSKA
VATWHANERE
QKKETERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDRRLAYLLQQTDEYVANLTNLVWEHKQ
AQAAKEKKKRR
RRKKKAEENAEGGESALGPDGEPIDESSQMSDLPVKVTHTETGKVLFGPEAPKASQLDA
WLEMNPGYEVA
PRSDSEESDSDYEEDEEEESSRQETEEKILLDPNSEEVSEKDAKQIIETAKQDVDEY
SMQYSARGSQS
YYTVAHAIISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLEWMVSLYNNNLNGILADEMGLGKTIQT
IALITYLMEHK

```

RLNGPYLIIVPLSTLSNWTYEFDKWAPSVKISYKGT PAMRRSLVPQLRSGKFNVLLTT
 YEYIIKDKHIL
 AKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNTHYVAPRRILLTGTPLQNKLPWLALLNFLL
 PTIFKSCSTFE
 QWFNAPFAMTGERVDLNEEETILIIRRLHKVLRPFLRRLKKEVESQLPEKVEYVIKCD
 MSALQKILYRH
 MQAKGILLTDGSEKDKKGKGGAKTLMTIMQLRKICNHPYMFQHIEESFAEHLGYSNGV
 INGAELYRASG
 KFELLDRILPKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNFLYLRILDGTTKSEDRAALL
 KKFNEPGSQYF
 IFLLSTRAGGLGLNLQAADTVVI FDSDWNPHQDLQAQDRAH RIGQQNEVRVRLCTVNS
 VEEKI LAAKY
 KLNVDQKV IQAGMFDQKSSSHERRAFLQAILEHEEEENEEDEVPDDETQNQMIARREEE
 FDLFMRMDMDR
 RREDARNPKRKPRLMEEDELPSWI IKDDAEVERLTCEEEEKIFGRGSRQRRDVYSDA
 LTEKQWLRAIE
 DGNLEEMEEEVRLKKRKRRRNVDKDPAKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSPNPPKLTQMN
 II DTVIN YKDR
 CNVEKVPNSNQLEIEGNSSGRQLSEVFIQLPSRKE LPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNH
 KYRSLGDLEKD
 VMLLCHNAQTFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEEESE
 SEAKSVVKV
 LNKKDDKGRDKGKGRPNRGKAKPVVSDFDSDEEQDEREQSEGSGTDE

Sequência de proteínas da isoforma SNF2L2 humana do ativador de transcrição global provável b (GenBank, n° de registro NP_620614.2)

MSTPTDPGAMPHPGSPGPSPGPSPGPSPGVHSMMGPSPGPPSVSHPMPT
 MGSTDGPQEGM
 HQMHKPIDGIHDKGIVEDIHC GSMKGTGMRPPHPGMPPQSPMDQHSQGYMSPHPSPLG
 APEHVSSPMMSG
 GGPTPPQMPPSOPGALIPGDPQAMSQPNRGPSFSPVQLHQLRAQILAYKMLARGQPLP
 ETLQLAVQGKR
 TLPGLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQPQQQPPQQTQQQQQPALVNYNRPSGPGPEL
 SGPSTPQKLPV
 PAPGGRPSPAPPAAAQPPAAAVPGPSVPQPAPGQPSPVQLQOQKQSRISPIQKPQGLDP
 VEILQEREYRL
 QARIAHRIQELENLPGSLPPDLRTKATVELKALRLLNFQRQLRQEVVACMRDTTLETA
 LNSKAYKRSKR
 QTLREARMTEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYHRSVAGKIQKLSKA
 VATWHANTERE
 QKKETERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDRRLAYLLQQTDEYVANLTNLVWEHKQ
 AQAAKEKKR
 RRKKKAEENAEGGESALGPDGEPIDESSQMSDLPVKVTHTETGKVLFGPEAPKASQLDA
 WLEMNPGYEV A

PRSDSEESDSDYEEDEEEESSRQETEEKILLDPNSEEVSEKDAKQI IETAKQDVDEY
 SMQYSARGSQS
 YYTVAHAI SERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLEWMVSLYNNNLNGILADEMGLGKTIQT
 IALITYLMEHK
 RLNGPYLIIVPLSTLSNWTYEFDKWAPSVVKISYKTPAMRRSLVPQLRSGKFNVLLTT
 YEYIIKDKHIL
 AKIRWKYMIVDEGHRMKHHCKLTQVLNTHYVAPRRILLTGTPLQNKLPWLALLNFLL
 PTIFKSCSTFE
 QWFNAPFAMTGERVDLNEEETILIIIRRLHKVLRPFLRRLKKEVESQLPEKVEYVIKCD
 MSALQKILYRH
 MQAKGILLTDGSEKDKKGKGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHIEESFAEHLGYSNGV
 INGAELYRASG
 KFELLDRLPKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNFLYLRLDGTTKSEDRAALL
 KKFNEPGSQYF
 IFLLSTRAGGLGLNLQAADTVVI FDSDWNPHQDLQAQDRAHRIGQQNEVRVRLCTVNS
 VEEKILAAKY
 KLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAILEHEEEENEDEVPDDETLNQMIARREEE
 FDLFMRMDMDR
 RREDARNPKRKPRLMEEDELPSWI IKDDAEVERLTCEEEEKIFGRGSRQRRDVDYSDA
 LTEKQWLRAIE
 DGNLEEMEEEVRLKKRKRNNVDKDPAKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSNPPKLTQMN
 IIDTVINYKDS
 SGRQLSEVFQIQLPSRKEPEYYELIRKPVDKKIKERIRNHKYRSLGDEKDVMLLCHN
 AQTFNLEGSQI
 YEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEEESEAKSVVKVKIKLNKKDDK
 GRDKGKGKKRP
 NRGKAKPVVSDFDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

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

MSTPTDPGAMHPGSPGPSPGPSPGPILGPSPGPSPGSVHSMMGPSPGPPSVSHPMPT
 MGSTDFFPQEGM
 HQMHKPIDGIHDKGIVEDIHCSSMKGTGMRPPHPGMGPPQSPMDQHSQGYMSPHPSPLG
 APEHVSSPMMSG
 GGPTPPQMPPSOPGALIPGDPQAMSQPNRGSPFSPVQLHQLRAQILAYKMLARGQPLP
 ETLQLAVQGKR
 TLPGLQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQPQQQPPQQTQQQQQPALVNYNRPSGPGPEL
 SGPSTPQKLPV
 PAPGGRPSPAPPAAAQPPAAAVPGPSVPQPAPGQPSPVQLQQKQSRISPIQKPQGLDP
 VEILQEREYRL
 QARIAHRIQELENLPGSLPPDLRTKATVELKALRLLNFQRQLRQEVVACMRRDTTLETA
 LNSKAYKRSKR

QTLREARMTEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYHRSVAGKIQKLSKA
 VATWHANTERE
 QKKETERIEKERMRRLMAEDEEGYRKLIDQKKDRRLAYLLQQTDEYVANLTNLVWEHKQ
 AQAAKEKKR
 RRKKKAEEENAEGGESALGPDGEPIDESSQMSDLPVKVTHTETGVLFGPEAPKASQLDA
 WLEMNPGYEVA
 PRSDSEESDSDYEEEDEEEESSRQETEEKILLDPNSEEVSEKDAKQIIEТАKQDVDEY
 SMQYSARGSQS
 YYTVAHAIISERVEKQSALLINGTLKHYQLQGLEWMVSLYNNNLNGILADEMGLGKTIQT
 IALITYLMEHK
 RLNGPYLIIVPLSTLSNWTYEFDKWAPSVVKISYKGT PAMRRSLVPQLRSGKFNVLLTT
 YEYIIKDKHIL
 AKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVDLNEEETILIIRRLHKVLRPFLLRRLKKEVESQ
 LPEKVEYVIKC
 DMSALQKILYRHMQAKGILLTDGSEKDKKGKGGAKTLMNTIMQLRKICNHPYMFQHIEE
 SFAEHLGYSNG
 VINGAELYRASGKFELLDRILPKLRATNHRVLLFCQMTSLMTIMEDYFAFRNFLYLRD
 GTTKSEDRAAL
 LKKFNEPGSQYFIFLLSTRAGGLGLNLQAADTVVI FDSDWNPHQDLQAQDRAHRIGQON
 EVRVLRLCTVN
 SVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAILEHEEEENEEDEVPDDE
 TLNQMIARREE
 EFDLFMRMDMRRREDARNPKRKPRLMEEDELP SWIIKDDAEVERLTCEEEEKIFGRG
 SRQRDWDYSD
 ALTEKQWLRAIEDGNLEEMEEEVRLKKRKRRRNVDKDPAKEDVEKAKKRRGRPPAEKLS
 PNPPKLTQMN
 AIIDTVINYKDSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLG
 DLEKDVMLLCH
 NAQTFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEEEDEEESEAKSV
 KVKIKLNKKDD
 KGRDKGKGKKRPNRGKAKPVVSDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

Sequência de proteínas da isoforma SNF2L2 humana do ativador de transcrição global provável d (GenBank, n° de registro NP 001276327.1)

MWLAIEDGNLEEMEEEVRLKKRKRRRNVDKDPAKEDVEKAKKRRGRPPAEKLS
 PNPPKLTQMN
 AIIDTVINYKDSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLG
 DLEKDVMLLCH
 NAQTFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEEEDEEESEAKSV
 KVKIKLNKKDD
 KGRDKGKGKKRPNRGKAKPVVSDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

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
 GAAGATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCTTCCCCGG
 GCCCTGGCCCT
 TCCCCTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCGGGTCCCTGCCGGCTCCGCCACAGCAT
 GATGGGGCCCA
 GCCCAGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGGCCTGGAGGGTACCC
 CAGGACAACAT
 GCACCAAGATGCACAAGCCATGGAGTCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGC
 GCTACAACCAG
 ATGAAAGGAATGGGGATGCGGTAGGGGCCATGCTGGATGGGGCCCCCAGCCC
 CATGGACCAGC
 ACTCCAAGGTTACCCCTGCCCTGGTGGCTTGAGCATGCCTAGTCCAGTTCCA
 GCCAGTGGCCC
 GTCTCGGGGGCCCCAGATGTCTCCGGGCCAGGAGGTGCCCTGGATGGTGCTGACC
 CCCAGGCCTTG
 GGGCAGCAGAACCGGGCCAACCCATTAAACCAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGC
 TCAGATCATGG
 CCTACAAGATGCTGCCAGGGGCAGCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAG
 GGCAAGCGGCC
 GATGCCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCCTGGTGTCCGAAACAG
 GACCCGGCCCT
 GGCCCTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCGGCCGGCACCTCAAATTACAGCAGGCC
 TCATGGTATGG
 GAGGGCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCCTGGCGTGCCTGGGATGCCAGGCCAG
 CCTCCTGGAGG
 GCCTCCAAGCCCTGGCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCTACCGAGCACCC
 CTCAGAAGCTG
 ATTCCCCCGCAGCCAACGGGCCCTTCCCCCGGCCCTGGCGCCCTGCCGTCCCACCCGCC
 CTCGCCGTGA
 TGCCACCGCAGACCCAGTCCCCGGGCAGCCGGCCAGCCCGGCCATGGTGCCACTG
 CACCAAGCA
 GAGCCGCATACCCCCATCCAGAACGCCGGGCCTCGACCCCTGTGGAGATCCTGCAGG
 AGCGCGAGTAC
 AGGCTGCAGGCTCGCATCGCACACCGAACCTAGGAACCTGAAAACCTTCCGGTCCCT
 GGCGGGGATT
 TGCGAACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGCAG
 CTGCCAGGA
 GGTGGTGGTGTGCATGCGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCT
 ACAAGCGCAGC

AAGGCCAGTCCCTGCGCGAGGCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGAT
 CGAGCAGGAGC
 GCAAGGCCGGCAGAACGACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGAT
 TTCAAGGAATA
 TCACAGATCCGTACAGGCAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCACGTACCATG
 CCAACACGGAG
 CGGGAGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTATGGC
 TGAAGATGAGG
 AGGGGTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTGCAG
 CAGACAGACGA
 GTACGTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCCAAGG
 AGAAAAAGAAG
 AAAAAGAAAAAGAAGAACGCAGAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGCCGGA
 TGGCGAGCCTC
 TGGACGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGG
 AAGATCCTCAC
 AGGCACAGATGCCAAAGCCGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGAT
 ATGAAGTAGCT
 CCGAGGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAGGAAGA
 GCAGCCGCAGG
 CAGCACAGCCTCCCACCCCTGCCGTGGAGGAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGC
 GATGACGTCTC
 TGAGGTGGACGCGCGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATG
 GCGTGTCCCAG
 GCCCTTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGGAGAGT
 GGACAAGCAGT
 CAGCGCTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTG
 GTGTCCCTGTA
 CAACAACAACCTGAACGGCATCCTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGAAGACCATCCAGA
 CCATCGCGCTC
 ATCACGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCTTCCTCATCATCGTGCCTCT
 CTCAACGCTGT
 CCAACTGGCGTACGAGTTGACAAGTGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAG
 GGATCCCCAGC
 AGCAAGACGGCCTTGTCCCCAGCTCGGAGTGGGAAGTTAACGTCTGCTGACGA
 CGTACGAGTAC
 ATCATCAAAGACAAGCACATCCTGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGA
 AGGTACCGCA
 TGAAGAACCAACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTAACACGCACATGTGGCACCCCGC
 CGCCTGCTGCT
 GACGGGCACACCGCTGCAGAACAGCTCCGAGCTGGCGCTGCTCAACTTCCTGC
 TGCCACCACATC
 TTCAAGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCCTTGCATGACCGGGGA
 AAAGGTGGACC

TGAATGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTC
 TTGCTCCGACG
 ACTCAAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCGAAAAGGTGGAGTACGTATCAAGTGCG
 ACATGTCTGCG
 CTGCAGCGAGTGCTCTACGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGTGACTGATGGCTC
 CGAGAAGGACA
 AGAAGGGCAAAGGCAGCACCAAGAACCCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATC
 TGCAACCACCC
 CTACATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCAGCTGGGTTCACTGGCGCA
 TTGTCCAAGGG
 CTGGACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTGAGCTTCTTGATAGAATTCTCCAAACT
 CCGAGCAACCA
 ACCACAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTAC
 TTTGCGTATCG
 CGGCTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCAGGACCGGGCATGCTGC
 TGAAAACCTTC
 AACGAGCCGGCTCTGAGTACTTCATCTCCTGCTCAGCACCCGGCTGGGGCTCGG
 CCTGAACCTCC
 AGTCGGCAGACACTGTGATCATTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAA
 GCGCAGGACCG
 AGCCCACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACA
 GCGTGGAGGAG
 AAGATCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTAACGTGGACCAGAACGGTGATCCAGGCCGG
 CATGTTCGACC
 AGAAGTCCTCCAGCCATGAGCGCGCGCCTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAG
 CAGGATGAGAG
 CAGACACTGCAGCACGGCAGCGCAGTGCAGCTCGCCACACTGCCCTCGCCAG
 CGGGCGTCAAC
 CCCGACTTGGAGGAGCCACCTCTAAAGGAGGAAGACGAGGTGCCGACGAGGACCGT
 CAACCGAGATGA
 TCGCCCGCACGAGGAGGAGTTGATCTGTTCATGCGATGGACCTGGACCGCAGGCG
 GAGGAGGCCCG
 CAACCCCAAGCGGAAGCCGCGCCTCATGGAGGAGGACGAGCTCCCTCGTGGATCATCA
 AGGACGACGCG
 GAGGTGGAGCGGCTGACCTGTGAGGAGGAGGAGGAAGATGTTGGCCGTGGCTCCCG
 CCACCGCAAGG
 AGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAACGAGCTGGCTCAAGAAAATTACAGGAAA
 GATATCCATGA
 CACAGCCAGCAGTGTGGCACGTGGCTACAATTCCAGCGTGGCCTTCAGTTCTGCACAC
 GTGCGTCAAAG
 GCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAGGAGTCCGGCAGAACAAATCATC
 ACGGAAGCGCA
 AGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCGACCACCAAGCACCCGCAGCCGCGACAAG
 GACGACGAGAG

CAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCCTGCCGAGAAACTCTCCCCTAACCCACCCA
 ACCTCACCAAG
 AAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGGACGTCA
 GCTCAGCGAGG
 TCTTCATCCAGCTGCCCTCGCAAAGGAGCTGCCGAGTACTACGAGCTCATCCGCAAG
 CCCGTGGACTT
 CAAGAAGATAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGACCTAGAGA
 AGGACGTCATG
 CTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTATGAAGACTC
 CATCGTCTTGC
 AGTCGGTCTTACCAAGCGTGCAGCAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTGAAGGCGAG
 GAGAGTGAGGA
 GGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATCTCGGTCCGTCAAAGTGAAGA
 TCAAGCTTGGC
 CGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGAGCCGAGGGTC
 CCGAGCCAAGC
 CGGTCGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAGGAAGTGGC
 AGCGAAGAAGA
 CTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCTCGTCCAGAGCTGAGATGGCAT
 AGGCCTTAGCA
 GTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTCAGACTGGAGTAAACTGTATAAACAAAAGAA
 TCTTCCATATT
 TATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTGTGACTGGCCCTGTCCTGGCATCAGTAGCA
 TCTGTAACAGC
 ATTAACTGTCTAAAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGGAACACACGATACTGT
 TTTTCTTTCC
 GTTGCTGGCAGTACTGTTGCCCGCAGTTGGAGTCAGTGTAGTTAAGTGTGGATGCAT
 GTGCGTCACCG
 TCCACTCCTCCTACTGTATTTATTGGACAGGTCACTCGCCGGGGCCGGCGAGGG
 TATGTCAGTGT
 CACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAGCCAAAAAA

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)

GGAGAGGCCGCCGCGGGTGTGAGGGGGAGGGGAGGCCGGGAGCGCGCGCGCAGCGGGGG
 CGCGGGTGGCG
 CGCGTGTGTGAAGGGGGGGCGGTGGCCGAGGCAGGGCGCGCGCGAGGCTTCC
 CCTCGTTGGC
 GGCAGCGGGCGGCTTCTTGTGAAGAGAAGCGAGACGCCATTCTGCCCGGGCC
 CCGCGCGGAGG
 GGCAGGGGGAGGCGCCGGGAAGTCGACGGCGCCGGCTCCTCGTCTGCCCTTTGC
 CCAGGCTAGAG

TGCAGTGGTGCAGTCATGGTTCACTGCAGCCTAACCTCCTGGACTCAGCAGGAGGC
 CTGTCTGCAGC
 TCCCGTGAAGATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCTT
 CCCCCGGGCCCT
 GGCCCTTCCCCTGGAGCCATGCTGGGCCTAGCCGGTCCCTGCCGGCTCCGCCA
 CAGCATGATGG
 GGCCCAGCCCAGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGGCTGGAGGG
 TACCCCTCAGGA
 CAACATGCACCAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACG
 ACCCGCGCTAC
 AACCAAGATGAAAGGAATGGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGATGGGGCCCCGCC
 CAGCCCCATGG
 ACCAGCACTCCCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTTGAGCATGCCTCTAGTCCA
 GTTCCAGGCCAG
 TGGCCCGTCTCGGGGCCAGATGTCTCCGGGCCAGGAGGTGCCCGCTGGATGGTG
 CTGACCCCCAG
 GCCTTGGGGCAGCAGAACCGGGGCCAACCCATTAAACAGAACAGCTGCACCAAGCT
 CAGAGCTCAGA
 TCATGGCCTACAAGATGCTGGCCAGGGGCAGCCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCG
 GTGCAGGGCAA
 GCGGCCGATGCCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCCTCGGTGTCCG
 CAACAGGACCC
 GGCCCTGGCCCTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCCGGCCGGCACCTCAAATTACAG
 CAGGCCTCATG
 GTATGGGAGGGCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCCTGGCGTGCCCCCGGGATGCCA
 GGCCAGCCTCC
 TGGAGGGCCTCCAAGCCCTGGCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCAACGA
 GCACCCCTCAG
 AAGCTGATTCCCCCGCAGCCAACGGGCCCTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCCACC
 CGCCGCCTCGC
 CCGTGATGCCACCGCAGACCCAGTCCCCGGCAGCCGGCCAGCCCGGCCATGGTG
 CCACTGCACCA
 GAAGCAGAGCCGCATACCCCCATCCAGAACGCCGGGCTCGACCCCTGTGGAGATCC
 TGCAGGAGCGC
 GAGTACAGGCTGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTAGGAACCTGAAAACCTTCCCG
 GTCCCTGGCCG
 GGGATTGCGAACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAG
 AGGCAGCTGCG
 CCAGGAGGTGGTGGTGCATCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTA
 AGGCCTACAAG
 CGCAGCAAGCGCCAGTCCCTGCCGAGGCCGCATCACTGAGAACGCTGGAGAACAGCA
 GAAGATCGAGC
 AGGAGCGCAAGCGCCGGCAGAACGACCCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCC
 AAGGATTCAA

GGAATATCACAGATCCGTACAGGCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGT
 ACCATGCCAAC
 ACGGAGCGGGAGCAGAAGAAAGAGAACGAGCAGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCT
 CATGGCTGAAG
 ATGAGGAGGGTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTC
 TTGCAGCAGAC
 AGACGAGTACGTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCG
 CCAAGGAGAAA
 AAGAAGAAAAAGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGG
 GCCGGATGGCG
 AGCCTCTGGACGAGACCAGCAGATGAGCGACCTCCCGTGAAGGTGATCCACGTGGAG
 AGTGGGAAGAT
 CCTCACAGGCACAGATGCCCAAAGCCGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACC
 CGGGTATGAA
 GTAGCTCCGAGGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGA
 GGAAGAGCAGC
 CGCAGGCAGCACAGCCTCCCACCCCTGCCGTGGAGGAAGAAGAAGATTCCAGATCCA
 GACAGCGATGA
 CGTCTCTGAGGTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATG
 AATATGGCGT
 TCCCAGGCCCTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGA
 GAGAGTGGACA
 AGCAGTCAGCGCTTATGGTCAATGGTGTCCCTCAAACAGTACCAAGATCAAAGGTTGGAG
 TGGCTGGTGTC
 CCTGTACAACAACAAACCTGAACGGCATCCTGCCGACGAGATGGGCCTGGGAAGACCA
 TCCAGACCATC
 GCGCTCATCAGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCTTCCTCATCGT
 GCCTCTCTCAA
 CGCTGTCCAAGTGGCGTACGAGTTGACAAGTGGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCT
 TACAAGGGATC
 CCCAGCAGCAAGACGGCCTTGTCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTAACGTCTTGC
 TGACGACGTAC
 GAGTACATCATCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGT
 GGACGAAGGTC
 ACCGCATGAAGAACCAACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTAACACGCACATGTGGCA
 CCCCAGCGCCT
 GCTGCTGACGGGCACACCGCTGCAGAACAGCTTCCGAGCTGGCGCTGCTCAACT
 TCCTGCTGCC
 ACCATCTCAAGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCCTTGCCATGAC
 CGGGGAAAAGG
 TGGACCTGAATGAGGAGGAAACCATTCTCATCCGGCGTCCACAAAGTGCTGCGG
 CCCTTCTTGCT
 CCGACGACTCAAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCGAAAAGGTGGAGTACGTCA
 AGTGCAGATG

TCTGCGCTGCAGCGAGTGCTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGA
 TGGCTCCGAGA
 AGGACAAGAAGGGCAAAGGCACCAAGACCCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGG
 AAGATCTGCAA
 CCACCCCTACATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCACTGGGTTCACTG
 GCGGCATTGTC
 CAAGGGCTGGACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTGAGCTTCTGATAGAATTCTCC
 CAAACTCCGAG
 CAACCAACCACAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAA
 GATTACTTTGC
 GTATCGCGCTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCAGGGCA
 TGCTGCTGAAA
 ACCTTCAACGAGCCCGCTCTGAGTACTTCATCTCCTGCTCAGCACCCGGCTGGGG
 GCTCGGCCTGA
 ACCTCCAGTCGGCAGACACTGTGATCATTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAAGGAC
 CTGCAAGCGCA
 GGACCGAGCCCACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCG
 TCAACAGCGTG
 GAGGAGAAGATCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTAACGTGGACCAGAACGGTGATCCA
 GGCCGGCATGT
 TCGACCAGAACAGTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCGCCTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCAC
 GAGGAGCAGGA
 TGAGAGCAGACACTGCAGCACGGCAGCGGAGTGCAGCTTCAGCTCCACACTGCCCTC
 CGCCAGCGGGC
 GTCAACCCGACTTGGAGGAGCCACCTCTAAAGGAGGAAGACGAGGTGCCGACGACGA
 GACCGTCAACC
 AGATGATGCCCGGCACGAGGAGGAGTTGATCTGTCATGCGATGGACCTGGACCGC
 AGGCGCGAGGA
 GGCCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGCCTCATGGAGGAGGAGCAGCTCCCTCGTGG
 TCATCAAGGAC
 GACGCGGAGGTGGAGCGGGCTGACCTGTGAGGAGGAGGAGGAGAACGATGTTGGCCGTGG
 CTCCGCCACC
 GCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAACGAGCTGGCTCAAGGCCATCGAG
 GAGGGCACGCT
 GGAGGAGATCGAAGAGGAGGTCCGGCAGAACGAAATCATCACGGAAGCGAACGAGACA
 GCGACGCCGGC
 TCCTCCACCCGACCACAGCACCCGCAGCCGCACAAGGACGACGAGAGAACGAGCA
 GAAGAACGCG
 GCGGCCGCGCTGCCGAGAAACTCTCCCTAACCAACCCACCTCACCAAGAACGAGATGAAG
 AAGATTGTGGA
 TGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGGACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTCATCC
 AGCTGCCCTCG
 CGAAAGGAGCTGCCCGAGTACTACGAGCTCATCCGCAAGGCCGTGGACTTCAAGAACG
 AAAGGAGCGCA

```

TTCGCAACCACAAGTACCGCAGCCTAACGACCTAGAGAAGGACGTCATGCTCCTGTGC
CAGAACGCACA
GACCTTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTATGAAGACTCCATCGTCTGCAGTCGGTCT
TCACCAGCGTG
CGGCAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTGAAGGCAGGGAGAGTGAGGAGGAGGAAGA
GGCGAGGAGG
AAGGCTCCGAATCGAATCTCGTCCGTCAAAGTGAAGATCAAGCTTGGCCCGAAGGAG
AAGGCACAGGA
CCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGGCCGAGCCGAGGGTCCCGAGCCAAGCCGGTGTGA
GTGACGATGAC
AGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAGGAAGTGGCAGCGAAGAAGACTGAGCCCC
GACATTCCAGT
CTCGACCCCGAGCCCCTCGTCCAGAGCTGAGATGGCATAGGCCTTAGCAGTAACGGGT
AGCAGCAGATG
TAGTTTCAGACTGGAGTAAAATGTATAAACAAAAGAATCTTCCATATTATACAGCA
GAGAAGCTGTA
GGACTGTTGTGACTGGCCCTGTCCTGGCATCAGTAGCATCTGTAACAGCATTAACTGT
CTTAAAGAGAG
AGAGAGAGAATTCCGAATTGGGAACACACGATAACCTGTTTCTTCCGTTGCTGGC
AGTACTGTTGC
GCCGCAGTTGGAGTCACTGTAGTTAAGTGTGGATGCATGTGCGTCACCGTCCACTCCT
CCTACTGTATT
TTATTGGACAGGTCAACTGCCGGGGCCGGCAGGGTATGTCAGTGTCACTGGATG
TCAAACAGTAA
TAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAGCCAAAAAA

```

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)

```

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACCTCCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGGCC
TGGCCCTTCCC
CTGGAGCCATGCTGGCCCTAGCCCAGGTCCCTGCCGGCTCCGCCACAGCATGATG
GGGCCAGCCC
AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGCCTGGAGGGTACCCCTCAGG
ACAACATGCAC
CAGATGCACAAGCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
CAACCAGATGA
AAGGAATGGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGATGGGGCCCCCGCCCAGCCCCATG
GACCAGCACTC
CCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCCAGCCA
GTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCCAGATGTCTCCGGGCCAGGAGGTGCCCGCTGGATGGTGTGACCCCCA
GGCCTTGGGGC

```

AGCAGAACGGGGCCAACCCATTAAACCAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
 ATCATGGCCTA
 CAAGATGCTGGCCAGGGGCAGCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCA
 AGCGGCCGATG
 CCCGGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCTCGGTGTCCGCAACAGGACC
 CGGCCCTGGCC
 CTGGCCCTGGCCCCGGCCCGGGTCCCGGCCCGGCACCTCAAATTACAGCAGGCCTCAT
 GGTATGGGAGG
 GCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCTCGGGCGTGCCTCCGGGATGCCAGGCCAGCCTC
 CTGGAGGGCCT
 CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCTCACGAGCACCCCTCA
 GAAGCTGATTC
 CCCCAGCCAACGGGCCGCCCTCCCCCGGCCCTGCCGTCCCACCCGCCGCTCG
 CCCGTGATGCC
 ACCGCAGACCCAGTCCCCGGGCAGCCGGCCAGCCCGGCCATGGTGCCTGCACC
 AGAACAGAGC
 CGCATCACCCCCATCCAGAAGCCGGGGCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
 CGAGTACAGGC
 TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTAGGAATTGAACTTGAACCTCCGGTCCCTGGCC
 GGGGATTTGCG
 AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGCAGCTGC
 GCCAGGAGGTG
 GTGGTGTGCATCGGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
 GCGCAGCAAGC
 GCCAGTCCCTGCGCAGGGCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAACAGATCGAG
 CAGGAGCGCAA
 GCGCCGGCAGAACGACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCAGCATGCCAAGGATTCA
 AGGAATATCAC
 AGATCCGTACAGGCAAATCCAGAACGCTGACCAAGGCAGTGGCACGTACCATGCCAA
 CACGGAGCGGG
 AGCAGAACGAGAACGAGCGGATCGAGAACGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGCTGAA
 GATGAGGAGGG
 GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAACAGAACGGACAAGCGCCTGGCTACCTCTTGCAGCAGA
 CAGACGAGTAC
 GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCAGCAGCACAGGCTGCCAGGTGCCAGGAGAA
 AAAGAACAAAA
 AGAAAAAGAACGGAGAACAGACGCTGCCATTGGCCGGATGGC
 GAGCCTCTGGA
 CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
 TCCTCACAGGC
 ACAGATGCCCTAACAGCCGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGA
 AGTAGCTCCGA
 GGTCTGATAGTGAAGAACAGTGGCTCAGAAGAACGGAGGAGGAGGAAGAGCAG
 CCGCAGGCAGC

ACAGCCTCCCACCCTGCCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
 ACGTCTCTGAG
 GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
 GTCCCAGGCC
 TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGAGAGAGTGGAC
 AAGCAGTCAGC
 GCTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAAGAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTGGTGT
 CCCTGTACAAC
 AACAAACCTGAACGGCATCCTGGCGACGAGATGGGCCTGGGAAGACCATCCAGACCAT
 CGCGCTCATCA
 CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTCCTCATCGTGCCTCTCA
 ACGCTGTCAA
 CTGGGCGTACGAGTTGACAAGTGGGCCCTCCGTGGTAAGGTGTCTTACAAGGGAT
 CCCCAGCAGCA
 AGACGGGCCTTGTCCCCAGCTCCGGAGTGGAAAGTTAACGTCTGCTGACGACGTA
 CGAGTACATCA
 TCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
 CACCGCATGAA
 GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTAACACACGCACTATGTGGCACCCGCC
 TGCTGCTGACG
 GGCACACCGCTGCAGAACAGCTCCCGAGCTCTGGCGCTGCTAACATTGCTGCTGCC
 CACCATTTCA
 AGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCCTTGCCATGACCAGGGAAAAG
 GTGGACCTGAA
 TGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTGC
 TCCGACGACTC
 AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTGCCCAGAAAGGTGGAGTACGTACAGTGCACAT
 GTCTGCGCTGC
 AGCGAGTGCTTACGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAG
 AAGGACAAGAA
 GGGCAAAGGCAGGCCACCAAGACCCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATCTGCA
 ACCACCCCTAC
 ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCACTGGGTTACTGGCGCATTGT
 CCAAGGGCTGG
 ACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTGAGCTTGTGATAGAATTCTCCAAACTCCGA
 GCAACCAACCA
 CAAAGTGCCTGTTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTG
 CGTATCGCGGC
 TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCAGGACCGGGCATGCTGCTGAA
 AACCTTCAACG
 AGCCCGCTCTGAGTACTCATCTCCTGCTCAGCACCCGGCTGGGGCTCGGCCTG
 AACCTCCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCATTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAAGGACCTGCAAGCGC
 AGGACCGAGCC

CACCGCATGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTAAACAGCGT
 GGAGGAGAAGA
 TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTAACGTGGACCAGAACGGTATCCAGGCCGGCATG
 TTCGACCAGAA
 GTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCCTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGG
 ATGAGGAGGAA
 GACGAGGTGCCGACGACGAGACCGTAAACCAGATGATGCCCGGCACGAGGAGGAGTT
 TGATCTGTTCA
 TGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGAGGAGGCCAACCCAAAGCGGAAGGCCGCGC
 CTCATGGAGGA
 GGACGAGCTCCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCCGGAGGTGGAGCAGCTGACCTGTG
 AGGAGGAGGAG
 GAGAAGATGTTCGGCCGTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
 GACGGAGAAGC
 AGTGGCTCAAGACCCCTGAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAG
 GTCCGGCAGAA
 GAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCACCCGACCACCA
 GCACCCGCAGC
 CGCGACAAGGACGACGAGAGCAAGAACGAGAACAGCGCGGGCGGCCCTGCCGAGAA
 ACTCTCCCCTA
 ACCCACCCAACCTCACCAAGAACGATGAAGAACGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAG
 GACAGCAGCAG
 TGGACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGCAAAGGAGCTGCCGAGT
 ACTACGAGCTC
 ATCCGCAAGCCGTGGACTTCAAGAACGATAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCG
 CAGCCTCAACG
 ACCTAGAGAAGGACGTATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTCAACCTGGAGGGC
 TCCCTGATCTA
 TGAAGACTCCATCGTCTTGCAGTCGGCTTCACCAGCGTGGCAGAAAATCGAGAAGG
 AGGATGACAGT
 GAAGGGGAGGAGGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATC
 TCGGTCCGTCA
 AAGTGAAGATCAAGCTGGCCGGAAGGAGAACGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGG
 CGGCCGGCAG
 CCGAGGGTCCCGAGCCAAGCCGTCGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGG
 AGGACCGCTCA
 GGAAGTGGCAGCGAACAGAAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTGACCCCGAGCCCCTCG
 TTCCAGAGCTG
 AGATGGCATAGGCCTTAGCAGTAACGGTAGCAGCAGATGTAGTTCAGACTGGAGTA
 AAACTGTATAA
 ACAAAAGAACCTTCCATATTATACAGCAGAGAACGCTGTAGGACTGTTGTGACTGGCC
 CTGTCCTGGCA
 TCAGTAGCATCTGTAACAGCATTAACTGTCTTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATT
 GGGGAACACAC

```

GATACTGTTTCTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGCAGTTGGAGTCACT
GTAGTTAAGTG
TGGATGCATGTGCGTCACCGTCCACTCCTCCTACTGTATTTATTGGACAGGTCAGACT
CGCCGGGGGCC
CGCGAGGGTATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAAACAA
AACGCACAGCC
AAAAAAA

```

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)

```

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGGCC
TGGCCCTTCCC
CTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCCAGGTCCCTGCCGGCTCCGCCACAGCATGATG
GGGCCAGCCC
AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGCCTGGAGGGTACCCCTCAGG
ACAACATGCAC
CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
CAACCAGATGA
AAGGAATGGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGATGGGGCCCCGCCAGCCCCATG
GACCAGCACTC
CCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTTCCAGCCA
GTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGCCAGGAGGTGCCCTGGATGGTGTGACCCCCA
GGCCTGGGGC
AGCAGAACGGGGCCAACCCATTAAACCAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
ATCATGGCCTA
CAAGATGCTGCCAGGGGCAGCCCTCCCCGACCATGCTGAGATGGCGGTGCAGGGCA
AGCGGCCGATG
CCGGGATGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCCTGGTGTCCGCAACAGGACC
CGGCCCTGGCC
CTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCCGGCCGGCACCTCAAATTACAGCAGGCCCTCAT
GGTATGGGAGG
GCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCCTGGCGTGCCTGGGATGCCAGGCCAGCCTC
CTGGAGGGCCT
CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCTACGAGCACCCCTCA
GAAGCTGATTC
CCCCGCAGCCAACGGGCCCTCCCCCGGCCCTGGCGTCCCGGCCAGCCGCCCCCTGCC
CCCGTGATGCC
ACCGCAGACCCAGTCCCCGGCAGCCGGCCAGCCCGGCCATGGTGCCACTGCACC
AGAAGCAGAGC
CGCATCACCCCCATCCAGAAGCCGGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
CGAGTACAGGC

```

TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTAGGAACCTGAAACCTTCCGGTCCCTGGCC
 GGGGATTGCG
 AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGCAGCTGC
 GCCAGGAGGTG
 GTGGTGTGCATCGGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
 GCGCAGCAAGC
 GCCAGTCCTGCGCGAGGCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAG
 CAGGAGCGCAA
 GCGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGAGTTCA
 AGGAATATCAC
 AGATCCGTACAGGCAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAA
 CACGGAGCGGG
 AGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATCGGGAGGCTATGGCTGAA
 GATGAGGAGGG
 GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTTTGCAGCAGA
 CAGACGAGTAC
 GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCCAAGGAGAA
 AAAGAAGAAAA
 AGAAAAAGAAGAAGGCAGAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGCCGGATGGC
 GAGCCTCTGGA
 CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
 TCCTCACAGGC
 ACAGATGCCCTCAAAGCCGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGA
 AGTAGCTCCGA
 GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAGCAG
 CCGCAGGCAGC
 ACAGCCTCCCACCCCTGCCGTGGAGGAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
 ACGTCTCTGAG
 GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
 GTCCCAGGCC
 TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGAGAGAGTGGAC
 AAGCAGTCAGC
 GCTTATGGTCAATGGTGCCTCAAACAGTACCAAGGTTGGAGTGGCTGGTGT
 CCCTGTACAAC
 AACAAACCTGAACGGCATCCTGGCGACGAGATGGCCTGGGAAGACCATCCAGACC
 CGCGCTCATCA
 CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGCCCTTCCTCATCGTGCCTCTCA
 ACGCTGTCAA
 CTGGCGTACGAGTTGACAAGTGGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAGGGAT
 CCCCAGCAGCA
 AGACGGGCCTTGTCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTGCTGACGACGTA
 CGAGTACATCA
 TCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
 CACCGCATGAA

GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTAACACGCACATGTGGCACCCGCC
 TGCTGCTGACG
 GGCACACCGCTGCAGAACAAAGCTTCCCGAGCTCTGGCGCTGCTCAACTCCTGCTGCC
 CACCATCTTCA
 AGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCTTGCCATGACCAGGGAAAAG
 GTGGACCTGAA
 TGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCAGGCCCTTGC
 TCCGACGACTC
 AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCGAAAAGGTGGAGTACGTACAGTCAAGTGCGACAT
 GTCTGCGCTGC
 AGCGAGTGCTTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAG
 AAGGACAAGAA
 GGGCAAAGGCACCAAGACCCGTATGAAACACCACATGCAGCTGCAGAACATCTGCA
 ACCACCCCTAC
 ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCAGTGGGGTTACTGGCGGATTGT
 CCAAGGGCTGG
 ACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTGAGCTTGTATAGAATTCTCCAAACTCCGA
 GCAACCAACCA
 CAAAGTGCTGCTGTTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTTG
 CGTATCGCGGC
 TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGGCGAGGACCGGGCATGCTGCTGAA
 AACCTCAACG
 AGCCCCGCTTGAGTACTTCATCTCCTGCTCAGCACCCGGCTGGGGGCTCGGCCTG
 AACCTCCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCATTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAAGCGC
 AGGACCGAGCC
 CACCGCATGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTGCAACCGTCAACAGCGT
 GGAGGAGAAGA
 TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTAACGTGGACCAGAACGGTATCCAGGCCGGCATG
 TTCGACCAGAA
 GTCCTCCAGCCATGAGCGCGCGCTTGCAGGCCATCCTGGAGCAGGAGGAGCAGG
 ATGAGGAGGAA
 GACGAGGTGCCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGATGCCCGGCACGAGGAGGAGT
 TGATCTGTTCA
 TGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGCGAGGAGGCCAACCCAAAGCGGAAGCCGCGC
 CTCATGGAGGA
 GGACGAGCTCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCGAGGTGGAGCAGGCTGACCTGT
 AGGAGGAGGAG
 GAGAAGATGTCGGCCGTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
 GACGGAGAAGC
 AGTGGCTCAAGACCCCTGAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAG
 GTCCGGCAGAA
 GAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCGACCACCA
 GCACCCGCAGC

CGCGACAAGGACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCCTGCCGAGAA
 ACTCTCCCCTA
 ACCCACCCAACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAG
 GACAGCAGTGG
 ACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGCAAAGGAGCTGCCGAGTACT
 ACGAGCTCATC
 CGCAAGCCCCTGGACTTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAG
 CCTCAACGACC
 TAGAGAAGGACGTCATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACACCTCAACCTGGAGGGCTCC
 CTGATCTATGA
 AGACTCCATCGTCTTGCAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCAGAAAATCGAGAAGGAGG
 ATGACAGTGAA
 GGCAGGGAGAGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATCTCG
 GTCCGTCAAAG
 TGAAGATCAAGCTTGGCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGCTGAAGGGCGGCCGG
 CGGCCGAGCCG
 AGGGTCCCAGCCAAGCCGGTGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGG
 ACCGCTCAGGA
 AGTGGCAGCGAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTGACCCCGAGCCCTCGTT
 CAGAGCTGAGA
 TGGCATAGGCCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTCAGACTGGAGTAAAA
 CTGTATAAACAA
 AAAGAATCTTCCATATTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTGTGACTGCCCTG
 TCCTGGCATCA
 GTAGCATCTGTAACAGCATTAACTGTCTAAAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGG
 GAACACACGAT
 ACCTGTTTCTTCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGCAGTTGGAGTCACTGTA
 GTTAAGTGTGG
 ATGCATGTGCGTCACCGTCCACTCCTACTGTATTTATTGGACAGGTCAACTCGC
 CGGGGCCCGG
 CGAGGGTATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAC
 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)

ATGCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGGCC
 TGGCCCTTCCC
 CTGGAGCCATGCTGGCCCTAGCCGGTCCCTGCCGGCTCGCCGCCACAGCATGATG
 GGGCCCAGCCC
 AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGCCTGGAGGGTACCCCTCAGG
 ACAACATGCAC

CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
 CAACCAGATGA
 AAGGAATGGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGATGGGGCCCCGCCAGCCCCATG
 GACCAGCACTC
 CCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTCCAGCCA
 GTGGCCCGTCT
 TCGGGGCCCAAGATGTCTCCGGGCCAGGAGGTGCCCGCTGGATGGTGCTGACCCCCA
 GGCCTGGGGC
 AGCAGAACGGGGCCAACCCCATTAAACCAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
 ATCATGGCCTA
 CAAGATGCTGCCAGGGGCAGCCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCA
 AGCGGCCGATG
 CCCGGGATGCAAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCCTGGTGTCCGCAACAGGACC
 CGGCCCTGGCC
 CTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCCGGCCGGCACCTCAAATTACAGCAGGCCTCAT
 GGTATGGGAGG
 GCCCAACATGCCCTCCCCCAGGACCCTGGCGTGCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTC
 CTGGAGGGCCT
 CCCAACGCCCCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCAACGAGCACCCCTCA
 GAAGCTGATTC
 CCCCGCAGCCAACGGGCCGCCCTCCCCCGGCCCTGCCGTCCCACCCGCCGCCTCG
 CCCGTGATGCC
 ACCGAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGCCAGCCGCCATGGTCCACTGCACC
 AGAACGAGAGC
 CGCATCACCCCCATCCAGAACGCCGGGCCTCGACCCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
 CGAGTACAGGC
 TGCAGGCTCGCATGCAACCGAATTAGGAATTGAAACCTTCCGGTCCCTGGCC
 GGGGATTGCG
 AACCAAAGCACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCAGAGGCAGCTGC
 GCCAGGAGGTG
 GTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
 CGCAGCAAGC
 GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCGCATCACTGAGAACGCTGGAGAACAGCAGCAGAACGAGATCGAG
 CAGGAGCGCAA
 GCGCCGGCAGAACGACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGATTCA
 AGGAATATCAC
 AGATCCGTACAGGAAAATCCAGAACGAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAA
 CACGGAGCGGG
 AGCAGAACGAGAACGAGCGGATCGAGAACAGGAGCGCATGCGGAGGCTATGGCTGAA
 GATGAGGAGGG
 GTACCGCAAGCTCATGACCAAGAACGAGGACAAGCGCCTGGCTACCTCTTGAGCAGA
 CAGACGAGTAC
 GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCCAAGGAGAA
 AAAGAACGAAAA

AGAAAAAGAAGAAGGCAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCATTGGGCCGGATGGC
 GAGCCTCTGGA
 CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
 TCCTCACAGGC
 ACAGATGCCCAAAGCCGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGA
 AGTAGCTCCGA
 GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAGCAG
 CCGCAGGCAGC
 ACAGCCTCCCACCTGCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
 ACGTCTCTGAG
 GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
 GTCCCAGGCC
 TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGAGAGAGTGGAC
 AAGCAGTCAGC
 GCTTATGGTCAATGGTGCCTCAAACAGTACCAAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTGGTGT
 CCCTGTACAAC
 AACAAACCTGAACGGCATTGGCCGACGAGATGGGCCTGGGAAGACCATCCAGACCAT
 CGCGCTCATCA
 CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGCCCTTCCTCATCGTGCCTCTCA
 ACGCTGTCAA
 CTGGCGTACGAGTTGACAAGTGGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAGGGAT
 CCCCAGCAGCA
 AGACGGGCCTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTCTGCTGACGACGTA
 CGAGTACATCA
 TCAAAGACAAGCACATCCTGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
 CACCGCATGAA
 GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTAACACGCACATGTGGCACCCGCC
 TGCTGCTGACG
 GGCACACCGCTGCAGAACAGCTCCGAGCTTGGCGCTGCTCAACTTCCTGCTGCC
 CACCATTTCA
 AGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCATTGCCATGACCAGGGAAAAG
 GTGGACCTGAA
 TGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTGC
 TCCGACGACTC
 AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTGCCCAGAAAGGTGGAGTACGTCAAGTGCACAT
 GTCTGCGCTGC
 AGCGAGTGCTTACCGCCACATGCAGGCCAACGGCCAAGGGCGTGTGACTGATGGCTCCGAG
 AAGGACAAGAA
 GGGCAAAGGCCACCAAGACCCGTATGAACACCATCATGCAGCTGCCAGATCTGCA
 ACCACCCCTAC
 ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCACTGGGGTTACTGGCGCATTGT
 CCAAGGGCTGG
 ACCTGTACCGAGCCTGGTAAATTGAGCTTGTGATAGAATTCTCCAAACTCCGA
 GCAACCAACCA

CAAAGTGTGCTGTTCTGCCAAATGACCTCCCTCATGACCACATGGAAGATTACTTTG
 CGTATCGCGC
 TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGCATGCTGAA
 AACCTTCAACG
 AGCCCCGCTCTGAGTACTTCATCTCCTGCTCAGCACCCGGCTGGGGGCTCGGCCTG
 AACCTCCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCATTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAAGGACCTGCAAGCGC
 AGGACCGAGCC
 CACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACAGCGT
 GGAGGAGAAGA
 TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTAACGTGGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGGCATG
 TTCGACCAGAA
 GTCCTCCAGCCATGAGCGGCGGCCTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCAGGAGCAGG
 ATGAGGAGGAA
 GACGAGGTGCCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGATGCCCGCACGAGGAGGAGTT
 TGATCTGTTCA
 TGCATGGACCTGGACCGCAGCGCGAGGAGGCCAACCCAAAGCGGAAGCCGCGC
 CTCATGGAGGA
 GGACGAGCTCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCGGAGGTGGAGCAGGCTGACCTGTG
 AGGAGGAGGAG
 GAGAAGATGTTGGCCGTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
 GACGGAGAAGC
 AGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGGAGGTCCGGCAG
 AAGAAATCATC
 ACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCGACCACGACCCGCA
 GCCCGACAAG
 GACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCCTGCCGAGAAACTCTCCCC
 TAACCCACCC
 ACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGC
 AGTGGACGTCA
 GCTCAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGCAAAGGAGCTGCCGAGTACTACGAGC
 TCATCCGCAAG
 CCCGTGGACTTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAA
 CGACCTAGAGA
 AGGACGTATGCTCTGTGCCAGAACGACAGACCTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATC
 TATGAAGACTC
 CATCGTCTGAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCAGGAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACA
 GTGAAGGCGAG
 GAGAGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCCGAATCTCGGTCCGT
 CAAAGTGAAGA
 TCAAGCTGGCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGGCC
 AGCCGAGGGTC
 CCGAGCCAAGCCGGTGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGGACCGCT
 CAGGAAGTGGC

```

AGCGAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTGACCCCGAGCCCTCGTCCAGAGC
TGAGATGGCAT
AGGCCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTCAGACTGGAGTAAAATGTAT
AAACAAAAGAA
TCTTCCATATTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTGTACTGGCCCTGTCCTGG
CATCAGTAGCA
TCTGTAACAGCATTAACTGTCTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGGGAACAC
ACGATACCTGT
TTTCTTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCCGCAGTTGGAGTCACTGTAGTTAAG
TGTGGATGCAT
GTGCGTCACCGTCCACTCCTACTGTATTATTGGACAGGTAGACTGCCGGGG
CCCGGCGAGGG
TATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAG
CCAAAAAA

```

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)

```

ATGTCCACTCCAGACCACCCCTGGCGGAACTCCTCGGCCAGGTCTCCCCGGGCC
TGGCCCTTCCC
CTGGAGCCATGCTGGGCCTAGCCCAGGTCCCTGCCGGCTCCGCCACAGCATGATG
GGGCCAGCCC
AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGCCTGGAGGGTACCTCAGG
ACAACATGCAC
CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTA
CAACCAGATGA
AAGGAATGGGATGCGGTCAAGGGGCATGCTGGATGGGGCCCCGCCAGCCCCATG
GACCAGCACTC
CCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTCCAGCCA
GTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCCAGATGTCTCCGGGCCAGGAGGTGCCGGCTGGATGGTGCTGACCCCA
GGCCTGGGGC
AGCAGAACGGGGCCAACCCATTAAACCAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAG
ATCATGGCCTA
CAAGATGCTGCCAGGGGCAGCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAGGGCA
AGCGGCCGATG
CCCGGGATGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCCTGGTGTCCGCAACAGGACC
CGGCCCTGGCC
CTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCGGCCGGCACCTCAAATTACAGCAGGCCTCAT
GGTATGGGAGG
GCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCCTGGCGTGCCTGGGATGCCAGGCCAGCCTC
CTGGAGGGCCT
CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCTCACGAGCACCCCTCA
GAAGCTGATTC

```

CCCCCGAGCCAACGGGCCGCCCTCCCCCGGCCCTGCCGTCCCACCCGCCGCCTCG
 CCCGTGATGCC
 ACCGCAGACCCAGTCCCCGGGCAGCCGGCCAGCCCGGCCATGGTGCCACTGCACC
 AGAACGAGAGC
 CGCATCACCCCCATCCAGAAGCCGCGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCG
 CGAGTACAGGC
 TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAAGGAACCTGAAAACCTCCGGTCCCTGGCC
 GGGGATTGCG
 AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGCAGCTGC
 GCCAGGAGGTG
 GTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAA
 GCGCAGCAAGC
 GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAG
 CAGGAGCGCAA
 GCGCCGGCAGAACGACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCAGCATGCCAAGGATTCA
 AGGAATATCAC
 AGATCCGTACAGGAAAATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAA
 CACGGAGCGGG
 AGCAGAAGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAAGGAGCGCATGCGGAGGCTATGGCTGAA
 GATGAGGAGGG
 GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTGCAGCAGA
 CAGACGAGTAC
 GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGGCAGCACAGGCTGCCAGGTGCCAAGGAGAA
 AAAGAAGAAAA
 AGAAAAAAGAAGGAGAAAATGCAGAAGGACAGACGCCTGCCATTGGCCGGATGGC
 GAGCCTCTGGA
 CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGA
 TCCTCACAGGC
 ACAGATGCCCTAAAGCCGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGA
 AGTAGCTCCGA
 GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAGCAG
 CCGCAGGCAGC
 ACAGCCTCCCACCTGCCGTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATG
 ACGTCTCTGAG
 GTGGACGCGCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGT
 GTCCCAGGCC
 TTGCACTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGAGAGAGTGGAC
 AAGCAGTCAGC
 GCTTATGGTCAATGGTGTCCCTAAACAGTACCAAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTGGTGT
 CCCTGTACAAC
 AACAAACCTGAACGGCATCCTGGCGACGAGATGGGCCTGGGAAGACCATCCAGACC
 CGCGCTCATCA
 CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGCCCTTCCTCATCGTGCCTCTCA
 ACGCTGTCAA

CTGGGCGTACGAGTTGACAAGTGGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGTCTTACAAGGGAT
 CCCCAGCAGCA
 AGACGGGCCTTGTCCCCAGCTCCGGAGTGGAAAGTTAACGTCTGCTGACGACGTA
 CGAGTACATCA
 TCAAAGACAAGCACATCCTCGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGT
 CACCGCATGAA
 GAACCACCACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTAACACGCACATATGTGGCACCCGCC
 TGCTGCTGACG
 GGCACACCGCTGCAGAACAAAGCTTCCCAGCTCTGGCGCTGCTCAACTCCTGCTGCC
 CACCATCTTCA
 AGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCTTGCCATGACCAGGGAAAAG
 GTGGACCTGAA
 TGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTTGC
 TCCGACGACTC
 AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTGCCCAGAAAGGTGGAGTACGTCAAGTGCGACAT
 GTCTGCGCTGC
 AGCGAGTGCTTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGACTGATGGCTCCGAG
 AAGGACAAGAA
 GGGCAAAGGCGGCACCAAGACCCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCGGAAGATCTGCA
 ACCACCCCTAC
 ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCACTGGGTTACTGGCGCATTGT
 CCAAGGGCTGG
 ACCTGTACCGAGCCTGGTAAATTGAGCTTGTGATAGAATTCTCCAACTCCGA
 GCAACCAACCA
 CAAAGTGTGCTGTTGCCAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTG
 CGTATCGCGGC
 TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGGGGAGGACGGGATGCTGCTGAA
 AACCTCAACG
 AGCCCGGCTTGAGTACTTCATCTCCTGTCAGCACCCGGCTGGGGGCTGGCCTG
 AACCTCCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCATTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAAGGACCTGCAAGCGC
 AGGACCGAGCC
 CACCGCATGGCGAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACAGCGT
 GGAGGAGAAGA
 TCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTAACGTGGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGGCATG
 TTCGACCAGAA
 GTCCTCCAGCCATGAGCGCGCGCTTCCCTGCAGGCCATCCTGGAGCAGGAGGAGCAGG
 ATGAGGAGGAA
 GACGAGGTGCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGATGCCCGCACGAGGAGGAGT
 TGATCTGTTCA
 TGCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
 CTCATGGAGGA
 GGACGAGCTCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCAGGAGGAGGAGGAGGAGG
 AGGAGGAGGAG

GAGAAGATGTCGGCCGTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACT
 GACGGAGAAGC
 AGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAGGTCCGGCAG
 AAGAAATCATC
 ACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCCTCCACCCGACCACCAGCACCGCA
 GCCCGACAAG
 GACGACGAGAGCAAGAAGCAGAAGAAGCGCGGGCGGCCCTGCCGAGAAACTCTCCCC
 TAACCCACCCA
 ACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGT
 GGACGTCAGCT
 CAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGCGAAAGGAGCTGCCCGAGTACTACGAGCTCA
 TCCGCAAGCCC
 GTGGACTTCAAGAAGATAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGA
 CCTAGAGAAGG
 ACGTCATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACACCTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTAT
 GAAGACTCCAT
 CGTCTGCAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCAGCAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTG
 AAGGCAGGAG
 AGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCGAATCTCGGTCCGTCAA
 AGTGAAGATCA
 AGCTTGGCCGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGGCCGAGC
 CGAGGGTCCCG
 AGCCAAGCCGGTCTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAG
 GAAGTGGCAGC
 GAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCTCGTCCAGAGCTGA
 GATGGCATAAGG
 CCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTCAGACTGGAGTAAAATGTATAAA
 CAAAAGAATCT
 TCCATATTTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTGTGACTGGCCCTGTCCTGGCAT
 CAGTAGCATCT
 GTAACAGCATTAACTGTCTTAAAGAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGGAACACACG
 ATACCTGTTT
 TCTTTCCGTTGGCAGTACTGTTGCCCGCAGTTGGAGTCAGTGAGTTAAGTGT
 GGATGCATGTG
 CGTCACCGTCCACTCCTCCTACTGTATTATTGGACAGGTCAGACTGCCGGGGGCC
 GGCGAGGGTAT
 GTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAGCCA
 AAAAAAAA

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador
 de transcrição A (GenBank, nº de registro NP 001122321.1)
 MSTPDPLGGTPRPGPSPGPSPGAMLGPSPGPSPGSAHSMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGSEH
 ASSPVPASGPS

SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHMGGMNMPPPGPSGVP
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQQPTGRPSAPPAPPAASPVMPQTSQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQEVE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGTKIQKLTКАVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTTELVRQHKAAQVAKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPOAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLQYQI
 KGLEWLVSLYN
 NNLngilaDEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGSPAA
 RRAFVPQLRSGKFNVLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKHHCKLTQVLNT
 HYVAPRLLL
 GTPLQNKLPELWALLNFLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIRRLL
 KVLRPFLLRR
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTI
 MQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQQLDLYRASGKFELLDRLIPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDSDWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDESR
 HCSTGSGSASFAHTAPPAGVNPDLEEPPLKEEDEVPDDETVNQMIARHEEEFDLFMRM
 DLDRRREEARN
 PKRKPRLMEEDELPSWIIKDDAEVERLTCEEEEKMFGRGRSRHRKEVDYSDSLTEKQWL
 KKITGKDIHDT
 ASSVARGLQFQRLQFCTRASKAIEEGTLEEIEEVQKSSRKRKDSDAGSSTPTTS
 TRSRDKDDESK
 KQKKRGRPPAEKLSPNPPNLTKMKKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEY
 YELIRKPVDFK
 KIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGSLIYEDSIVLQSVFTSRQKIEKE
 DDSEGESEEE
 EEEGEEEGSESESRSVVKVIKLGRKEKAQDRLKGGRPSRGSRAKPVVSDDSEEEQEE
 DRSGSGSEED

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador de transcrição B (GenBank, nº de registro NP_001122316.1)

MSTPDPLGGTPRPGPSPGPGSPGAMLGPSPGSPGSAHSMMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPMQMSGPAGPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPGGPSGV
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQPTGRPSAPPAPPAASPVMPQTSQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAAQVAKKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLQYQI
 KGLEWLVSLYN
 NNLngilaDEMGLGKTIQTIALLITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGSPAA
 RRAFVPQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHCKLTQLNT
 HYVAPRLLL
 GTPLQNLPELWALLNLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEETILIIIRRLH
 KVLRPFLLRRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGKGKTLMNTI
 MQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRLPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDSDWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDESR
 HCSTGSGSASFAHTAPPAGVNPDLEEPPLKEEDEVPDDETVNQMIARHEEEFDLFMRM
 DLDRREEARN
 PKRKPRIMEDELPSWIIKDDAEVERLTCEEEEKMFGRGRSRHRKEVDYSDSLTEKQWL
 KAIEEGTLEEI
 EEEVRQKKSSRKRKDSDAGSSTPTTSTRSRDKDDESKQKKRGRPPAEKLSPNPPNLT
 KKMKKIVDAVI

KYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRKELPEYYELIRKPVDKKIKERIRNHKYRSLNLDLEKDV
 MLLCQNAQTFN
 LEGSLIYEDSIVLQSVFTSVRQKIEKEDDSEGESEEEEEESESESRSVKVKIKL
 GRKEKAQDRLK
 GGRRRPSRGSRAKPVVSDDDSEEEQEEDRSGSGSEED

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

MSTPDPLGGTPRPGSPGPGSPGAMLGSPGSPGSAHSMMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPGPGVP
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQPTGRSPAPPAPPAASPVMPPQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTKAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAAQVAKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILT
 TDAPKAGQLEAWLEMNPYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPOAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLAQLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLQYQI
 KGLELWVSLYN
 NNLngilaDEMGLGKTIQTLITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGSPAA
 RRAFVPQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKHHCKLTQLNT
 HYVAPRLLL
 GTPLQNLPELWALLNLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEETILIIRRLH
 KVLRPFLLRRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGKGKGTKL
 MNTI
 MQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQQLDLYRASGKFELLDRLPKL RATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDS
 DWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDEEE

DEVPDDETVNQMIARHEEEFDLFMRMDLDRREEARNPKRKPRLMEEDELP SWI IKDDA
 EVERLTCEEEE
 EKMFGGRGSRHRKEVDYSDSLTEKOWLKTLKAIIEGTLEEIEEV RQKKSSRK RKS DSA
 GSSTPTTSTRS
 RDKDDESKQKKRGRPPAEKLSPNPPNLTKMKKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLP
 SRKELPEYYEL
 IRKPVDFKKIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGSLIYEDSIVLQSVFTS
 VRQKIEKEDDS
 EGEESEEEEGEEEGSESESRSVKVKIKLGRKEKAQDRLKGGR RPSRGSR A KPVVSDD
 DSEEEQEEEDRS
 GSGSEED

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

MSTPDPLGGTPRPGPSPGPSPGAMLGPSPGPSPGSAHSMMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPMQSSGPGGAPLDGADPQALQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNYSRPHGMGGPNMPPGPGSGVP
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAAPTSTPQKLIPQQPTGRPSAPPAPVPPAASPVMPQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLT KAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILT G
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPOAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDV DDEYGVSQLA RGLQSYYAVAHAVTERVDKQ SALMVNGVLQYQI
 KGLEWL VSLY
 NNLngI LADEMGLGKTIQ TIALITYLMEHKRINGPFLII VPLSTLSNWAYEFDK WAPSV
 VKVSYKGSPAA
 RRAFVPQLRSGKFNVLLTTYEYI IKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHCKLTQVLNT
 HYVAPRLLL
 GTPLQNKLPELWALLN FLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETI LIIRRLL
 KVLRPFLLRRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGKGKTLMNTI
 MQLRKICNHPY

MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRLPKLATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVI IFDSDW
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVLRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDEEE
 DEVPDDETQNQMIARHEEEFDLFMRMDLDRREEARNPKRKPRLMEEDELPSSI
 KDDA
 EVERLTCEEEE
 EKMFGRGRSRHRKEVDYSDSLTEKOWLKTLKAIEEGTLEEIEEV
 RQKKSSRKRKRDSDA
 GSSTPTTSTRS
 RDKDDESKKQKKRGRPPAEKLSNPPNLTKKMKKIVDAVIKYKDSSGRQLSEVFIQLPS
 RKELPEYYELI
 RKPVDFKKIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGS
 LIYEDSIVLQSVFTSV
 RQKIEKEDDSE
 GEESEEEEGEEEGSESESRSVVKVKIKLGRKEKAQDRLKGRRPSRGSRA
 KPVVSDDD
 SEEEQEDRSG
 SGSEED

Sequência de proteínas da isoforma BRG1 humana do ativador
 de transcrição E (GenBank, nº de registro NP 001122319.1)
 MSTPDPLGGTPRPGPSPGPSPGAMLGSPGPSPGSAHSMMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSSDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPMQSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPPGPGSGVP
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQOPTGRSPAPPAPVPAASPVMP
 PQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTCAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQ
 PQAQPP
 TLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLQYQI
 KGLELWLVSLYN
 NNLLNGILADEMGLGKTIQTLITYLMEHKRINGPFLII
 VPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGSPAA

RRAFVPQLRSGKFNVLLTTYEYI IKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNT
 HYVAPRRLLLT
 GTPLQNKLPPELWALLNPLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIRRLH
 KVLRPFLRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTI
 MQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQQLDLYRASGKFELLDRLPKLATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVI IFDSDWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDEEE
 DEVPDDETQNQMIARHEEEFDLFMRMDLDRRREEARNPKRKPRLMEEDELP SWI IKDDA
 EVERLTCEEEE
 EKMFGRGRSRHRKEVDYSDSLTEKOWLKAIEEGTLEEIEEV RQKKSSRKRKRDSDAGSS
 TPTTSTRSRDK
 DDESKQKKRGRPPAEKLSPPNPNLTKKMKKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIQLPSRK
 ELPEYYELIRK
 PVDFKKIKERIRNHKYRSNLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGSLIYEDSIVLQSVFTSVRQ
 KIEKEDDSEGE
 ESEEEEGEEEGSESESRSVKVKIKLGRKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRACKPVVSDDDSE
 EEQEDRSGSG
 SEED

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

MSTPDPLGGTPRPGPSPGPSPGAMLGPSPGSPGSAHSMMGPSPGPPSAGHPIPTQ
 GPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMGPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEH
 ASSPVPASGPS
 SGPMQSSGPGGAPLDGADPQALQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDH
 LQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPPPGPSGV
 PGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQQPTGRPSPAPPAPVPAASPVMPQTQSPGQPAQP
 APMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRL
 LNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSI
 LQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLIDQKKDKR
 LAYLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAAQVAKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKV
 IHVESGKILTG

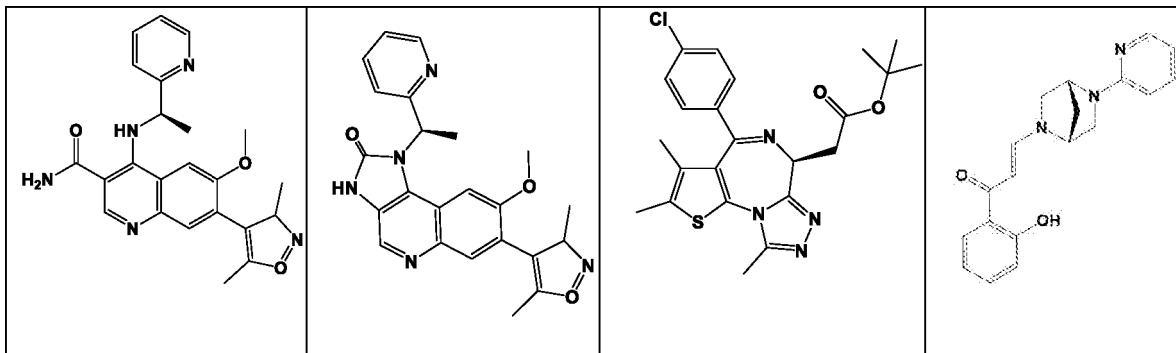
TDAPKAGQLEAWLEMNPYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPQAAQPPTLPVEEKKK
 IPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQI
 KGLELWVSLYN
 NNLNGLADEMGLGKTIQTLITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSV
 VKVSYKGSPAA
 RRAFPQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQLNT
 HYVAPRLLL
 GTPLQNLPELWALLNLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIRRLH
 KVLRPFLLRRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGKGKTLMNTI
 MQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRLPKLRATNHKVLLFCQMTSLM
 TIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTTKAEDRGMLLKTNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDSDWN
 PHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQA
 ILEHEEQDEEE
 DEVPDDETQNQMIARHEEEFDLFMRMDLDRREEARNPKRKPRLMEEDELPSWIIKDDA
 EVERLTCEEEE
 EKMFGRGRSRHRKEVDYSDSLTEKOWLKAIEEGTLEEIEEVROQKSSRKRKDSDAGSS
 TPTTSTRSRDK
 DDESKKQKKRGRPPAEKLSPPNLTQKMKKIVDAVIKYKDSSGRQLSEVFIQLPSRKE
 LPEYYELIRKP
 VDFKKIKERIRNHKYRSLNLEKDVMLLCQNAQTFNLEGSLIYEDSIVLQSVFTSRQK
 IEKEDDSEGE
 SEEEECEEGSESESRSVKVKIKLGRKEAQDRLKGRRPSRGSRAKPVVSDDDSEE
 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, emplastros e inalantes. Em algumas modalidades, o

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

[0132] Conforme usado no presente documento, a expressão "farmaceuticamente 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 complicações, proporcionalmente com uma razão de benefício/risco razoável.

[0133] "Excipiente farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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, propilenoglicol 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 terapeuticamente 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 terapeuticamente eficaz de cada agente farmacêutico usado em combinação será menor, quando usado em combinação, em comparação à monoterapia com cada agente isoladamente. Tal quantidade terapeuticamente eficaz mais baixa poderia proporcionar menor toxicidade do regime terapêutico.

[0138] Para qualquer composto, a quantidade terapeuticamente 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 determinaram 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 terapeuticamente 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 farmaceuticamente aceitáveis que compreendem excipientes e/ou auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. 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, polialcoois, 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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抗igenos virais) também podem ser usados como carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Os mesmos podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, conforme descrito na Patente nº 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, mállico, 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-fenilpropiônico, 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 parenteralmente parenteral. 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*, 19º 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 eficaz 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 complicações 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 quanto anormais elas parecem sob um microscópio e quanto 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 graduação 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 anorrectal, 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 Seziary, 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 Wilms.

[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, mileodisplasia, gamopatia monoclonal benigna, granulomatose linfomatoide, papulose lifomatoide, policitemia vera, leucemia mielocítica crônica, metaplasia mieloide 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 filoide 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 (colcide), 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 sentinel 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 sentinel 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, estádio 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 reproduutíveis 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 reproduutível 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

sobrevida para a população após a iniciação de tratamento com um composto ativo. Um aumento no tempo médio de sobrevida de uma população também pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevida 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 sobrevida médio de uma população de sujeitos tratados em comparação com uma população de sujeitos não tratados. De preferência, o tempo de sobrevida 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 sobrevida de uma população pode ser medido por qualquer meio reproduzível. Um aumento no tempo médio de sobrevida de uma população pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevida para a população após a iniciação de tratamento com um composto ativo. Um aumento no tempo médio de sobrevida de uma população também pode ser medido, por exemplo, calculando-se a duração média de sobrevida 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 sobrevida 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 farmaceuticamente aceitável do mesmo. De preferência, o tempo de sobrevida 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 farmaceuticamente 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 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 reprodutivos. 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo que precisa do mesmo, em que a administração da composição da divulgação, ou um solvato ou sal farmaceuticamente 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* (3^a 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, 18^a 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 srRNA 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 SMARCA4. 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.

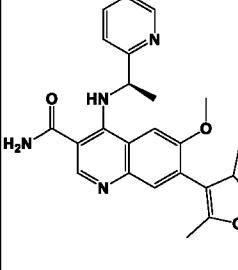
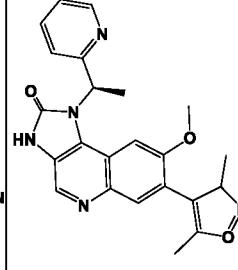
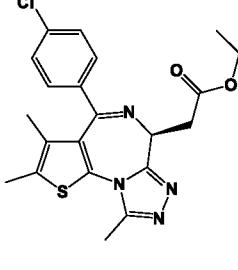
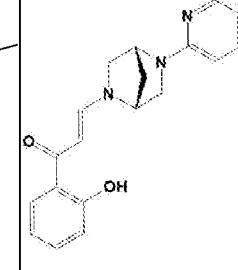
[0236] Os guias de CRISPR que têm como alvo o domínio de helicase de SMARCA2 mostraram ter o efeito antiproliferativo mais forte. Os guias que têm como alvo o bromodomínio de SMARCA2 mostraram efeito mínimo (Figura 5). Além disso, o tratamento com o inibidor de bromodomínio de SMARCA2/4 PFI-3 não tem 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 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 compostos 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 SMARCA4 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 Plásmon de Superfície (SPR), sendo que a IC₅₀ foi determinada em um ensaio de 2-amino-6-mercaptopurina 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 comprehende" 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 comprehendendo 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

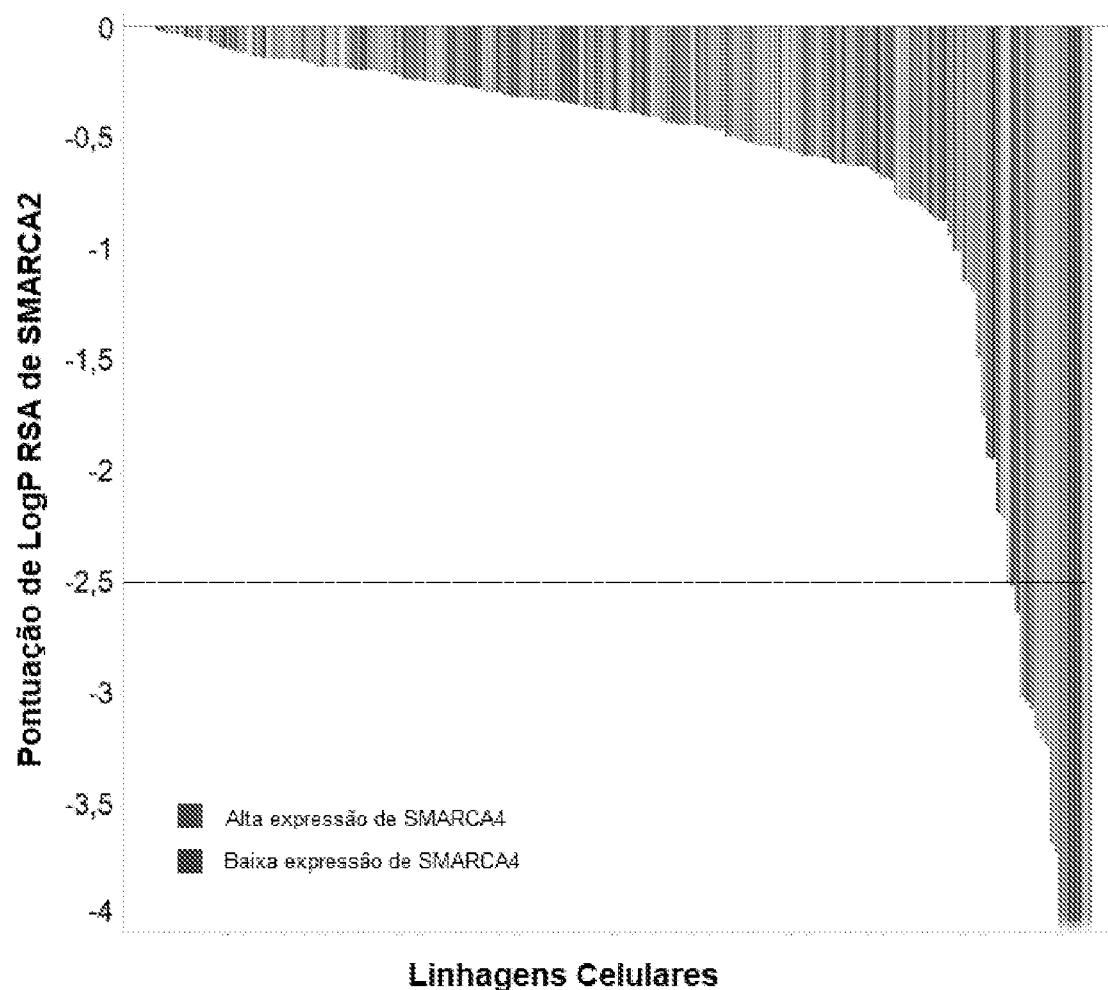


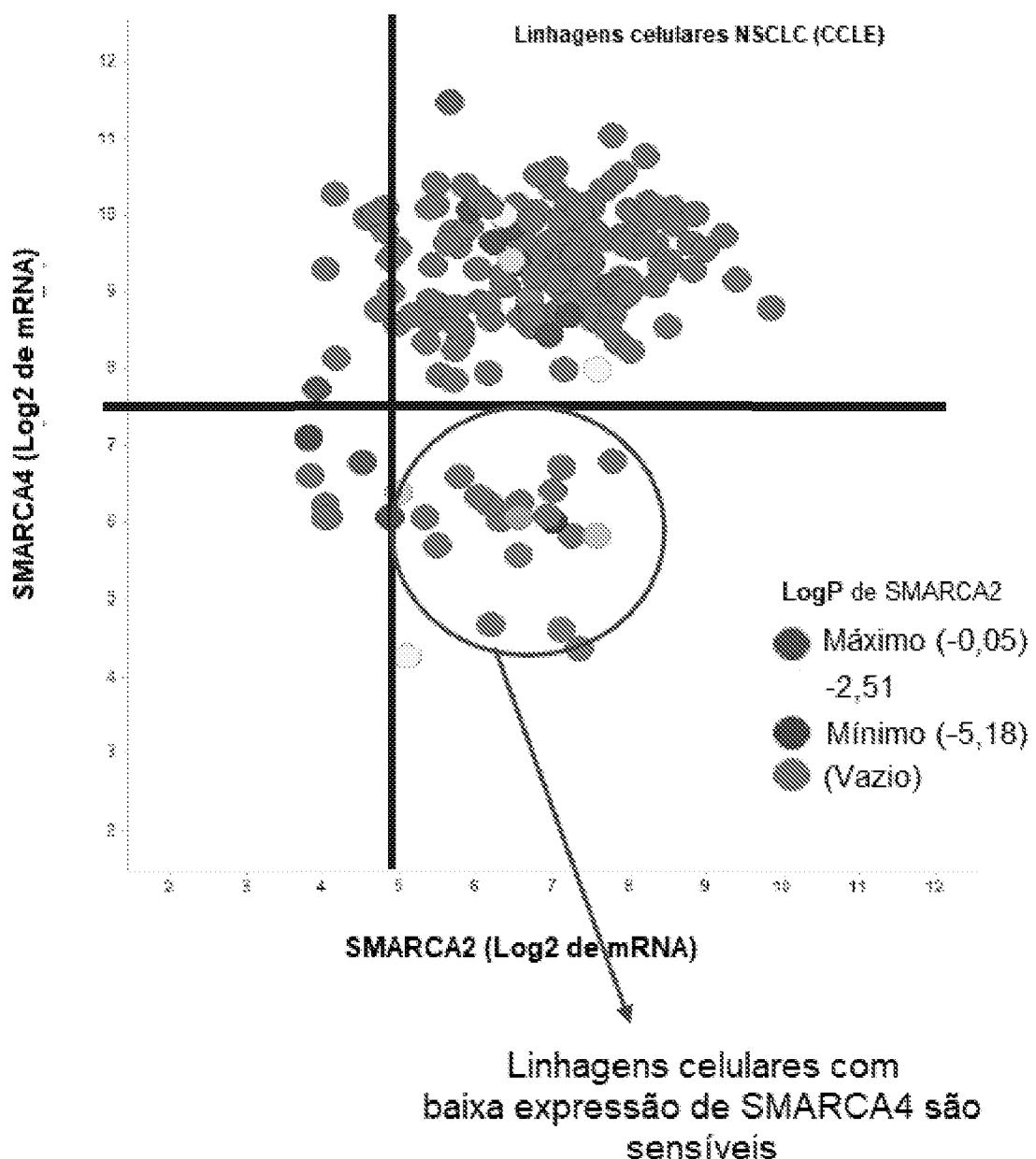
FIGURA 2

FIGURA 3

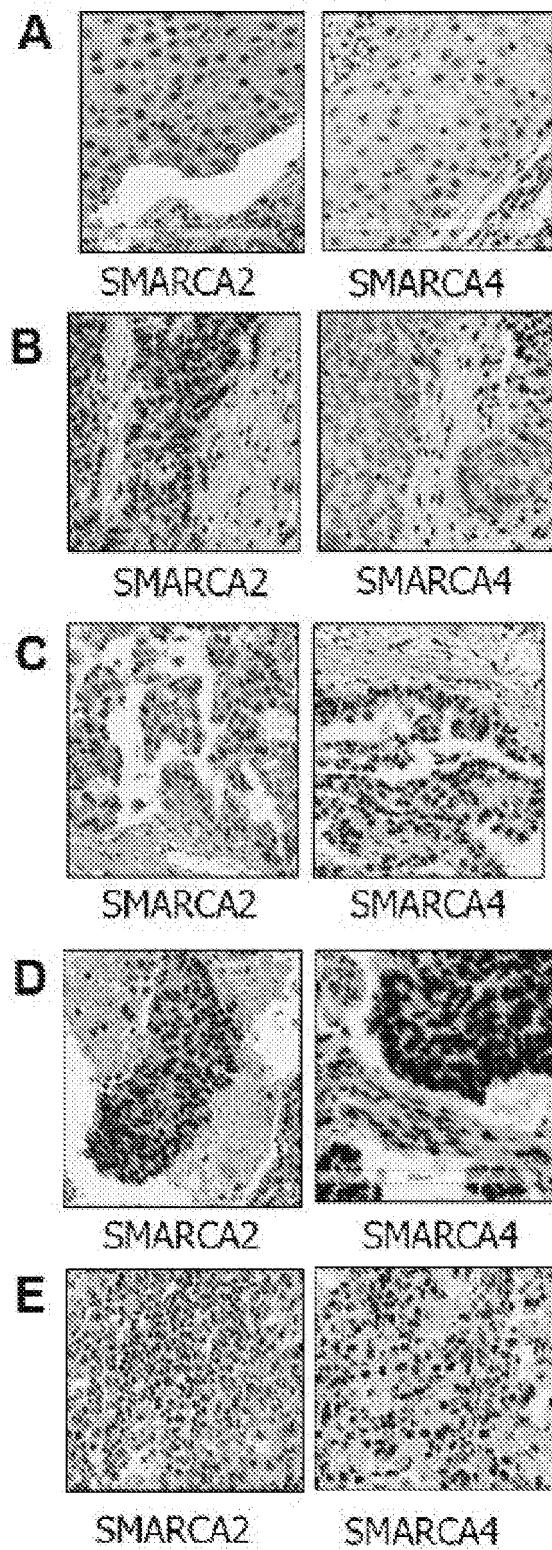


FIGURA 4

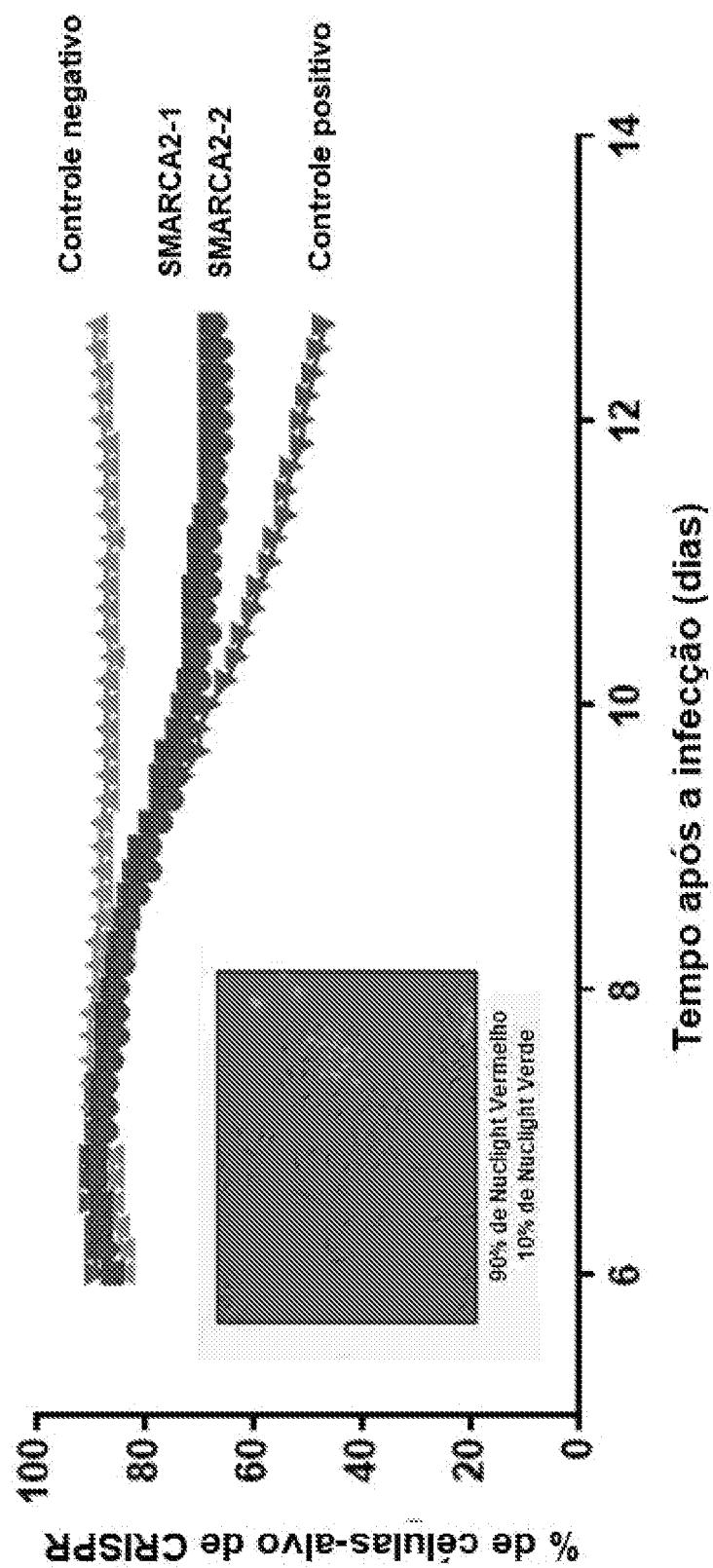


FIGURA 5

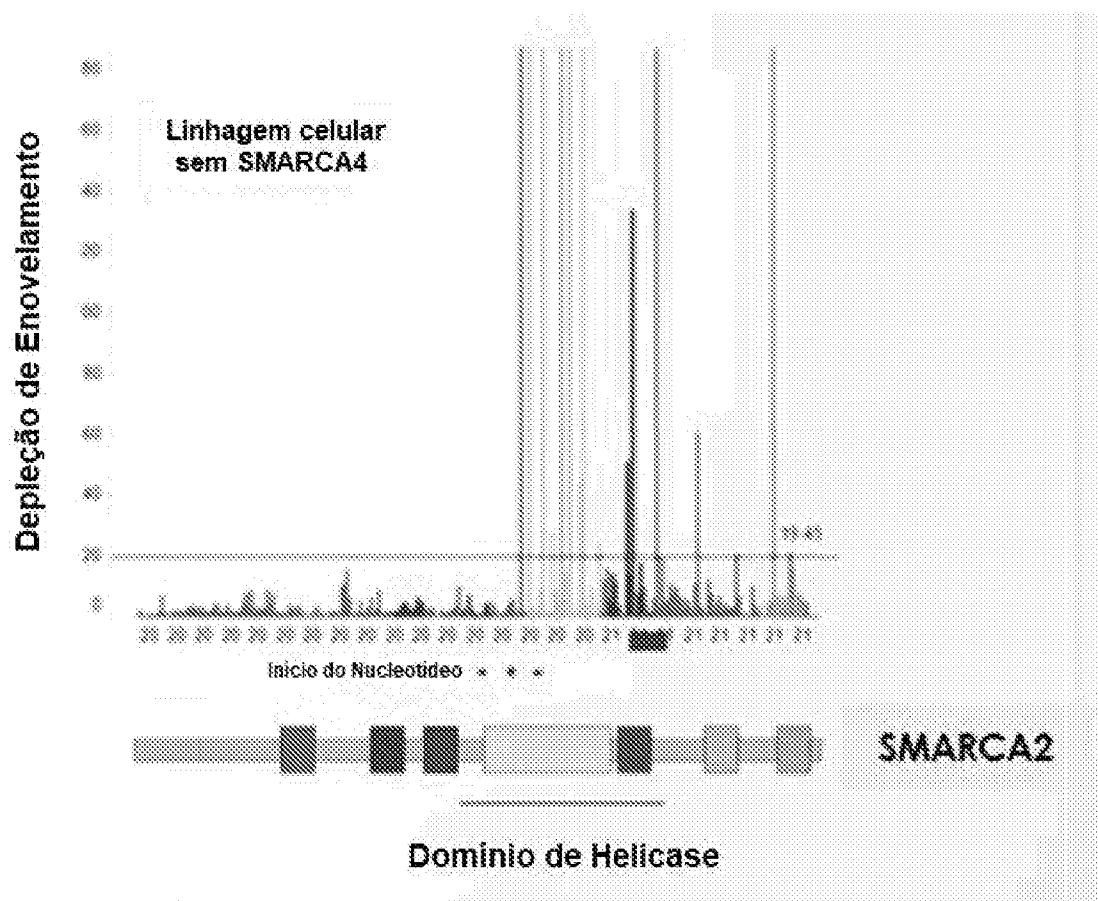


FIGURA 6

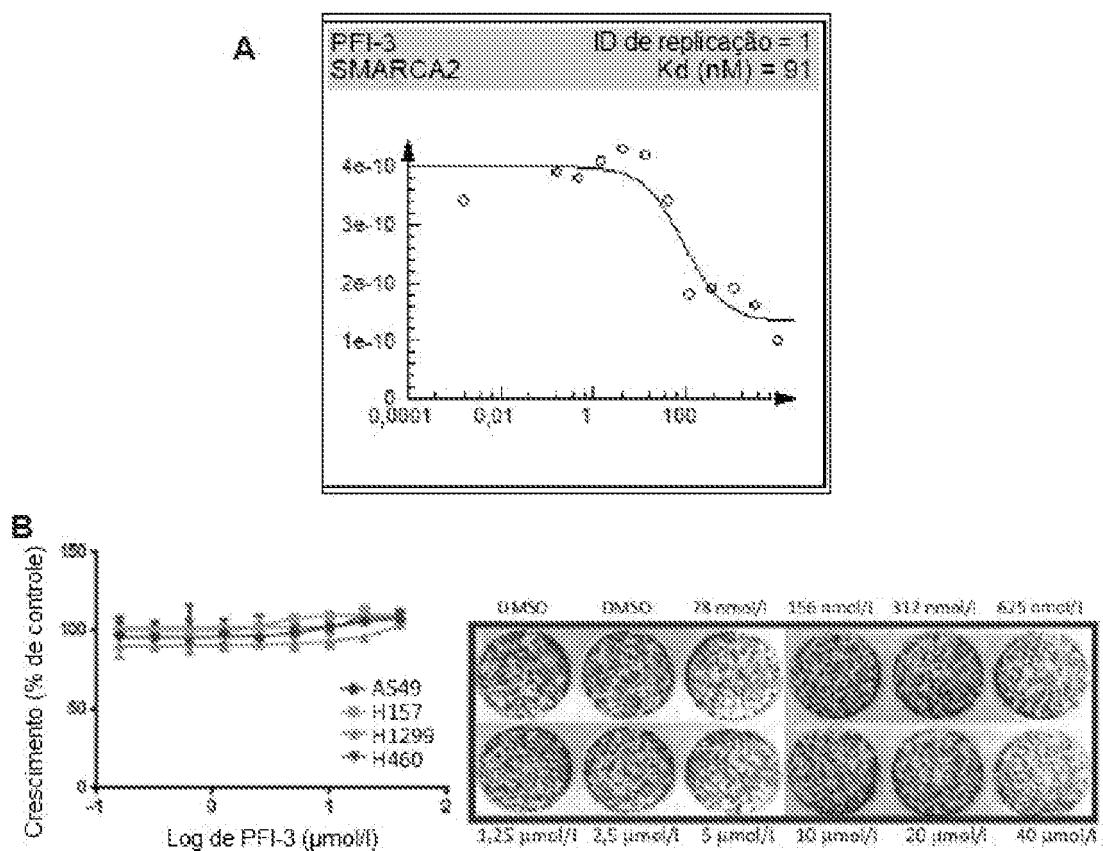


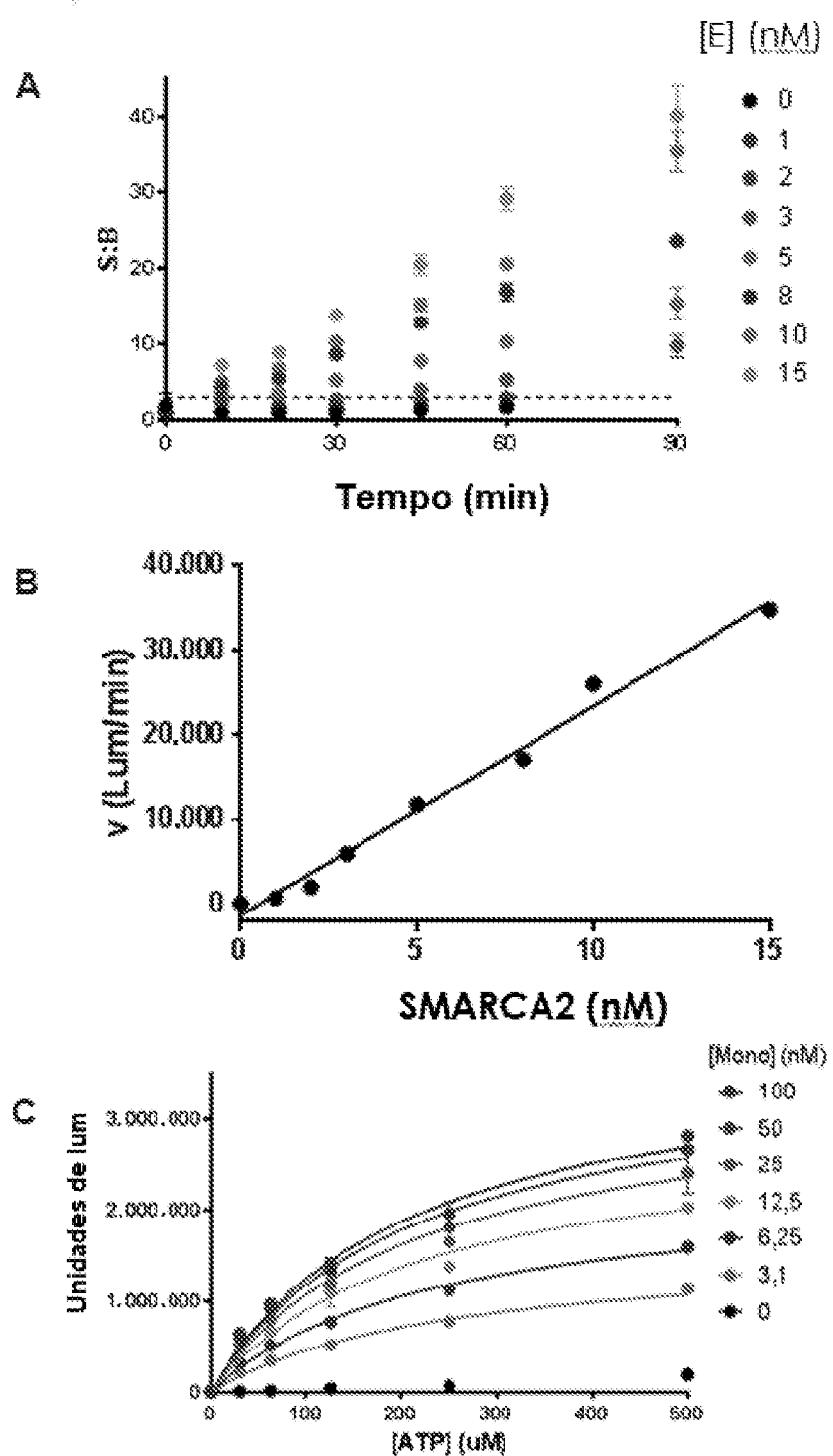
FIGURA 7

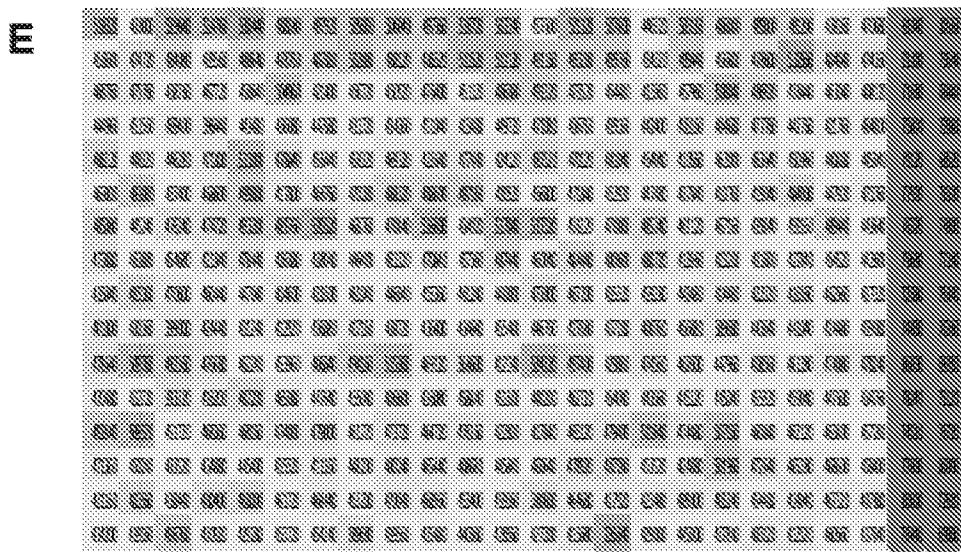
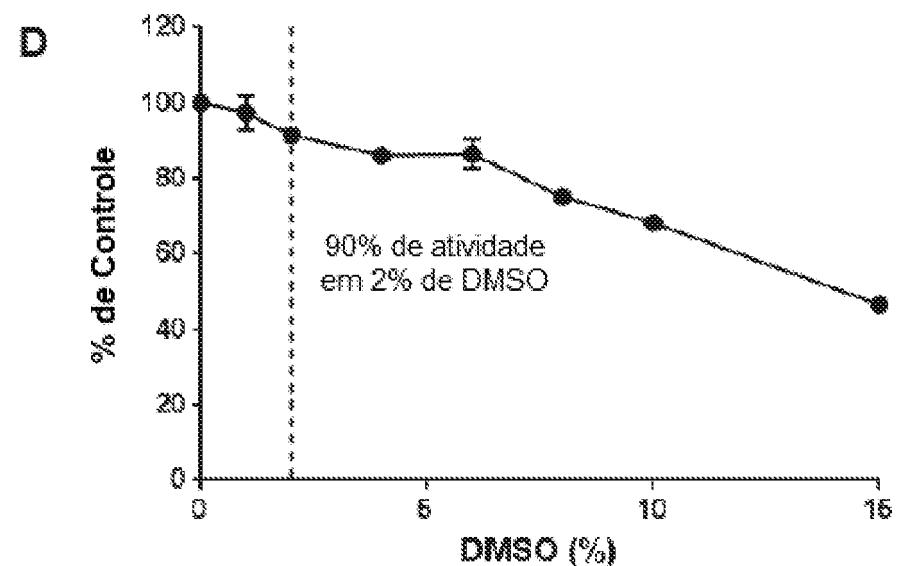
FIGURA 7 - CONTINUAÇÃO

FIGURA 7 - CONTINUAÇÃO

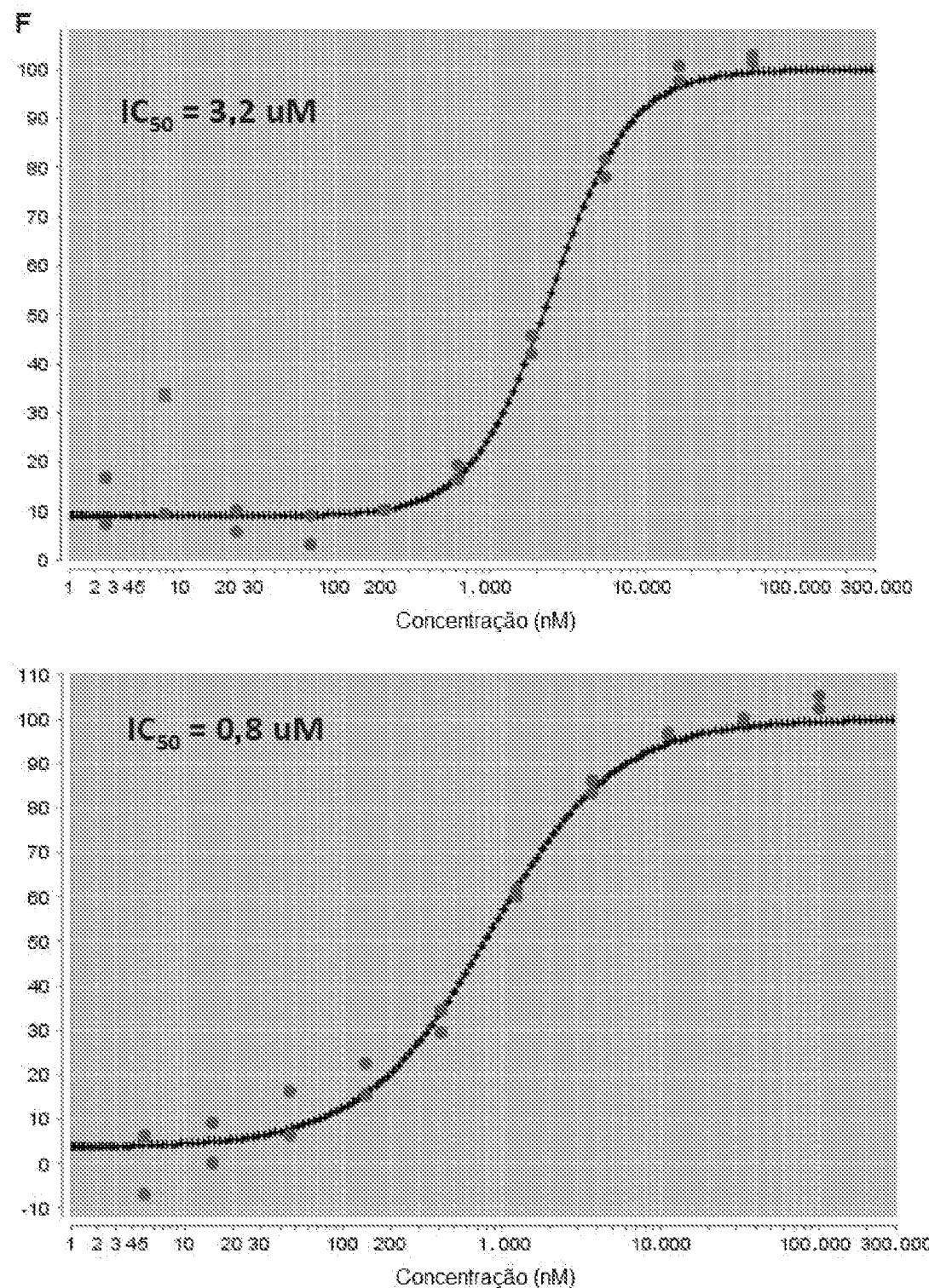


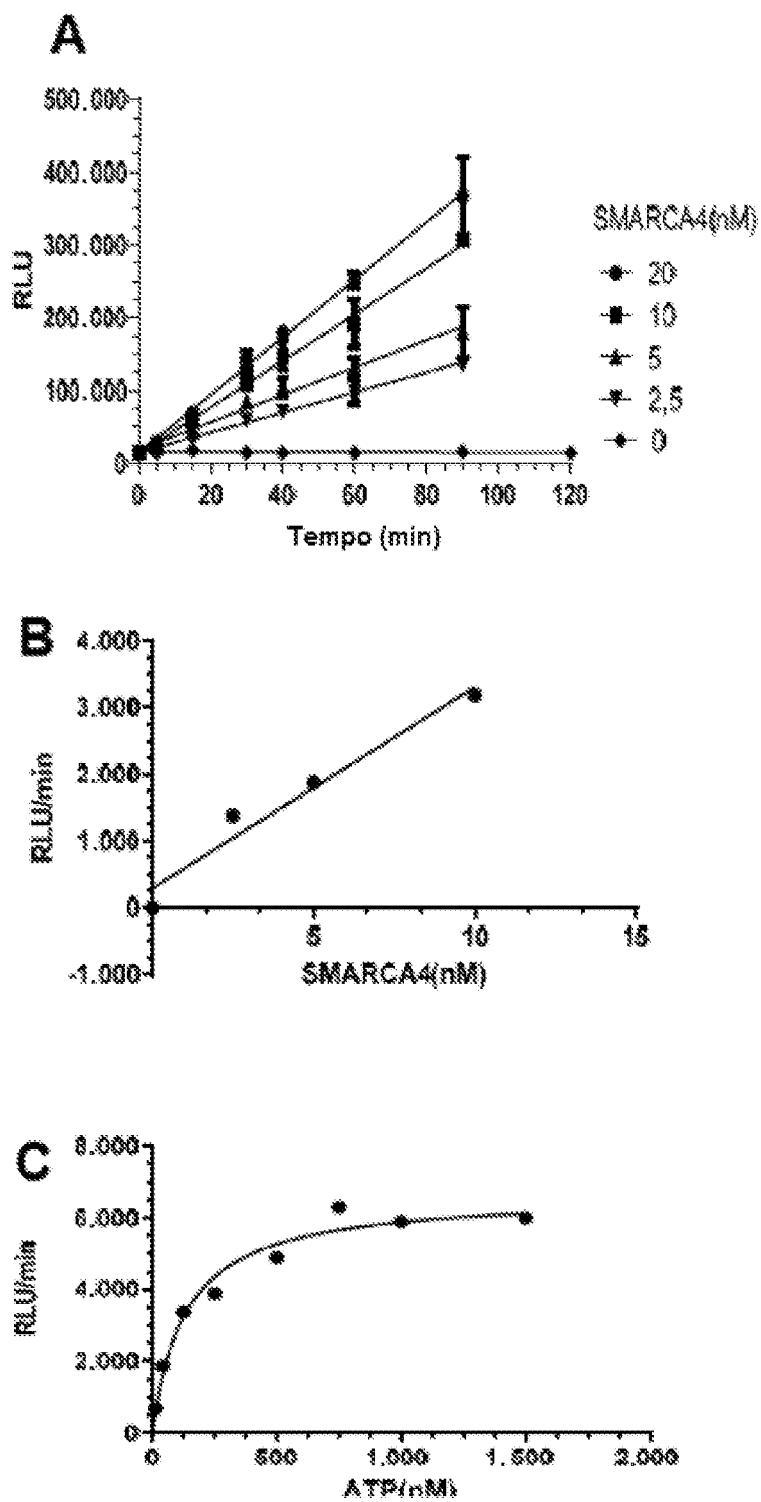
FIGURA 8

FIGURA 8 - CONTINUAÇÃO

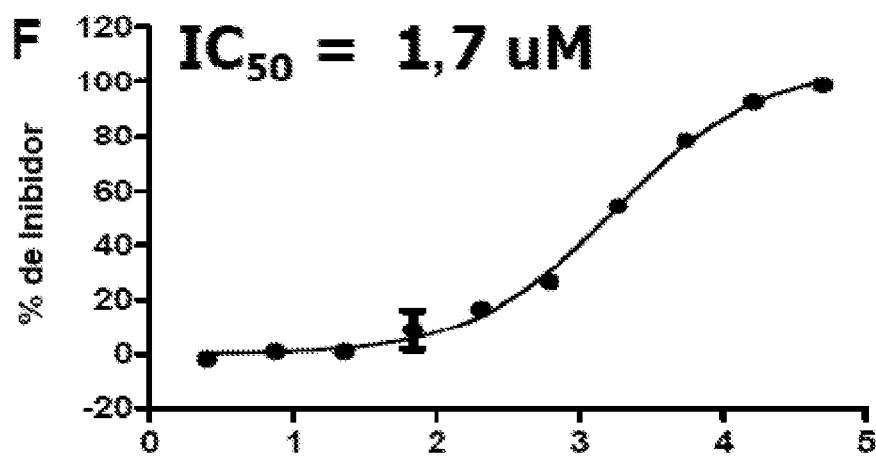
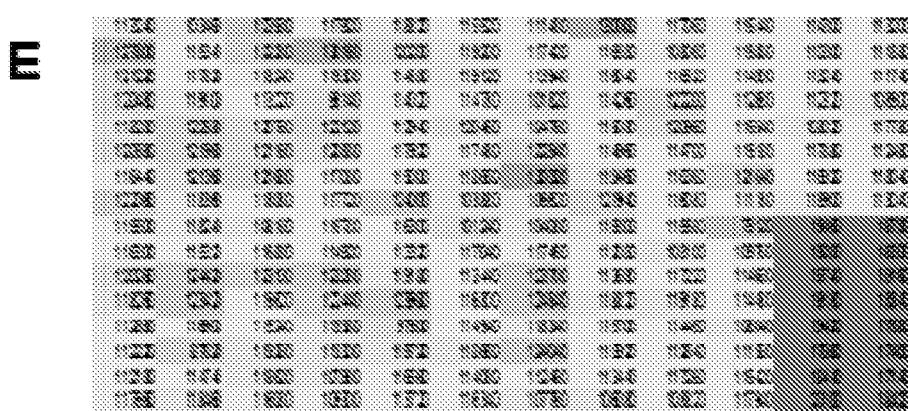
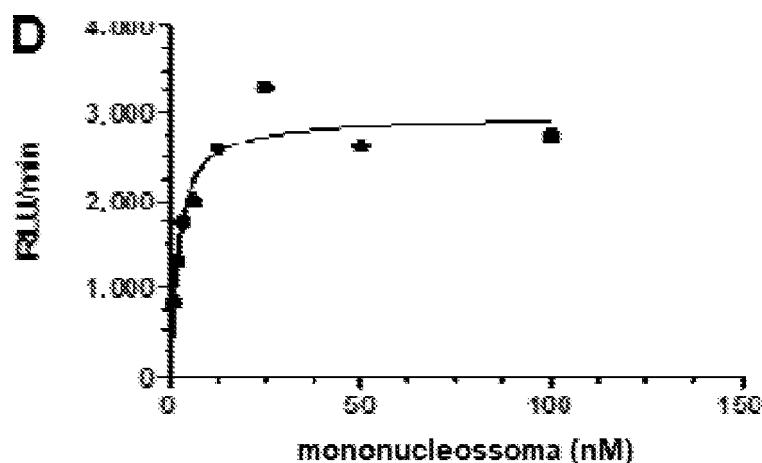


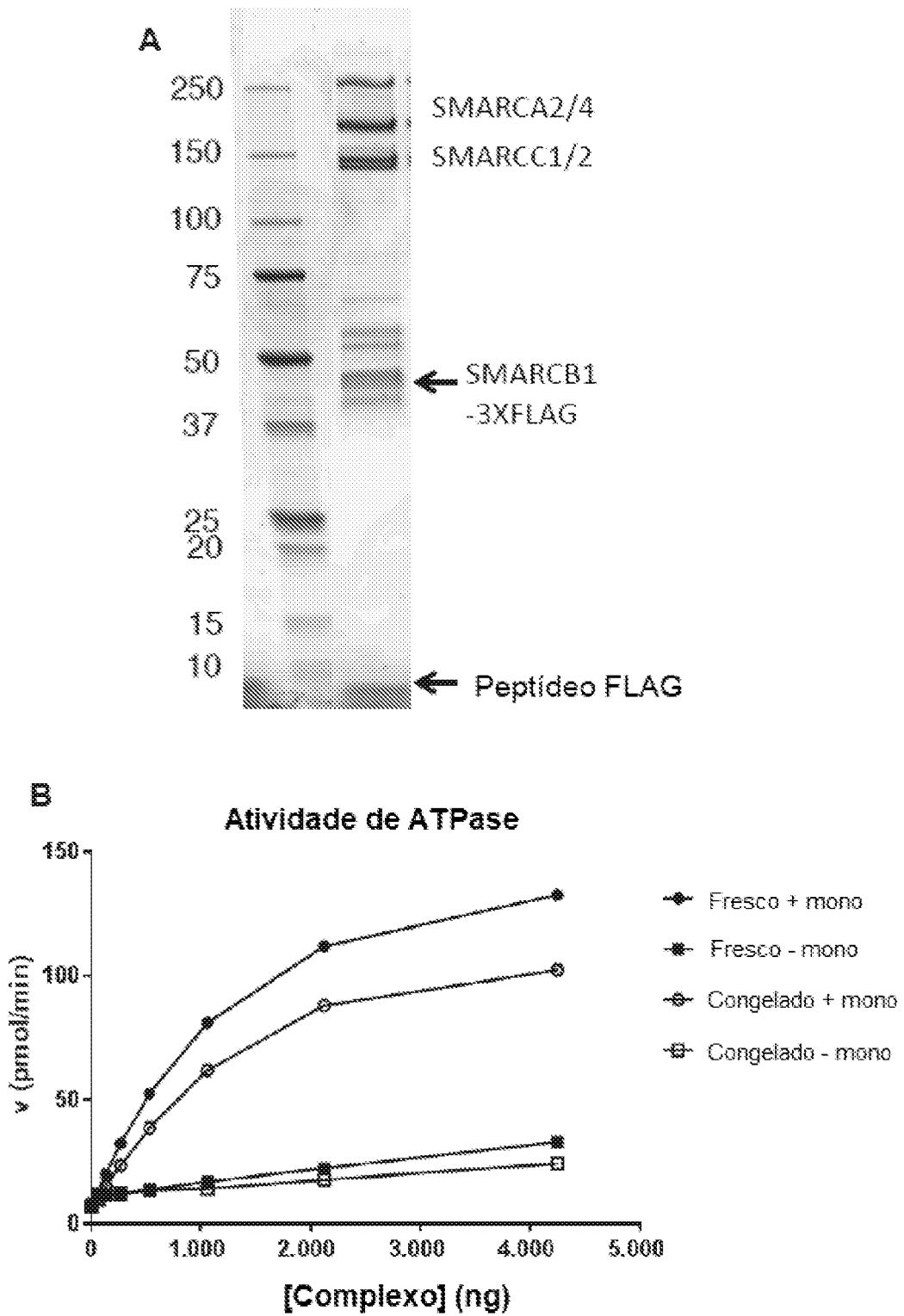
FIGURA 9

FIGURA 10

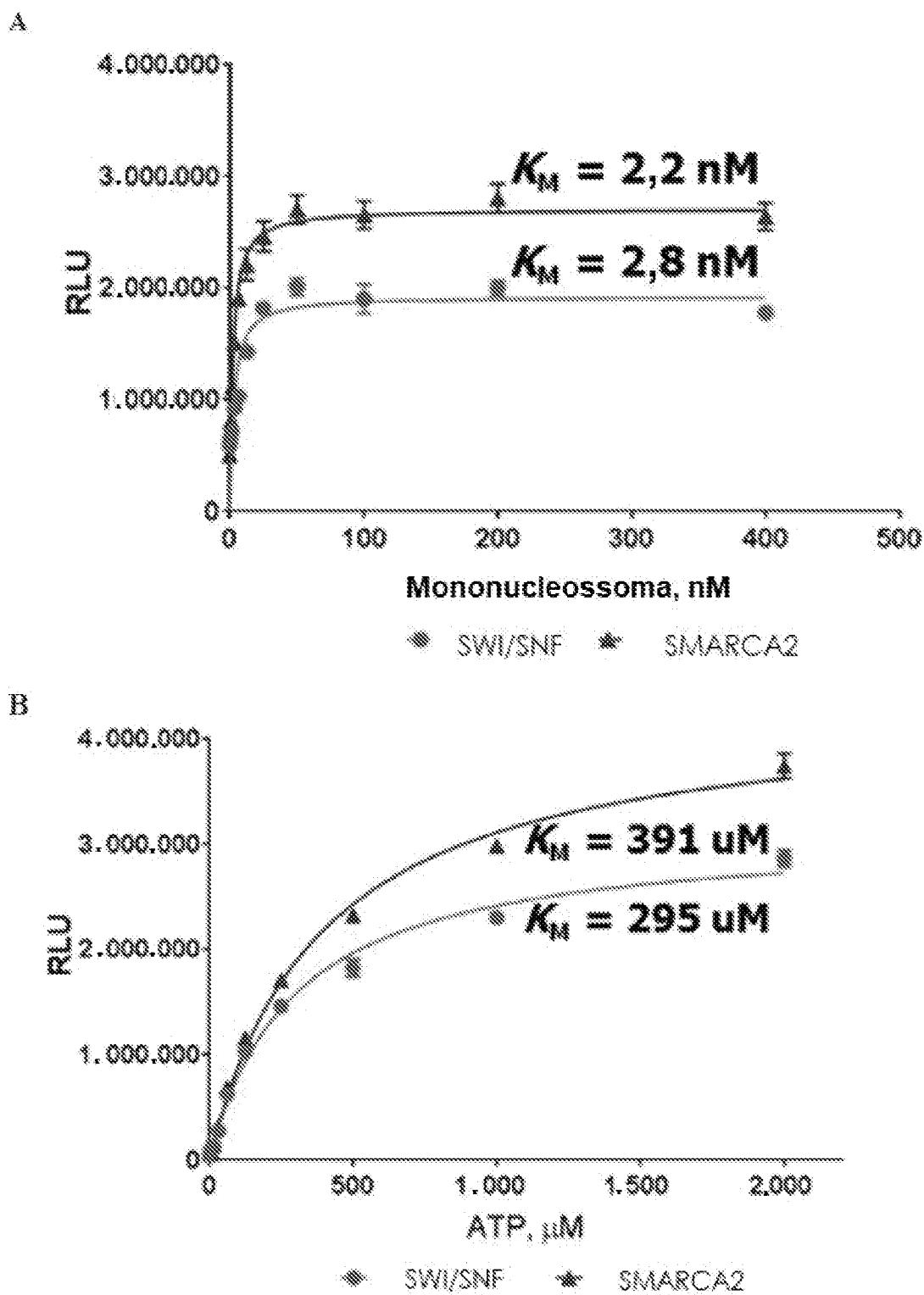
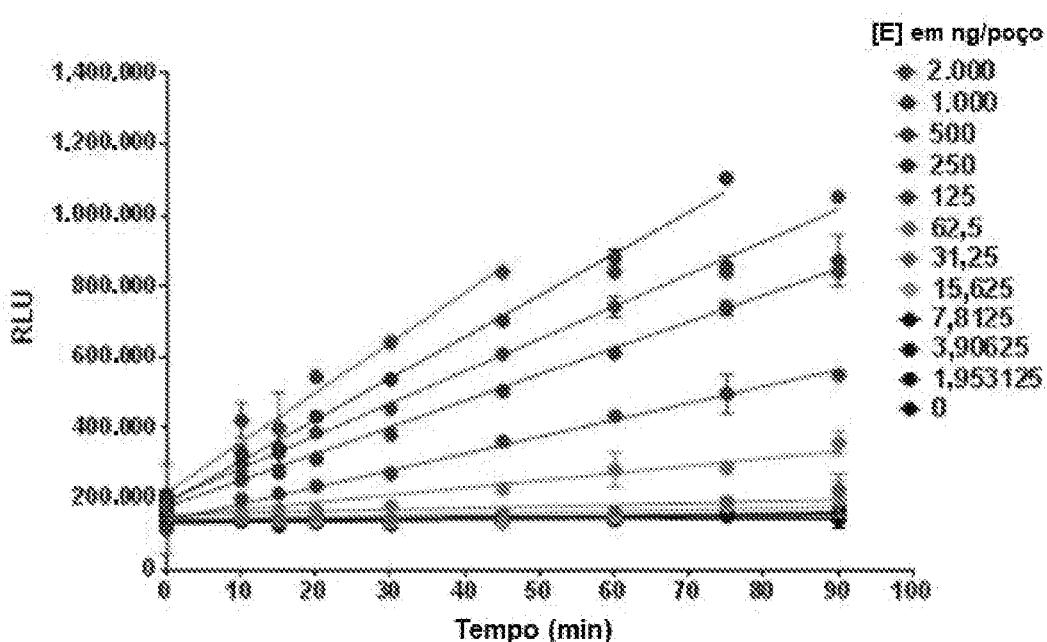


FIGURA 10 - CONTINUAÇÃO

C



D

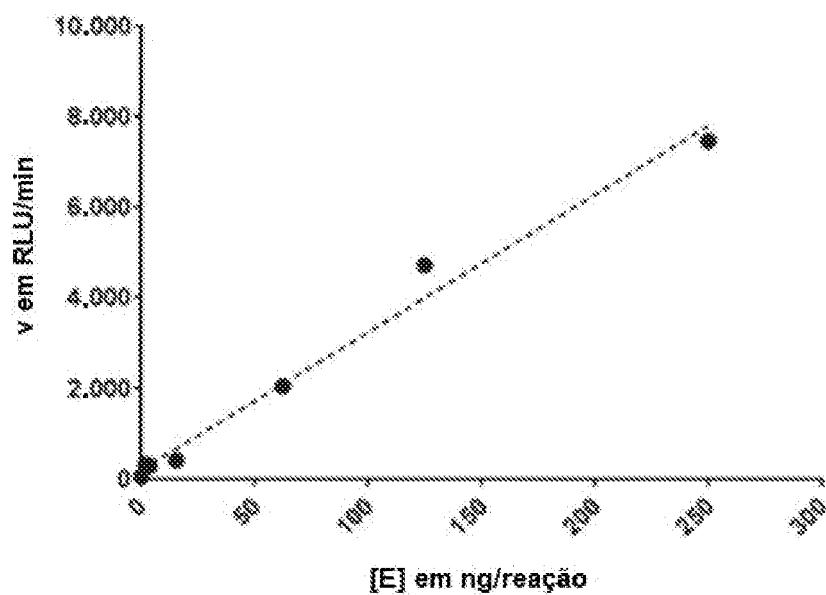
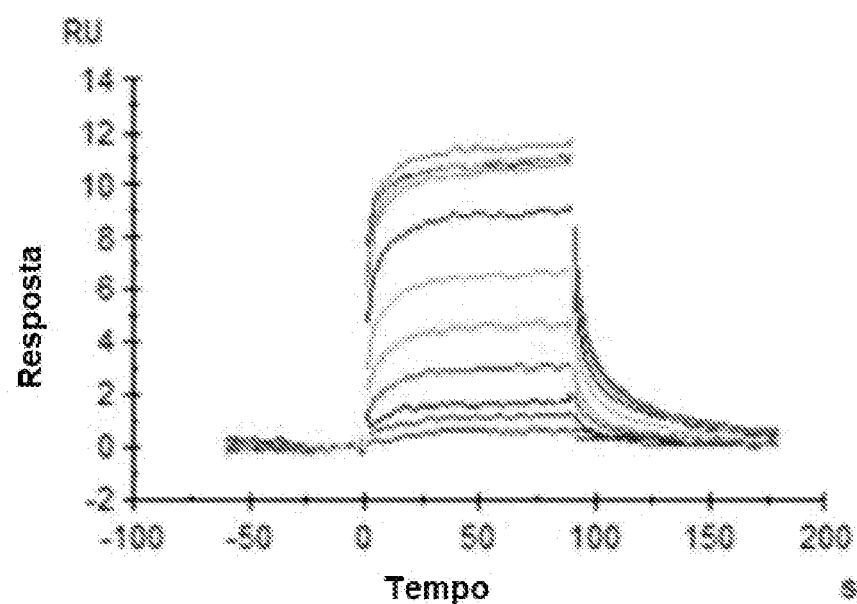


FIGURA 11

A



B

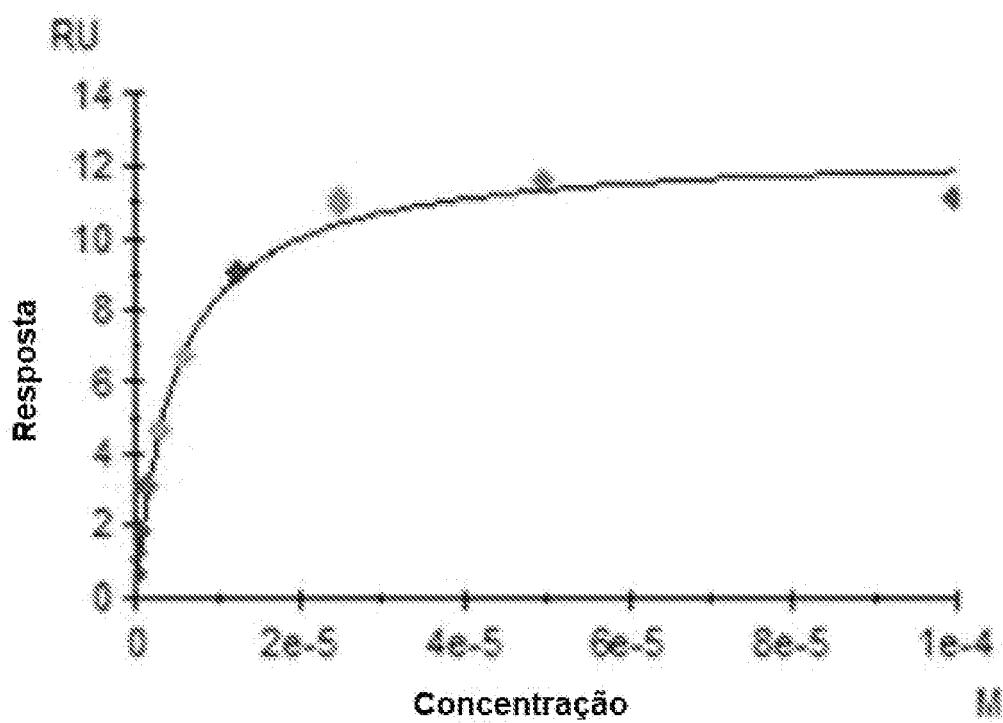


FIGURA 11 - CONTINUAÇÃO

C

Atividade de ATPase de SMARCA2

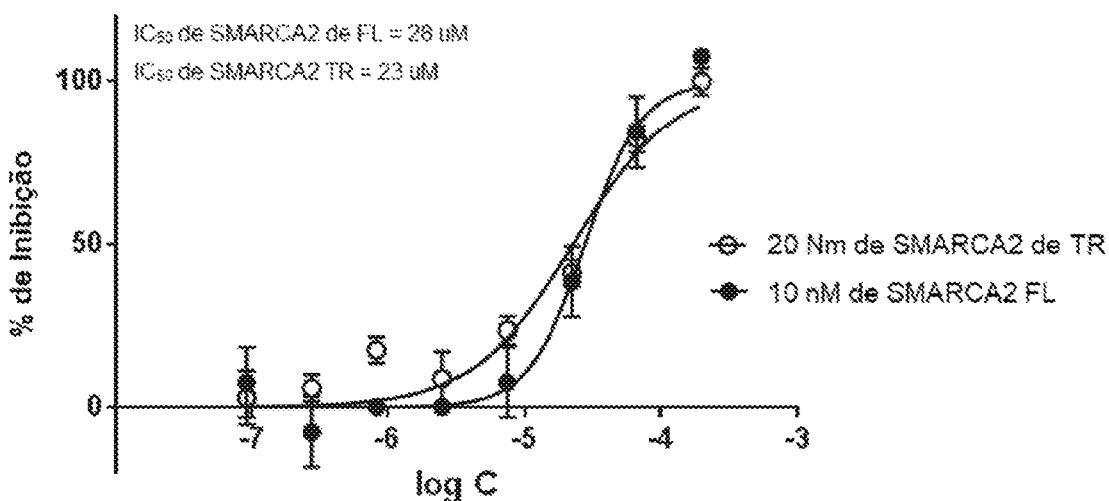
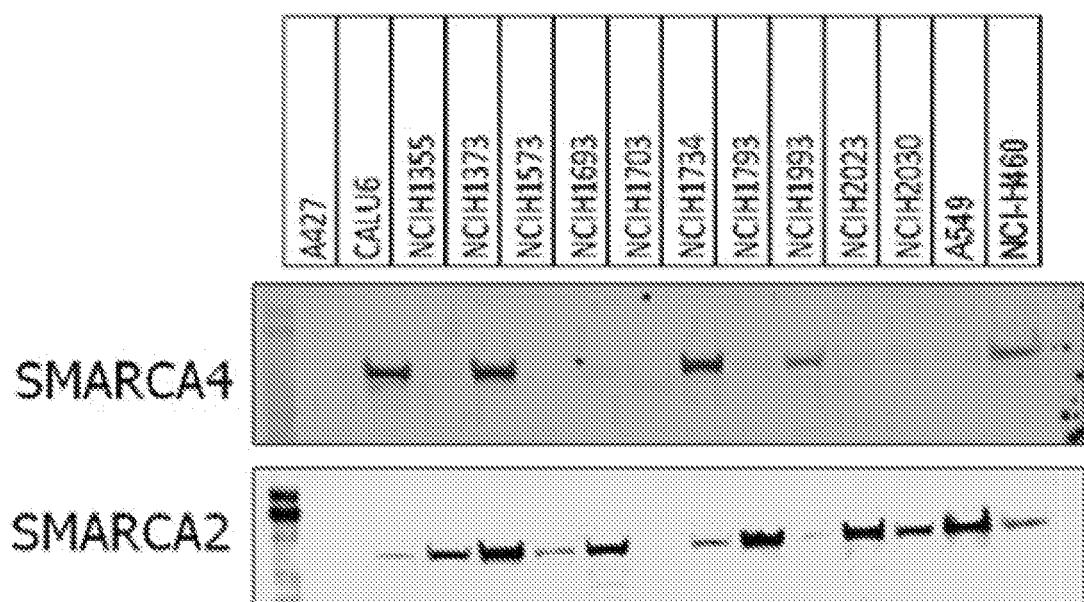


FIGURA 12



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.