(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108699046 A
(43)申请公布日 2018.10.23

(21)申请号 201680070432.7

(22)申请日 2016.10.05

(30)优先权数据
62/238,074 2015.10.06 US
62/299,312 2016.02.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.31

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/055554 2016.10.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/062495 EN 2017.04.13

(71)申请人 EPIZYME股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
申请人 科罗拉多大学董事会法人团体

(72)发明人 海克·凯尔哈克
奈杰尔·J·沃特斯
拉杰夫·韦伯哈克

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
代理人 康艳青 姚开丽

(51)Int.Cl.
C07D 405/14(2006.01)
C07D 211/86(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)

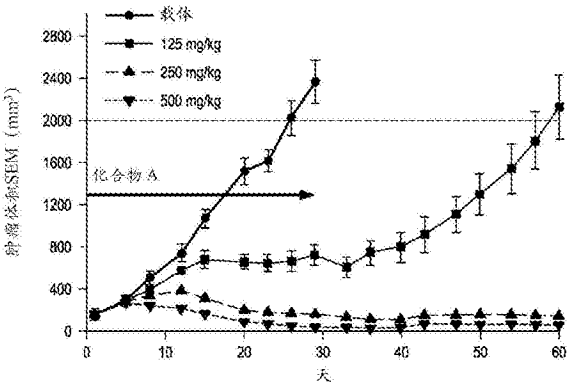
权利要求书4页 说明书44页 附图48页

(54)发明名称

用EZH2抑制剂治疗成神经管细胞瘤的方法

(57)摘要

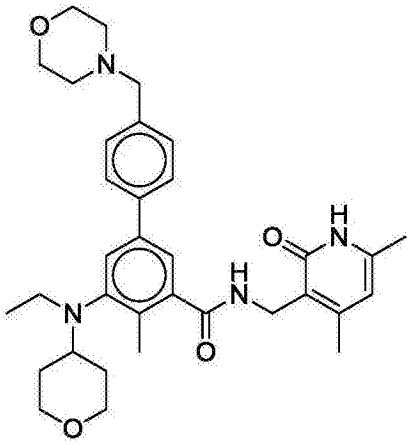
本披露提供一种在有需要的受试者中治疗成神经管细胞瘤的方法，该方法包括向该受试者给予治疗有效量的zeste增强子同源物2(EZH2)抑制剂。在此方法的优选实施例中，该受试者是儿科受试者，并且该EZH2抑制剂是Tazemetostat。



CN 108699046 A

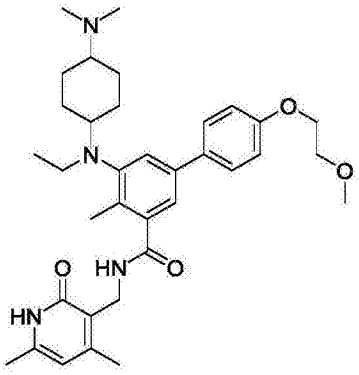
1.一种在有需要的受试者中治疗成神经管细胞瘤的方法，该方法包括向该受试者给予治疗有效量的zeste增强子同源物2(EZH2)抑制剂。

2.如权利要求1所述的方法，其中该EZH2抑制剂包含

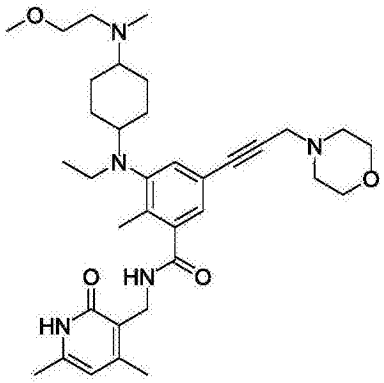


(tazemetostat)、或其药学上可接受的盐。

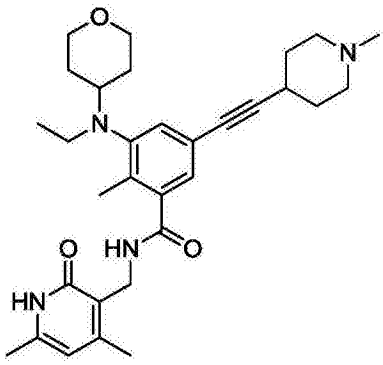
3.如权利要求1所述的方法，其中该EZH2抑制剂包含



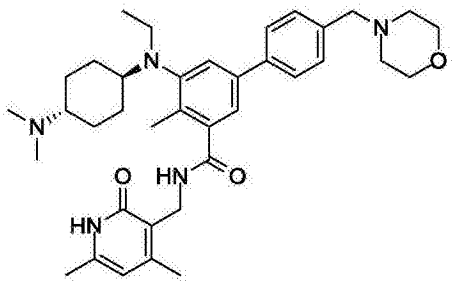
（A'）、



（B）、



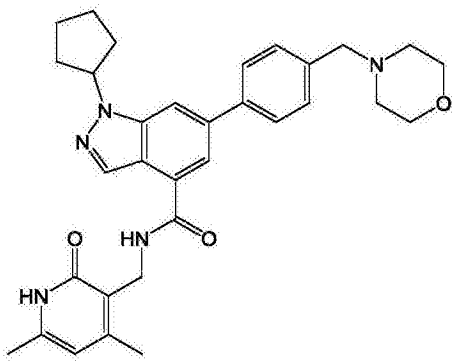
（C）、



（D）、

其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

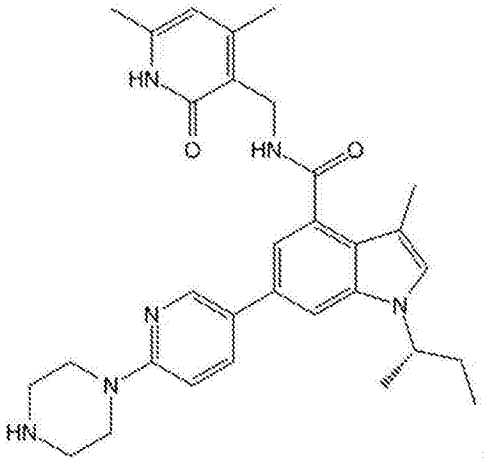
4.如权利要求1所述的方法，其中该EZH2抑制剂包含



或其药学上可接受的盐。

（E）

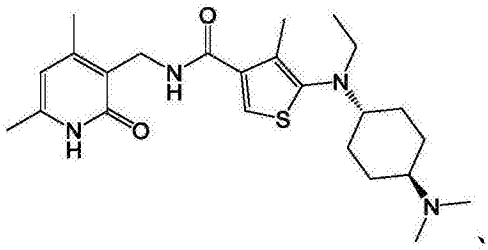
5.如权利要求1所述的方法，其中该EZH2抑制剂包含



、

其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

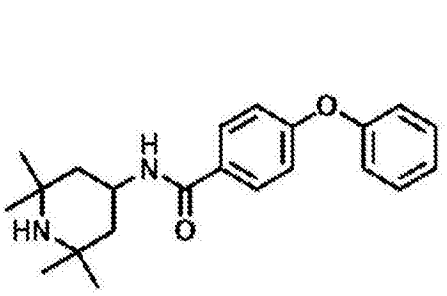
6.如权利要求1所述的方法，其中该EZH2抑制剂包含



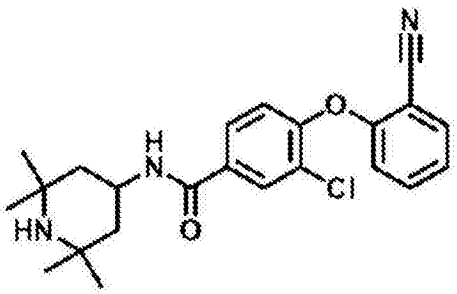
、

其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

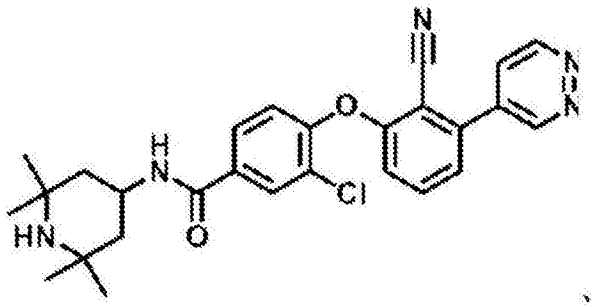
7.如权利要求1所述的方法，其中该EZH2抑制剂包含



、



、



其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

8.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂是口服给予的。

9.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂被配制为口服片剂。

10.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂以10mg/kg/天与1600mg/kg/天之间的剂量给予。

11.如权利要求10所述的方法，其中该EZH2抑制剂以约100mg、200mg、400mg、800mg、或1600mg的剂量给予。

12.如权利要求11所述的方法，其中该EZH2抑制剂以约800mg的剂量给予。

13.如权利要求1-8中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂被配制为口服混悬剂。

14.如权利要求1-8中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂被配制用于给予至脑脊髓液(CSF)。

15.如权利要求14所述的方法，其中该EZH2抑制剂通过脊柱内、颅内、鞘内或鼻内途径给予至脑脊髓液。

16.如权利要求13-15中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂以230mg/m^2与600mg/m^2之间、包括端值在内的剂量每天两次(BID)给予。

17.如权利要求16所述的方法，其中该EZH2抑制剂以230mg/m^2与305mg/m^2之间、包括端值在内的剂量每天两次(BID)给予。

18.如权利要求13-15中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂以240mg/m^2的剂量每天两次(BID)给予。

19.如权利要求13-15中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂以300mg/m^2的剂量每天两次(BID)给予。

20.如权利要求13-15中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂在向成人受试者每天两次给予1600mg后以稳态时(ACUss)曲线下面积(AUC)的约60％的剂量给予。

21.如权利要求13或20所述的方法，其中该EZH2抑制剂以每天约600mg/m^2的剂量给予。

22.如权利要求13或20所述的方法，其中该EZH2抑制剂以每天至少600mg/m^2的剂量给予。

23.如权利要求13-15中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂在向成人受试者每天两次给予800mg后以稳态时(ACUss)曲线下面积(AUC)的约80％的剂量给予。

24.如权利要求13或23所述的方法，其中该EZH2抑制剂以约390mg/m^2的剂量每天两次(BID)给予。

25.如权利要求13或23所述的方法，其中该EZH2抑制剂以至少390mg/m^2的剂量每天两次(BID)给予。

26.如权利要求13-15中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂以300mg/m^2与600mg/m^2之间的剂量每天两次(BID)给予。

27.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该EZH2抑制剂每天两次(BID)给予。

28.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中该受试者是儿科受试者。

29.如权利要求28所述的方法，其中该受试者在6个月与21岁之间，包括端值在内。

30.如权利要求29所述的方法，其中该受试者在1岁与18岁之间，包括端值在内。

31.如权利要求28所述的方法，其中该受试者是10岁或更小。

32.如权利要求28所述的方法，其中该受试者是5岁或更小。

33.如前述权利要求中任一项所述的方法，其中治疗包括预防和/或抑制成神经管细胞瘤细胞的增殖。

34.一种在有需要的受试者中治疗成神经管细胞瘤的方法，该方法包括向该受试者给予治疗有效量的tazemetostat，

其中该治疗有效量是至少300mg/m^2每天两次(BID)，并且

其中该受试者在6个月与21岁之间，包括端值在内。

用EZH2抑制剂治疗成神经管细胞瘤的方法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2015年10月6日提交的美国临时申请号62/238,074和2016年2月24日提交的美国临时申请号62/299,312的优先权权益，将其各自的内容通过引用以其全文结合在此。

技术领域

[0003] 本披露涉及小分子疗法、癌症、和治疗罕见癌症类型的方法的领域。

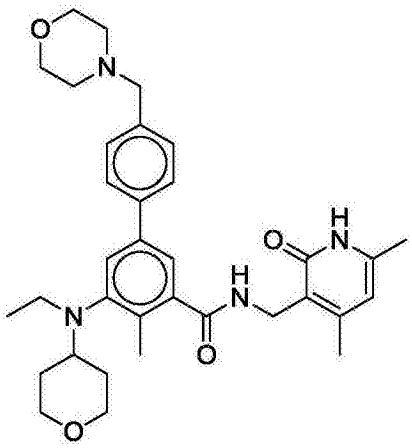
背景技术

[0004] 对于有效治疗由导致EZH2依赖性肿瘤发生的SWI/SNF染色质重塑复合物亚基的遗传改变或功能损失所引起的某些癌症，存在长期仍未满足的需要。

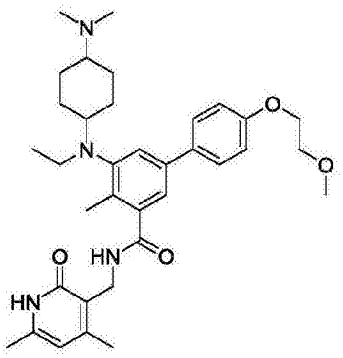
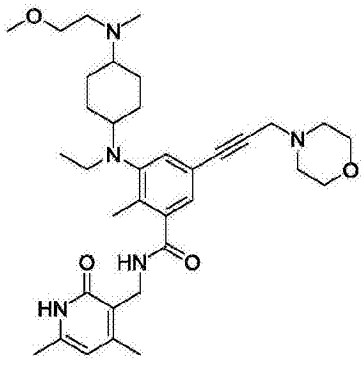
发明内容

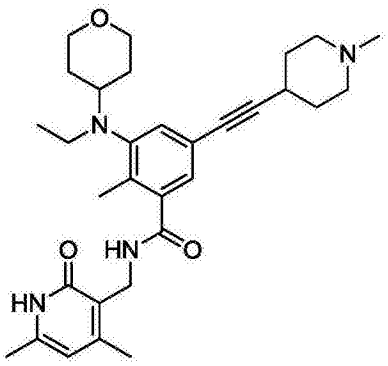
[0005] 本披露提供一种在有需要的受试者中治疗成神经管细胞瘤的方法，该方法包括向该受试者给予治疗有效量的zeste增强子同源物2(EZH2)抑制剂。本披露治疗成神经管细胞瘤的方法可包括预防和/或抑制成神经管细胞瘤细胞的增殖。

[0006] 在本披露方法的某些实施例中，EZH2抑制剂包含

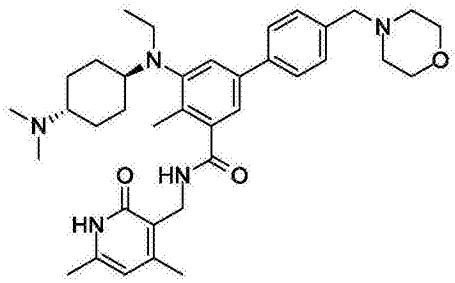
[0007]  (化合物A或tazemetostat)、或其药学上可接受的盐。

[0008] 在本披露方法的某些实施例中，EZH2抑制剂包含

[0009]  (A')、  (B)、

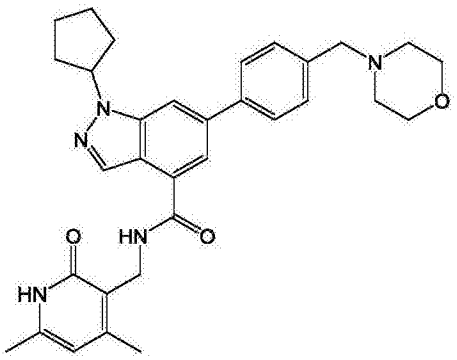


（C）、



（D）、其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

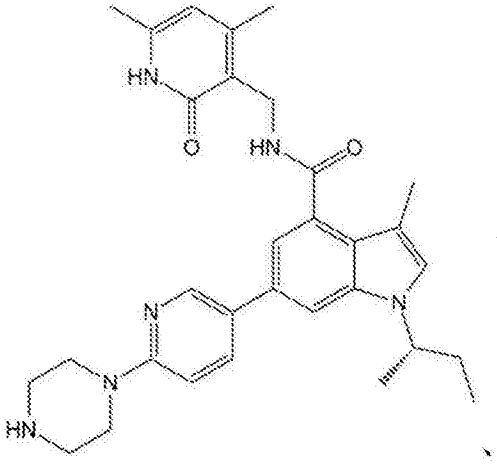
[0010] 在本披露方法的某些实施例中，EZH2抑制剂包含

[0011] 

或其药学上可接受的盐。

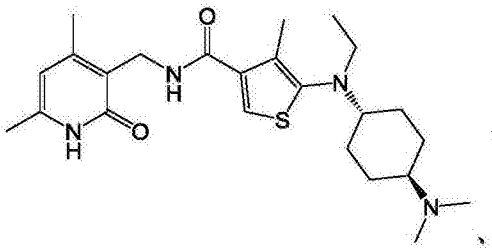
（E）

[0012] 在本披露方法的某些实施例中，EZH2抑制剂包含

[0013] 

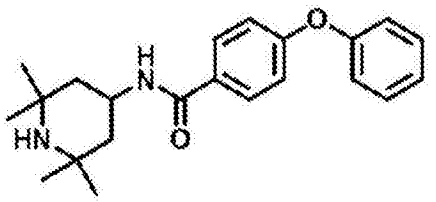
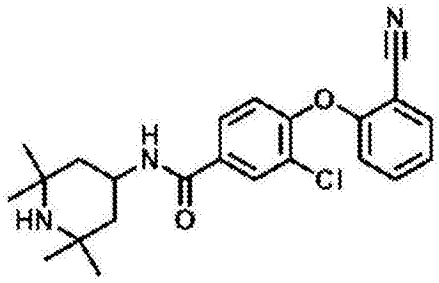
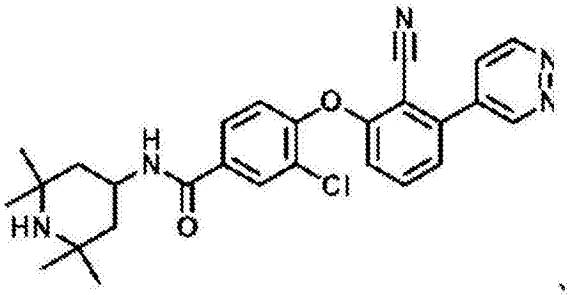
其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0014] 在本披露方法的某些实施例中，EZH2抑制剂包含

[0015] 

其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0016] 在本披露方法的某些实施例中，EZH2抑制剂包含

[0017]  、  、  、其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0018] 本披露的EZH2抑制剂可口服给予。例如，EZH2抑制剂可被配制为口服片剂或混悬剂。

[0019] 可将本披露的EZH2抑制剂配制成通过任何途径给予至脑脊髓液(CSF)。给予至CSF的示例性途径包括但不限于脊柱内、颅内、鞘内或鼻内途径。

[0020] 在本披露方法的某些实施例(包括但不限于其中EZH2抑制剂被配制为口服片剂的那些实施例)中，本披露的EZH2抑制剂可以10mg/kg/天与1600mg/kg/天之间的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可以约100、200、400、800、或1600mg的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可以约800mg的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可每天一次或两次(BID)给药。例如，本披露的EZH2抑制剂可以10mg/kg/天与1600mg/kg/天之间的剂量BID给药。本披露的EZH2抑制剂可以800mg的剂量BID给药。

[0021] 在本披露方法的某些实施例(包括但不限于其中EZH2抑制剂被配制为口服混悬剂和/或经配制以通过任何途径给予至CSF的那些实施例)中，本披露的EZH2抑制剂可以EZH2抑制剂的稳态血浆和/或CSF浓度(AUC_{SS})曲线下面积(AUC)值之间的50％、60％、70％、80％、90％、或任何百分比的剂量给药，其中AUC_{SS}在将EZH2抑制剂以10mg/kg/天与1600mg/kg/天之间的剂量BID给予成年受试者后确定。

[0022] 在本披露方法的某些实施例(包括但不限于其中EZH2抑制剂被配制为口服混悬剂和/或经配制以通过任何途径给予至CSF的那些实施例)中，本披露的EZH2抑制剂可以230mg/m^2与600mg/m^2之间(包括端值在内)的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可以300mg/m^2与600mg/m^2之间的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可以230mg/m^2与305mg/m^2之间(包括端值在内)的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可以240mg/m^2的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可以300mg/m^2的剂量给药。本披露的EZH2抑制剂可每天一次或两次(BID)给药。例如，本披露的EZH2抑制剂可以230mg/m^2与600mg/m^2之间(包括端值在内)的剂量BID给药。

[0023] 例如，本披露的EZH2抑制剂可在向成人受试者每天两次给药1600mg后以稳态时(ACU_{SS})曲线下面积(AUC)的约60％的剂量给药。因此，在向成人受试者每天两次给药1600mg后以稳态时(ACU_{SS})曲线下面积(AUC)的约60％的剂量给药的本披露EZH2抑制剂以每天约

600mg/m^2或每天至少600mg/m^2的剂量给药。在此实例的某些方面，用EZH2抑制剂治疗的受试者是儿科受试者。

[0024] 例如，本披露的EZH2抑制剂可在向成人受试者每天两次给药800mg后以稳态时(ACU_{SS})曲线下面积(AUC)的约80％的剂量给药。因此，在向成人受试者每天两次给药800mg后以稳态时(ACU_{SS})曲线下面积(AUC)的约80％的剂量给药的本披露EZH2抑制剂以每天约390mg/m^2或每天至少390mg/m^2的剂量给药。在此实例的某些方面，用EZH2抑制剂治疗的受试者是儿科受试者。

[0025] 本披露的受试者可以是儿科受试者。例如，本披露的儿科受试者可在6个月与21岁之间，包括端值在内。本披露的儿科受试者可在1岁与18岁之间，包括端值在内。本披露的儿科受试者可以是10岁或更小。本披露的儿科受试者可以是5岁或更小。本披露的儿科受试者可在6个月与1岁之间，包括端值在内。

[0026] 本披露提供了一种在有需要的受试者中治疗成神经管细胞瘤的方法，该方法包括向受试者给予治疗有效量的tazemetostat，其中治疗有效量是至少300mg/m^2每天两次(BID)，并且其中受试者在6个月与21岁之间，包括端值在内。

附图说明

[0027] 图1A和1B是具有野生型(RD和SJCRH30)和突变体SNF5的细胞系的一系列蛋白质印迹分析。

[0028] 图2A-2E是确立SNF5突变细胞系A204(C)、G401(D)和G402(E)与野生型细胞系RD(A)和SJCRH30(B)相比选择性响应于EZH2化合物(化合物D)的一系列图。

[0029] 图3A-3D是示出G401SNF突变细胞系与野生型细胞RD相比在软琼脂中7天后响应于化合物D的一系列条形图。A示出细胞系RD(5,000个细胞/孔)。B示出G401细胞(5,000个细胞/孔)。C示出2D生长中的G401细胞。D示出G401细胞(10,000个细胞/孔)。

[0030] 图4A-4D是示出G401SNF5突变细胞系在体外对化合物A敏感的四个图。用指定浓度的化合物A预处理野生型细胞系SJCRH30(A)和RD(C)以及SNF5突变细胞系G401(B)和A204(D)7天，并且在第0天重新接种。通过CellTiter-Glo®发光细胞活力分析确定细胞活力。

[0031] 图5A-5E是示出用化合物A治疗的G401异种移植物(恶性横纹肌样瘤模型)中的耐久消退的一系列图。(A)以指定剂量由化合物A诱导的肿瘤消退。(B)以指定剂量由每日两次给予化合物A诱导的肿瘤消退。数据表示平均值±SEM(n＝8)。第28天停止化合物给药。(C)第21天从小鼠平行群组中收集的G401异种移植肿瘤组织中的EZH2靶抑制。每个点示出H3K27Me3与总H3的比率。水平线表示组平均值。BLLQ＝低于量化的下限。(D、E)来自载体(vehicle)处理(D)和化合物A处理(E)(以125mg/kg)的小鼠的肿瘤样品的肿瘤组蛋白甲基化的免疫组织化学染色。

[0032] 图6是示出在SCLC细胞系中识别的ATRX突变的位置的图。

[0033] 图7A是示出用化合物D体外治疗LNCAP前列腺癌细胞显示剂量依赖性细胞生长抑制的图。

[0034] 图7B是示出化合物D在第11天和第14天对于WSU-DLCL2和LNCAP细胞的IC50值的图。

[0035] 图8A-8C是确立ATRX突变SCLC系NCI-H446(A)、SW1271(B)和NCI-H841(C)响应于化

合物D的三个图。

[0036] 图9A-9C是示出SCLC系NCI-H841在用载体(A)或浓度为4.1E-02uM(B)或3.3uM(C)的化合物D治疗后改变形态的三个显微镜图像。

[0037] 图10A-10C是示出化合物A对细胞整体组蛋白甲基化和细胞活力的作用的一系列图。(A)化合物A(或tazemetostat)的化学结构。(B)G401和RD细胞中细胞H3K27Me3水平的浓度依赖性抑制。(C)由化合物A体外选择性抑制SMARCB1缺失的G401细胞的增殖(通过ATP含量测量)。在第7天以原始接种密度重新接种G401(图a和b)和RD细胞(图c和d)。每个点表示每个浓度的平均值(n=3)。

[0038] 图11A和11B是示出作用研究的生化机制的一系列图。化合物A的IC_{50}值随着SAM浓度的增加而增加(A)并且最小限度地受寡核体浓度增加的影响(B),这表明SAM竞争性和核小体非竞争性作用机制。

[0039] 图12A和12B是证明细胞系中SMARCB1和EZH2表达的验证以及化合物A对于抑制细胞组蛋白甲基化的特异性的一系列图。(A)通过用SMARCB1、EZH2和肌动蛋白特异性抗体(上样对照)的免疫印迹分析细胞裂解物。(B)G401和RD细胞中的细胞H3K27甲基化的选择性抑制。将细胞与化合物A温育4天,并且通过免疫印迹分析酸提取的组蛋白。

[0040] 图13A和13B是证明化合物A在SMARCB1缺失的MRT细胞中诱导G_1停滞和细胞凋亡的一系列条形图。在用载体或1μM化合物A温育至多14天期间,在RD(图A)或G401细胞(图B)中进行细胞周期分析(通过流式细胞术)并且测定细胞凋亡(通过TUNEL测定法)。从第7天开始观察到G_1停滞,并且从第11天开始诱导细胞凋亡。数据表示为平均值±SEM(n=2)。示出的DMSO对照值是每个时间点的平均值±SEM。将细胞分裂并且在第4天、第7天和第11天以原始接种密度重新接种。

[0041] 图14A-14C是示出化合物A诱导SMARCB1调节的基因表达和细胞形态的变化的一系列图。(A)相对于RD对照细胞,G401SMARCB1缺失的细胞中SMARCB1调节的基因的基础表达(通过qPCR测量,n=2)。(B)将G401和RD细胞与DMSO或1μM化合物A一起温育2、4和7天。通过qPCR(n=2)确定并且相对于每个时间点的DMSO对照来表达基因表达。图a-j分别对应于基因GLI1、PTCh1、DOCK4、CD133、PTPRK、BIN1、CDKN1A、CDKN2A、EZH2和MYC。(C)将G402细胞与DMSO(左图)或1μM化合物A(右图)温育14天。在第7天将细胞分裂并且重新铺板至原始接种密度。

[0042] 图15A-15D是显示用化合物A处理的带有G401异种移植物的小鼠的体重、肿瘤消退和血浆水平的系列图。(A)对于用化合物A在BID时间表上处理的动物,每周两次确定体重持续28天。数据表示为平均值±SEM(直到第21天n=16,从第22天到第60天n=8)。(B)以指定剂量由每日两次(BID)给予化合物A持续21天诱导的肿瘤消退(平均值±SEM,n=16)。*$p<0.05$,**$p<0.01$,重复测量ANOVA,Dunnett事后测试对比载体。(C)第21天安乐死的8只小鼠的肿瘤重量。****$p<0.0001$,Fisher精确检验。(D)第21天在给药化合物A之前5min和给药后3h收集血浆,并且通过LC-MS/MS测量化合物水平。使动物安乐死,并且在第21天在给药后3h收集肿瘤。产生肿瘤匀浆并且进行LC-MS/MS分析以确定化合物A的浓度。注意,不能从所有动物确定肿瘤化合物水平,尤其是在较高剂量组中,因为在第21天异种移植物太小。点表示个体动物的值;水平线表示组平均值。

[0043] 图16A-16C是示出化合物A根除SCID小鼠中SMARCB1缺失的MRT异种移植物的一系

列图。(A)以指定剂量由每日两次(BID)给予化合物A持续28天诱导的肿瘤消退。在第28天停止化合物给药，并且使肿瘤再生长直到其达到2000mm^3(数据示出为平均值±SEM，n＝8)。(B)第21天从安乐死小鼠收集的G401异种移植肿瘤组织中的EZH2靶抑制。每个点示出由ELISA测量的H3K27Me3与总H3的比率。水平线表示组平均值；灰色符号是ELISA标准曲线以外的值。(C)从用化合物A处理21天的小鼠中收集的G401异种移植肿瘤组织中基因表达的变化。图a-d分别对应于基因CD133、PTPRK、DOCK4、和GLI1。数据表示为与载体相比的倍数变化±SEM(n＝6，对于500mg/kg组n＝4)。*p<0.05，**p<0.01，****p<0.0001，对比载体，Fisher精确检验。

[0044] 图17是描绘基因表达的表观遗传控制的示意图。组蛋白修饰的组合编码控制遗传程序的协同激活或抑制以及发育细胞特征和命运决定的信息。

[0045] 图18是示出EZH2在成神经管细胞瘤中过表达并且与7号染色体扩增相关的图。实心条表示平衡的7号染色体，而阴影条表示7号染色体增益。

[0046] 图19是描绘通过EZH2和MLL控制组蛋白赖氨酸甲基化的示意图。

[0047] 图20A是示出自诊断成神经管细胞瘤(数月)后随时间变化的总生存(OS)概率的图。组蛋白赖氨酸甲基化在成神经管细胞瘤中改变。与对照细胞相比，成神经管细胞瘤细胞中H3K27me3丰度增大。

[0048] 图20B是示出自诊断成神经管细胞瘤(数月)后随时间变化的总生存(OS)概率的图。组蛋白赖氨酸甲基化在成神经管细胞瘤中改变。与对照细胞相比，成神经管细胞瘤细胞中H3K27me3丰度增大。

[0049] 图21A是示出成神经管细胞瘤细胞中H3K4me3和H3K27Me3丰度的一系列照片和图。这些数据证明了成神经管细胞瘤中的组蛋白密码失调。

[0050] 图21B是描绘自诊断H3M4me3和/或H3K27Me3处具有失调组蛋白甲基化的成神经管细胞瘤受试者(数月)后随时间变化的总生存概率的图。

[0051] 图22A是显示与阴性对照构建体相比，由短发夹EZH2(shEZH2)构建体抑制EZH2抑制成神经管细胞瘤细胞生长(DAOY成神经管细胞瘤细胞系的生长)的图。

[0052] 图22B是显示与阴性对照构建体和/或空pSIF载体(vector)对照相比，由短发夹EZH2(shEZH2)构建体抑制EZH2抑制成神经管细胞瘤细胞生长(DAOY成神经管细胞瘤细胞系的生长)的一系列照片和图。

[0053] 图23A是描绘INI1损失在肿瘤中产生对EZH2的致癌依赖性的机制的示意图。

[0054] 图23B是示出当EZH2被敲除时INI1缺陷型小鼠的无肿瘤存活百分比随时间(天)变化的图。EZH2敲除逆转由INI1损失诱导的肿瘤发生。

[0055] 图24A是示出在治疗后1、3、5、和7天时对照或EZH2抑制剂治疗(DNZep治疗)的非典型畸胎样横纹肌样瘤(ATRT)的一系列照片。EZH2的抑制能抑制ATRT细胞自我更新。

[0056] 图24B是量化图24A的结果的图。

[0057] 图24C是量化图24A的结果的图。

[0058] 图24D是示出在治疗后3、5、8、和10天时对照或EZH2抑制剂治疗(DNZep治疗)的非典型畸胎样横纹肌样瘤(ATRT)的一系列照片。EZH2的抑制能抑制ATRT细胞自我更新。

[0059] 图24E是量化图24D的结果的图。

[0060] 图25A是示出暴露于2Gy辐射的未处理或DZNEP处理的ATRT细胞(来自BT-16ATRT细

胞系)的存活分数的一对图。EZH2的抑制使ATRT对放射敏感。

[0061] 图25B是示出暴露于2Gy辐射的未处理或DZNEP处理的ATRT细胞(来自UPN737ATRT细胞系,“737”)的存活分数的一对图。EZH2的抑制使ATRT对放射敏感。

[0062] 图26A是示出用GSK-126(一种EZH2的小分子抑制剂)治疗后成神经管细胞瘤细胞浓度(每毫升总细胞)随时间(天)变化的图。EZH2的小分子抑制剂减少成神经管细胞瘤细胞生长。

[0063] 图26B是示出用UNC 1999(一种EZH2的小分子抑制剂)治疗后成神经管细胞瘤细胞浓度(每毫升总细胞)随时间(天)变化的图。EZH2的小分子抑制剂减少成神经管细胞瘤细胞生长。

[0064] 图26C是示出用tazemetostat(EPZ 6438)(一种EZH2的小分子抑制剂)治疗后成神经管细胞瘤细胞浓度(每毫升总细胞)随时间(天)变化的图。EZH2的小分子抑制剂减少成神经管细胞瘤细胞生长。

[0065] 图26D是示出用GSK-126、UNC 1999、和tazemetostat(EPZ 6438)治疗后成神经管细胞瘤细胞浓度(每毫升总细胞)随时间(天)变化的图。Tazemetostat在所测试的小分子抑制剂中对成神经管细胞瘤细胞生长的影响最大。

[0066] 图27是描绘tazemetostat对EZH2的相对选择性的一对示意图。

[0067] 图28A是描绘离体评估原代成神经管细胞瘤细胞生长过程的示意图。

[0068] 图28B是描绘未处理或tazemetostat(EPZ 6438)处理的原代成神经管细胞瘤细胞在不同细胞周期阶段(亚Go/G1、Go/G1、S、或G2/M)中的相对丰度(细胞百分比)的图。从5岁的受试者新鲜分离成神经管细胞瘤的切片培养物。将切片培养物用tazemetostat处理4天,然后解聚并且通过流式细胞术分析。Tazemetostat治疗减少离体原代成神经管细胞瘤细胞生长。

[0069] 图28C是描绘图28B中分析的细胞的BrdU表达的图。Tazemetostat治疗减少离体原代成神经管细胞瘤细胞生长。

[0070] 图29A是描绘在治疗后随时间(天)变化的载体或tazemetostat(EPZ 6438)处理的ATRT细胞体内存活百分比的图。Tazemetostat在体内减少ATRT。

[0071] 图29B是示出来自图29A的载体或tazemetostat(EPZ 6438)处理的ATRT细胞中的H2K27me3和H3相对量的蛋白质印迹照片。

具体实施方式

[0072] 本披露提供一种在有需要的受试者中治疗成神经管细胞瘤的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的zeste增强子同源物2(EZH2)抑制剂。本披露治疗成神经管细胞瘤的方法可包括预防和/或抑制成神经管细胞瘤细胞的增殖。

[0073] 本披露提供了一种用于通过向有需要的受试者给予治疗有效量的EZH2抑制剂在该受试者中治疗或缓解SWI/SNF相关癌症症状的方法。例如,SWI/SNF相关癌症的特征在于SWI/SNF复合物或SWI/SNF复合物的一种或多种组分的表达减少和/或功能损失。在优选实施例中,该癌症是成神经管细胞瘤。

[0074] 成神经管细胞瘤由SWI/SNF复合物或SWI/SNF复合物的一种或多种组分(包括但不限于SNF5、ATRX、和ARID1A)的表达减少和/或功能损失引起。例如,功能损失是由因点突变、

缺失、和/或插入导致的功能损失突变引起的。

[0075] 例如，受试者具有SNF5缺失。

[0076] 例如，受试者具有选自下组的ATRX突变，该组由以下各项组成：SEQ ID NO:5的氨基酸位置688处的天冬酰胺(N)取代野生型残基赖氨酸(K)(K688N)，以及SEQ ID NO:5的氨基酸位置366处的异亮氨酸(I)取代野生型残基蛋氨酸(M)(M366I)。

[0077] 例如，受试者具有选自下组的ARID1A突变，该组由以下各项组成：SEQ ID NO:11的氨基酸位置884处的野生型残基半胱氨酸(C)的无义突变(C884*)、氨基酸位置966处的赖氨酸(K)取代野生型残基谷氨酸(E)(E966K)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1411处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q1411*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1720处的野生型残基苯丙氨酸(F)处的阅读框移码突变(F1720fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1847处的野生型残基甘氨酸(G)处的阅读框移码突变(G1847fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1874处的野生型残基半胱氨酸(C)处的阅读框移码突变(C1874fs)、氨基酸位置1957处的谷氨酸(E)取代野生型残基天冬氨酸(D)(D1957E)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1430处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q1430*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1721处的野生型残基精氨酸(R)处的阅读框移码突变(R1721fs)、氨基酸位置1255处的谷氨酸(E)取代野生型残基甘氨酸(G)(G1255E)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置284处的野生型残基甘氨酸(G)处的阅读框移码突变(G284fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1722处的野生型残基精氨酸(R)的无义突变(R1722*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置274处的野生型残基蛋氨酸(M)处的阅读框移码突变(M274fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1847处的野生型残基甘氨酸(G)处的阅读框移码突变(G1847fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置559处的野生型残基P处的阅读框移码突变(P559fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1276处的野生型残基精氨酸(R)的无义突变(R1276*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置2176处的野生型残基谷氨酰胺(Q)处的阅读框移码突变(Q2176fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置203处的野生型残基组氨酸(H)处的阅读框移码突变(H203fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置591处的野生型残基丙氨酸(A)处的阅读框移码突变(A591fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1322处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q1322*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置2264处的野生型残基丝氨酸(S)的无义突变(S2264*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置586处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q586*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置548处的野生型残基谷氨酰胺(Q)处的阅读框移码突变(Q548fs)、以及SEQ ID NO:11的氨基酸位置756处的野生型残基天冬酰胺(N)处的阅读框移码突变(N756fs)。

[0078] 本披露还通过以下提供了一种在有需要的受试者中治疗或缓解SWI/SNF相关癌症症状的方法：(a)确定从受试者获得的样品中选自由神经元分化基因、细胞周期抑制基因和肿瘤抑制基因组成的组中的至少一种基因的表达水平；(b)选择具有步骤a中至少一种基因的降低表达水平的受试者；并且(c)向步骤b中选择的受试者给予有效量的EZH2抑制剂，由此治疗或缓解受试者中的癌症症状。在优选实施例中，该癌症是成神经管细胞瘤。

[0079] 本披露进一步通过以下提供了一种在有需要的受试者中治疗或缓解SWI/SNF相关癌症症状的方法：(a)确定从受试者获得的样品中选自由hedgehog途径基因、myc途径基因和组蛋白甲基转移酶基因组成的组中的至少一种基因的表达水平；(b)选择具有步骤a中至少一种基因的增加表达水平的受试者；并且(c)向步骤b中选择的受试者给予有效量的EZH2

抑制剂，由此治疗或缓解受试者中的癌症症状。在优选实施例中，该癌症是成神经管细胞瘤。

[0080] 例如，神经元分化基因是CD133、DOCK4、或PTPRK。

[0081] 例如，细胞周期抑制基因是CKDN1A或CDKN2A。

[0082] 例如，肿瘤抑制基因是BIN1。

[0083] 例如，hedgehog途径基因是GLI1或PTCH1。

[0084] 例如，myc途径基因是MYC。

[0085] 例如，组蛋白甲基转移酶基因是EZH2。

[0086] 本披露还提供了一种通过使细胞与EZH2抑制剂接触来诱导神经元分化、细胞周期抑制或肿瘤抑制的方法。EZH2抑制剂的量可足以增加选自由CD133、DOCK4、PTPRK、CKDN1A、CDKN2A和BIN1组成的组中的至少一种基因的表达。

[0087] 本披露还提供了一种通过使细胞与EZH2抑制剂接触来抑制hedgehog信号传导的方法。EZH2抑制剂的量可以足以降低GLI1和/或PTCH1的表达。

[0088] 本披露还提供了一种通过使细胞与EZH2抑制剂接触来诱导基因表达的方法。EZH2抑制剂的量可以足以诱导神经元分化、细胞周期抑制和/或肿瘤抑制。例如，该基因可以是CD133、DOCK4、PTPRK、CKDN1A、CKDN2A或BIN1。

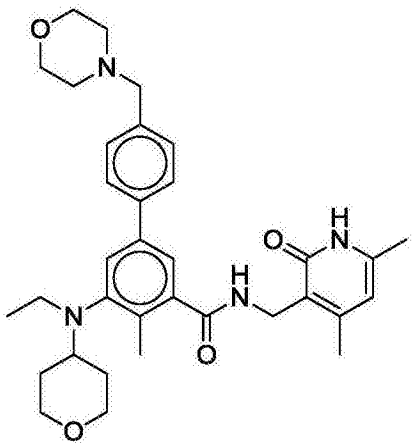
[0089] 本披露还提供了一种通过使细胞与EZH2抑制剂接触来抑制基因表达的方法。EZH2抑制剂的量足以抑制hedgehog信号传导。例如，该基因可以是GLI1或PTCH1。

[0090] 例如，该细胞可具有SNF5、ARID1A、ATRX、和/或SWI/SNF复合物的组分的功能损失。

[0091] 例如，功能的损失是由SNF5的缺失引起的。

[0092] 例如，该细胞是癌细胞。优选地，该癌症是成神经管细胞瘤。

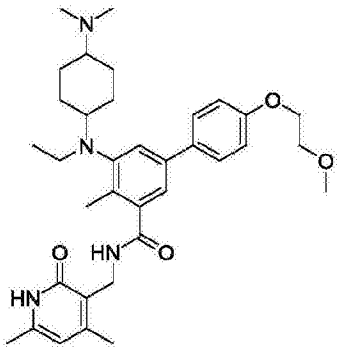
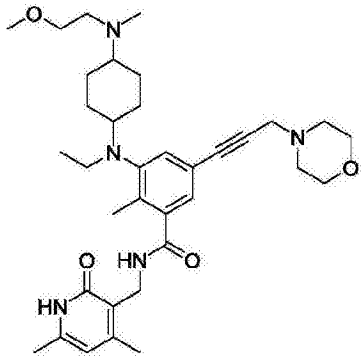
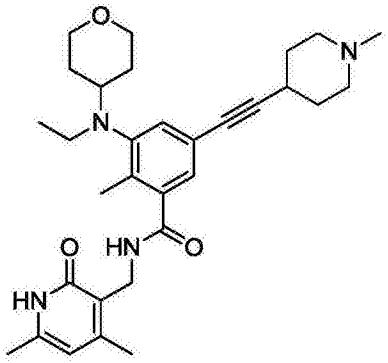
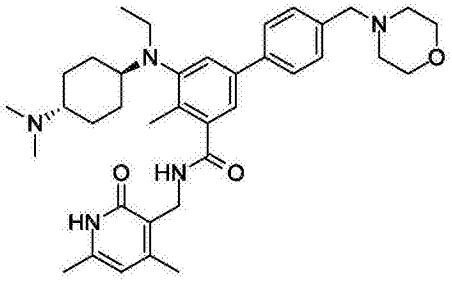
[0093] 例如，EZH2抑制剂包含

[0094] 

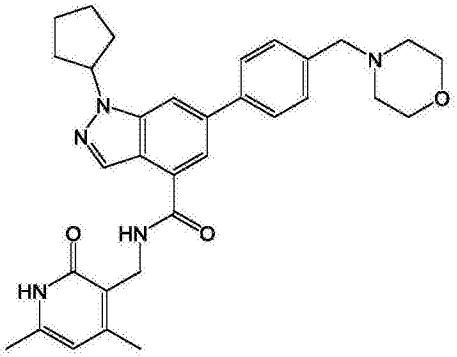
或其药学上可接受的盐。

(tazemetostat)、

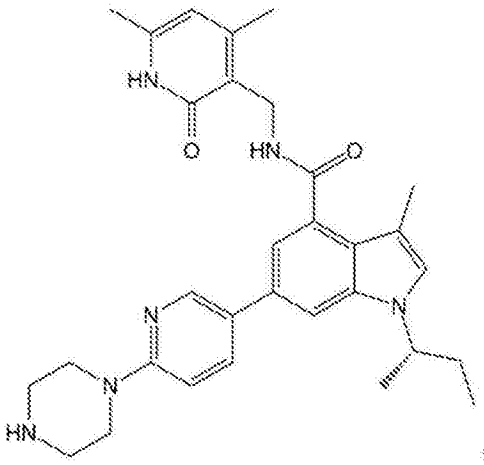
[0095] 例如，EZH2抑制剂包含

[0096]  (A') 、  (B) 、  (C) 、  (D) 、其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

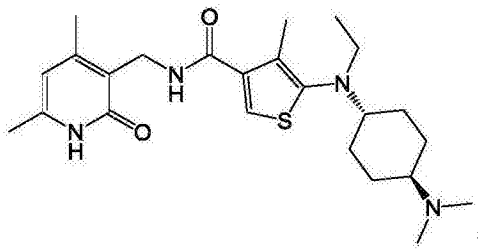
[0097] 例如,EZH2抑制剂包含

[0098]  (E) 或其药学上可接受的盐。

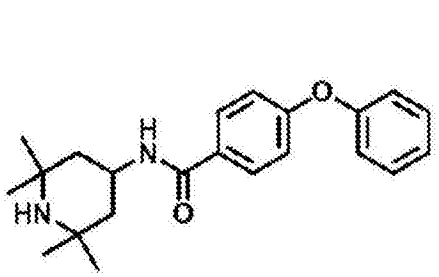
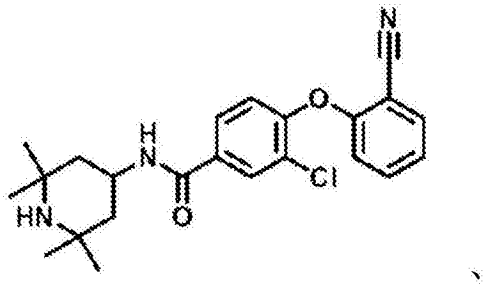
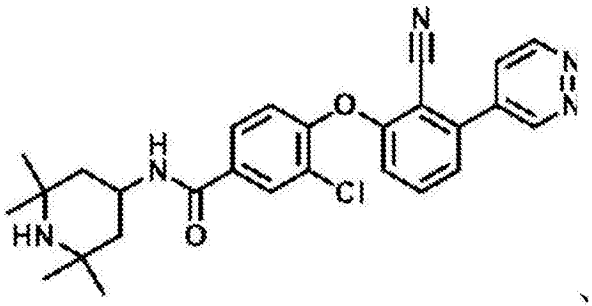
[0099] 例如,EZH2抑制剂包含

[0100]  、其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0101] 例如,EZH2抑制剂包含

[0102]  其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0103] 例如,EZH2抑制剂包含

[0104]    其立体异构体、药学上可接受的盐和/或溶剂化物。

[0105] 先前已经描述了SWI/SNF复合物的组分的人核酸和氨基酸序列。参见例如,SNF5的GenBank登录号NP_003064.2、NM_003073.3、NP_001007469.1、和NM_001007468.1,ATRX的GenBank登录号NM_000489.3、NP_000480.2、NM_138270.2、和NP_612114.1,ARID1A的GenBank登录号NP_006006.3、NM_006015.4、NP_624361.1、和NM_139135.2,其中每个通过引用以其全文结合在此。

[0106] 在Sevenet等人,Human Molecular Genetics[人类分子遗传学],8:2359-2368,1999中也描述了人体中hSNF5体细胞突变谱,该文献通过引用以其全文结合在此。

[0107] 有需要的受试者可能具有SNF5的降低表达、单倍剂量不足、和/或功能损失。例如,受试者可以包含SNF5多肽或编码SNF5多肽的核酸序列中的SNF5缺失。

[0108]

染色质亚族B成员1同种型a(SMARCB1,也称为SNF5)的SWI/SNF相关基质相关肌动蛋白依赖性调节子[智人](SEQ ID NO: 1)
1 mmmmalsktf gqkpvkfqle ddgefymigs evgnylrmfr gslykrypsl wrrlatveer 61 kkivasshgk ktkpntkdhg yttlatsvtl lkaseveeil dgndekykav sistepptyl 121 reqkakrnsq wvptlpnssh hldavpcstt inrnrmgrdk krtfplcfdd hdpavihena 181 sqpevlvpir ldmeidgqkl rdaftwnmne klmtpemfse ilcddldlnp ltfvpaiasa 241 irqqiesypt dsiledqsdq rviiklnihv gnislvdqfe wdmsekensp ekfalklcse 301 lglggefvtt iaysirgqls whqktyafse nplptveiai rntgdadqwc plletltdae 361 mekkirdqdr ntrrmrrlan tapaw

[0109]

染色质亚族b成员1（SMARCB1，也称为SNF5）的智人SWI/SNF相关基质相关肌动蛋白依赖性调节子，转录物变体1，mRNA（SEQ ID NO: 2）
1 aacgccagcg cctgcgcact gagggcggcc tggtcgtcgt ctgcggcggc ggcggcggct
61 gaggagcccg gctgaggcgc cagtacccgg cccggtccgc atttcgcctt ccggcttcgg
121 tttccctcgg cccagcacgc cccggccccg ccccagccct cctgatccct cgcagcccgg
181 ctccggccgc ccgcctctgc cgccgcaatg atgatgatgg cgctgagcaa gaccttcggg
241 cagaagcccg tgaagttcca gctggaggac gacggcgagt tctacatgat cggctccgag
301 gtgggaaact acctccgtat gttccgaggt tctctgtaca agagataccc ctcactctgg
361 aggcgactag ccactgtgga agagaggaag aaaatagttg catcgtcaca tggtaaaaaa
421 acaaaaccta acactaagga tcacggatac acgactctag ccaccagtgt gaccctgtta
481 aaagcctcgg aagtggaaga gattctggat ggcaacgatg agaagtacaa ggctgtgtcc
541 atcagcacag agccccccac ctacctcagg gaacagaagg ccaagaggaa cagccagtgg
601 gtacccaccc tgcccaacag ctcccaccac ttagatgccg tgccatgctc cacaaccatc
661 aacaggaacc gcatgggccg agacaagaag agaaccttcc ccctttgctt tgatgaccat
721 gacccagctg tgatccatga gaacgcatct cagcccgagg tgctggtccc catccggctg
781 gacatggaga tcgatgggca gaagctgcga gacgccttca cctggaacat gaatgagaag
841 ttgatgacgc ctgagatgtt ttcagaaatc ctctgtgacg atctggattt gaacccgctg
901 acgtttgtgc cagccatcgc ctctgccatc agacagcaga tcgagtccta ccccacggac
961 agcatcctgg aggaccagtc agaccagcgc gtcatcatca agctgaacat ccatgtggga
1021 aacatttccc tggtggacca gtttgagtgg gacatgtcag agaaggagaa ctcaccagag
1081 aagtttgccc tgaagctgtg ctcggagctg gggttgggcg gggagtttgt caccaccatc
1141 gcatacagca tccggggaca gctgagctgg catcagaaga cctacgcctt cagcgagaac
1201 cctctgccca cagtggagat tgccatccgg aacacgggcg atgcggacca gtggtgccca
1261 ctgctggaga ctctgacaga cgctgagatg gagaagaaga tccgcgacca ggacaggaac
1321 acgaggcgga tgaggcgtct tgccaacacg gccccggcct ggtaaccagc ccatcagcac
1381 acggctccca cggagcatct cagaagattg ggccgcctct cctccatctt ctggcaagga
1441 cagaggcgag gggacagccc agcgccatcc tgaggatcgg gtgggggtgg agtgggggct
1501 tccaggtggc ccttcccggc acacattcca tttgttgagc cccagtcctg ccccccaccc

[0110]

1561 caccctccct acccctcccc agtctctggg gtcaggaaga aaccttattt taggttgtgt
1621 tttgtttttg tataggagcc ccaggcaggg ctagtaacag tttttaaata aaaggcaaca
1681 ggtcatgttc aatttcttca acaaaaaaaa aaaaaaa

[0111]

染色质亚族B成员1同种型b [智人]（SMARCB1，也称为SNF5）的SWI/SNF相关基质相关肌动蛋白依赖性调节子（SEQ ID NO: 3）
1 mmmmalsktf gqkpvkfqle ddgefymigs evgnylrmfr gslykrypsl wrrlatveer
61 kkivasshdh gyttlatsvt llkaseveei ldgndekyka vsisteppty lreqkakrns
121 qwvptlpnss hhldavpcst tinrnrmgrd kkrtfplcfd dhdpavihen asqpevlvpi
181 rldmeidgqk lrdaftwnmn eklmtpemfs eilcddldln pltfvpaias airqqiesyp
241 tdsiledqsd qrviiklnih vgnislvdqf ewdmsekens pekfalklcs elglggefvt
301 tiaysirgql swhqktyafs enplptveia irntgdadqw cplletltda emekkirdqd
361 rntrrmrrla ntapaw

[0112]

染色质亚族b成员1（SMARCB1，也称为SNF5）的智人SWI/SNF相关基质相关肌动蛋白依赖性调节子，转录物变体2，mRNA（SEQ ID NO: 4）
1 aacgccagcg cctgcgcact gagggcggcc tggtcgtcgt ctgcggcggc ggcggcggct 61 gaggagcccg gctgaggcgc cagtacccgg cccggtccgc atttcgcctt ccggcttcgg 121 tttccctcgg cccagcacgc cccggccccg ccccagccct cctgatccct cgcagcccgg 181 ctccggccgc ccgcctctgc cgccgcaatg atgatgatgg cgctgagcaa gaccttcggg 241 cagaagcccg tgaagttcca gctggaggac gacggcgagt tctacatgat cggctccgag 301 gtgggaaact acctccgtat gttccgaggt tctctgtaca agagataccc ctcactctgg 361 aggcgactag ccactgtgga agagaggaag aaaatagttg catcgtcaca tgatcacgga 421 tacacgactc tagccaccag tgtgaccctg ttaaaagcct cggaagtgga agagattctg 481 gatggcaacg atgagaagta caaggctgtg tccatcagca cagagccccc cacctacctc 541 agggaacaga aggccaagag gaacagccag tgggtaccca ccctgcccaa cagctcccac 601 cacttagatg ccgtgccatg ctccacaacc atcaacagga accgcatggg ccgagacaag 661 aagagaacct tccccctttg ctttgatgac catgacccag ctgtgatcca tgagaacgca 721 tctcagcccg aggtgctggt ccccatccgg ctggacatgg agatcgatgg gcagaagctg 781 cgagacgcct tcacctggaa catgaatgag aagttgatga cgcctgagat gttttcagaa 841 atcctctgtg acgatctgga tttgaacccg ctgacgtttg tgccagccat cgcctctgcc 901 atcagacagc agatcgagtc ctaccccacg gacagcatcc tggaggacca gtcagaccag 961 cgcgtcatca tcaagctgaa catccatgtg ggaaacattt ccctggtgga ccagtttgag 1021 tgggacatgt cagagaagga gaactcacca gagaagtttg ccctgaagct gtgctcggag 1081 ctggggttgg gcggggagtt tgtcaccacc atcgcataca gcatccgggg acagctgagc 1141 tggcatcaga agacctacgc cttcagcgag aaccctctgc ccacagtgga gattgccatc 1201 cggaacacgg gcgatgcgga ccagtggtgc ccactgctgg agactctgac agacgctgag 1261 atggagaaga agatccgcga ccaggacagg aacacgaggc ggatgaggcg tcttgccaac 1321 acggccccgg cctggtaacc agcccatcag cacacggctc ccacggagca tctcagaaga 1381 ttgggccgcc tctcctccat cttctggcaa ggacagaggc gaggggacag cccagcgcca 1441 tcctgaggat cgggtggggg tggagtgggg gcttccaggt ggcccttccc ggcacacatt 1501 ccatttgttg agccccagtc ctgcccccca ccccaccctc cctacccctc cccagtctct 1561 ggggtcagga agaaacctta ttttaggttg tgttttgttt ttgtatagga gccccaggca 1621 gggctagtaa cagtttttaa ataaaaggca acaggtcatg ttcaatttct tcaacaaaaa 1681 aaaaaaaaaa

[0113] 有需要的受试者可能具有ATRX的降低表达、单倍剂量不足、和/或功能损失。例如，受试者可能包含选自下组的突变，该组由以下各项组成：SEQ ID NO:5的氨基酸位置688处的天冬酰胺(N)取代野生型残基赖氨酸(K)(K688N)，以及SEQ ID NO:5的氨基酸位置366处的异亮氨酸(I)取代野生型残基蛋氨酸(M)(M366I)。

[0114]

智人α地中海贫血/智力迟钝综合征X连锁（ATRX）同种型1（SEQ ID NO: 5）
1 mtacpmscsk lntlvqklhd flahsscesc ctsspprlam nqntdkisgs gsnsdmmens 61 keegtsssek skssgssrsk rkpsivtkyv esddekpldd etvnedasne nsenditmqs 121 lpkgtvivqp epvlnedkdd fkgpefrsrs kmktenlkkr gedglhgivs ctacgqqvnh 181 fqkdsiyrhp slqvlicknc fkyymsddis rdsdgmdeqc rwcaeggnli ccdfchnafc 241 kkcilrnlgr kelstimden nqwycyichp eplldlvtac nsvfenleql lqqnkkkikv 301 dseksnkvye htsrfspkkt ssncngeekk lddscsgsvt ysysalivpk emikkakkli 361 ettanmnssy vkflkqatdn seissatklr qlkafksvla dikkahlale edlnsefram 421 davnkcckntk chkvidakfc tkarkgckpc alckkdisks caklsrkqvd schmhqnvpt 481 eeqrtnkstg gehkksdrke epqyepants edldmdivsv pssvpedife nletamevqs 541 svdhqgdgss gteqevesss vklnisskdn rggiksktta kvtkelyvkl tpvslsnspi 601 kgadcqevpq dkdgykscgl npklekcglg qensdnehlv enevslllee sdlrrsprvk 661 ttplrrptet npvtsnsdcc cnctvkckqk lsvpvrkkdk rnssdsaidn pkpnklpksk 721 qsetvdqnsd sdemlailke vsrmshssss dtdineihtn hktlydlktq agkddkgkrk 781 rksstsgsdf dtkkgksaks siiskkkrqt qsessnydse lekeiksmsk igaarttkkr 841 ipntkdfdss edekhskkgm dnqghknlkt sqegssddae rkqeretfss aegtvdkdtt 901 imclrdrlpk kqqasastdg vdklsgkcqs ftslcvrkva ctkckskhlk tktckkvqdg 961 lsdiaekflk kdqsdetsed dkkqskkgte ekkkpsdfkk kvikmeqqye sssdgteklp 1021 ereeichfpk gikqikngtt dgekkskkir dktskkkdel sdyaekstgk gdscdssedk 1081 kskngaygre kkrckllgks srkrqdcsss dtekysmked gcnssdkrlk rielrerrnl 1141 sskrntkeiq sgssssdaee ssednkkkkq rtsskkkavi vkekkrnslr tstkrkqadi 1201 tsssssdied ddqnsigegs sdeqkikpvt enlvlsshtg fcqssgdeal sksvpvtvdd 1261 ddddndpenr iakkmlleei kanlssdedg ssddepeegk krtgkqneen pgdeeaknqv 1321 nscsdsdscc skkpryrhrl lrhkltvsdg csgcckktkp kchkcvkgrn rrkvsscdsc 1381 dsdfqesgvs eevsesedeq rprtrsakka eleenqrsyk qkkkrrrikv qedsssenks 1441 nseeeeeeke eeeeeeeeee eeeedendds kspgkgrkki rkilkddklr tetqnalkee 1501 eerrkriaer erereklrev ieiedasptk cpittklvld edeetkeplv qvhrnmvikl 1561 kphqvdgvqf mwdcccesvk ktkkspgsgc ilahcmglgk tlqvvsflht vlledkldfs 1621 talvvcplnt alnwmnefek wqeglkddek levselatvk rpqersymlq rwqedggvmi 1681 igyemyrnla qgrnvksrkl keifnkalvd pgpdfvvcde ghilkneasa vskamnsirs 1741 rrriiltgtp lqnnlieyhc mvnfikenll gsikefrnrf inpiqngqca dstmvdvrvm 1801 kkrahilyem lagcvqrkdy taltkflppk heyvlavrmt siqcklyqyy ldhltgvgnn 1861 seggrgkaga klfqdfqmls riwthpwclq ldyiskenkg yfdedsmdef iasdsdetsm 1921 slssddytkk kkkgkkgkkd ssssgsgsdn dvevikvwns rsrgggegnv detgnnpsvs 1981 lklccskats ssnpsspapd wykdfvtdad acvlchsgkm vllfcilrma ccigdkvlvf 2041 sqslisldli edflelasre ktedkdkpli ykgegkwlrn idyyrldgst taqsrkkwae 2101 efndetnvrg rlfiistkag slginlvaan rviifdaswn psydiqsifr vyrfgqtkpv 2161 yvyrflaqgt medkiydrqv tkqslsfrvv dqqqverhft mneltelytf epdllddpns 2221 ekkkkrdtpm lpkdtilael lqihkehivg yhehdslldh keeeelteee rkaawaeyea 2281 ekkgltmrfn iptgtnlppv sfnsqtpyip fnlgalsams nqqledlinq grekvveatn 2341 svtavriqpl ediisavwke nmnlseaqvq alalsrqasq eldvkrreai yndvltkqqm 2401 liscvqrilm nrrlqqqynq qqqqqmtyqq atlghlmmpk ppnlimnpsn yqqidmrgmy 2461 qpvaggmqpp plqrapppmr sknpgpsqgk sm

智人α地中海贫血/智力迟钝综合征X连锁（ATRX），转录物变体1，mRNA（SEQ ID NO: 6）

[0115]

```
   1 aattctcctg cctgagcctc ggcccaacaa aatggcggcg gcagcggtgt cgctttgttt
  61 ccgcggctcc tgcggcggtg gcagtggtag cggcctttga gctgtgggga ggttccagca
 121 gcagctacag tgacgactaa gactccagtg catttctatc gtaaccgggc gcgggggagc
 181 gcagatcggc gcccagcaat cacagaagcc gacaaggcgt tcaagcgaaa acatgaccgc
 241 tgagcccatg agtgaaagca agttgaatac attggtgcag aagcttcatg acttccttgc
 301 acactcatca gaagaatctg aagaaacaag ttctcctcca cgacttgcaa tgaatcaaaa
 361 cacagataaa atcagtggtt ctggaagtaa ctctgatatg atggaaaaca gcaaggaaga
 421 gggaactagc tcttcagaaa aatccaagtc ttcaggatcg tcacgatcaa agaggaaacc
 481 ttcaattgta acaaagtatg tagaatcaga tgatgaaaaa cctttggatg atgaaactgt
 541 aaatgaagat gcgtctaatg aaaattcaga aaatgatatt actatgcaga gcttgccaaa
 601 aggtacagtg attgtacagc cagagccagt gctgaatgaa gacaaagatg attttaaagg
 661 gcctgaattt agaagcagaa gtaaaatgaa aactgaaaat ctcaaaaaac gcggagaaga
 721 tgggcttcat gggattgtga gctgcactgc ttgtggacaa caggtcaatc attttcaaaa
 781 agattccatt tatagacacc cttcattgca agttcttatt tgtaagaatt gctttaagta
 841 ttacatgagt gatgatatta gccgtgactc agatggaatg gatgaacaat gtaggtggtg
 901 tgcggaaggt ggaaacttga tttgttgtga cttttgccat aatgctttct gcaagaaatg
 961 cattctacgc aaccttggtc gaaaggagtt gtccacaata atggatgaaa acaaccaatg
1021 gtattgctac atttgtcacc cagagccttt gttggacttg gtcactgcat gtaacagcgt
1081 atttgagaat ttagaacagt tgttgcagca aaataagaag aagataaaag ttgacagtga
1141 aaagagtaat aaagtatatg aacatacatc cagattttct ccaaagaaga ctagttcaaa
1201 ttgtaatgga gaagaaaaga aattagatga ttcctgttct ggctctgtaa cctactctta
1261 ttccgcacta attgtgccca aagagatgat taagaaggca aaaaaactga ttgagaccac
1321 agccaacatg aactccagtt atgttaaatt tttaaagcag gcaacagata attcagaaat
1381 cagttctgct acaaaattac gtcagcttaa ggcttttaag tctgtgttgg ctgatattaa
1441 gaaggctcat cttgcattgg aagaagactt aaattccgag tttcgagcga tggatgctgt
1501 aaacaaagag aaaaatacca aagagcataa agtcatagat gctaagtttg aaacaaaagc
1561 acgaaaagga gaaaaacctt gtgctttgga aaagaaggat atttcaaagt cagaagctaa
1621 actttcaaga aaacaggtag atagtgagca catgcatcag aatgttccaa cagaggaaca
1681 aagaacaaat aaaagtaccg gtggtgaaca taagaaatct gatagaaaag aagaacctca
1741 atatgaacct gccaacactt ctgaagattt agacatggat attgtgtctg ttccttcctc
1801 agttccagaa gacatttttg agaatcttga gactgctatg gaagttcaga gttcagttga
1861 tcatcaaggg gatggcagca gtggaactga acaagaagtg gagagttcat ctgtaaaatt
1921 aaatatttct tcaaaagaca acagaggagg tattaaatca aaaactacag ctaaagtaac
1981 aaaagaatta tatgttaaac tcactcctgt ttcccttct aattccccaa ttaaaggtgc
2041 tgattgtcag gaagttccac aagataaaga tggctataaa agttgtggtc tgaaccccaa
2101 gttagagaaa tgtggacttg gacaggaaaa cagtgataat gagcatttgg ttgaaaatga
2161 agtttcatta cttttagagg aatctgatct tcgaagatcc ccacgtgtaa agactacacc
2221 cttgaggcga ccgacagaaa ctaaccctgt aacatctaat tcagatgaag aatgtaatga
2281 aacagttaag gagaaacaaa aactatcagt tccagtgaga aaaaaggata agcgtaattc
2341 ttctgacagt gctatagata atcctaagcc taataaattg ccaaaatcta agcaatcaga
2401 gactgtggat caaaattcag attctgatga aatgctagca atcctcaaag aggtgagcag
2461 gatgagtcac agttcttctt cagatactga tattaatgaa attcatacaa accataagac
2521 tttgtatgat ttaaagactc aggcggggaa agatgataaa ggaaaaagga aacgaaaaag
2581 ttctacatct ggctcagatt ttgatactaa aaagggcaaa tcagctaaga gctctataat
2641 ttctaaaaag aaacgacaaa cccagtctga gtcttctaat tatgactcag aattagaaaa
2701 agagataaag agcatgagta aaattggtgc tgccagaacc accaaaaaaa gaattccaaa
2761 tacaaaagat tttgactctt ctgaagatga gaaacacagc aaaaaaggaa tggataatca
2821 agggcacaaa aatttgaaga cctcacaaga aggatcatct gatgatgctg aaagaaaaca
2881 agagagagag actttctctt cagcagaagg cacagttgat aaagacacga ccatcatgga
2941 attaagagat cgacttccta agaagcagca agcaagtgct tccactgatg gtgtcgataa
```

3001 gctttctggg aaagagcaga gttttacttc tttggaagtt agaaaagttg ctgaaactaa
3061 agaaaagagc aagcatctca aaaccaaaac atgtaaaaaa gtacaggatg gcttatctga
3121 tattgcagag aaattcctaa agaaagacca gagcgatgaa acttctgaag atgataaaaa
3181 gcagagcaaa aagggaactg aagaaaaaaa gaaaccttca gactttaaga aaaaagtaat
3241 taaaatggaa caacagtatg aatcttcatc tgatggcact gaaaagttac ctgagcgaga
3301 agaaatttgt cattttccta agggcataaa acaaattaag aatggaacaa ctgatggaga
3361 aaagaaaagt aaaaaaataa gagataaaac ttctaaaaag aaggatgaat tatctgatta
3421 tgctgagaag tcaacaggga aaggagatag ttgtgactct tcagaggata aaaagagtaa
3481 gaatggagca tatggtagag agaagaaaag gtgcaagttg cttggaaaga gttcaaggaa
3541 gagacaagat tgttcatcat ctgatactga gaaatattcc atgaaagaag atggttgtaa
3601 ctcttctgat aagagactga aaagaataga attgagggaa agaagaaatt taagttcaaa
3661 gagaaatact aaggaaatac aaagtggctc atcatcatct gatgctgagg aaagttctga
3721 agataataaa aagaagaagc aaagaacttc atctaaaaag aaggcagtca ttgtcaagga
3781 gaaaaagaga aactccctaa gaacaagcac taaaaggaag caagctgaca ttacatcctc
3841 atcttcttct gatatagaag atgatgatca gaattctata ggtgagggaa gcagcgatga
3901 acagaaaatt aagcctgtga ctgaaaattt agtgctgtct tcacatactg gattttgcca
3961 atcttcagga gatgaagcct tatctaaatc agtgcctgtc acagtggatg atgatgatga
4021 cgacaatgat cctgagaata gaattgccaa gaagatgctt ttagaagaaa ttaaagccaa
4081 tctttcctct gatgaggatg gatcttcaga tgatgagcca gaagaaggga aaaaaagaac
4141 tggaaaacaa aatgaagaaa acccaggaga tgaggaagca aaaaatcaag tcaattctga
4201 atcagattca gattctgaag aatctaagaa gccaagatac agacataggc ttttgcggca
4261 caaattgact gtgagtgacg gagaatctgg agaagaaaaa aagacaaagc ctaaagagca
4321 taaagaagtc aaaggcagaa acagaagaaa ggtgagcagt gaagattcag aagattctga
4381 ttttcaggaa tcaggagtta gtgaagaagt tagtgaatcc gaagatgaac agcggcccag
4441 aacaaggtct gcaaagaaag cagagttgga agaaaatcag cggagctata aacagaaaaa
4501 gaaaaggcga cgtattaagg ttcaagaaga ttcatccagt gaaaacaaga gtaattctga
[0116] 4561 ggaagaagag gaggaaaaag aagaggagga ggaagaggag gaggaggagg aagaggagga
4621 ggaagatgaa aatgatgatt ccaagtctcc tggaaaaggc agaaagaaaa ttcggaagat
4681 tcttaaagat gataaactga gaacagaaac acaaaatgct cttaaggaag aggaagagag
4741 acgaaaacgt attgctgaga gggagcgtga gcgagaaaaa ttgagagagg tgatagaaat
4801 tgaagatgct tcacccacca agtgttccaat aacaaccaag ttggttttag atgaagatga
4861 agaaaccaaa gaacctttag tgcaggttca tagaaatatg gttatcaaat tgaaacccca
4921 tcaagtagat ggtgttcagt ttatgtggga ttgctgctgt gagtctgtga aaaaaacaaa
4981 gaaatctcca ggttcaggat gcattcttgc ccactgtatg ggccttggta agactttaca
5041 ggtggtaagt tttcttcata cagttctttt gtgtgacaaa ctggatttca gcacggcgtt
5101 agtggtttgt cctcttaata ctgctttgaa ttggatgaat gaatttgaga agtggcaaga
5161 gggattaaaa gatgatgaga agcttgaggt ttctgaatta gcaactgtga aacgtcctca
5221 ggagagaagc tacatgctgc agaggtggca agaagatggt ggtgttatga tcataggcta
5281 tgagatgtat agaaatcttg ctcaaggaag gaatgtgaag agtcggaaac ttaaagaaat
5341 atttaacaaa gctttggttg atccaggccc tgattttgtt gtttgtgatg aaggccatat
5401 tctaaaaaat gaagcatctg ctgtttctaa agctatgaat tctatacgat caaggaggag
5461 gattatttta acaggaacac cacttcaaaa taacctaatt gagtatcatt gtatggttaa
5521 ttttatcaag gaaaatttac ttggatccat taaggagttc aggaatagat ttataaatcc
5581 aattcaaaat ggtcagtgtg cagattctac catggtagat gtcagagtga tgaaaaaacg
5641 tgctcacatt ctctatgaga tgttagctgg atgtgttcag aggaaagatt atacagcatt
5701 aacaaaattc ttgcctccaa aacacgaata tgtgttagct gtgagaatga cttctattca
5761 gtgcaagctc tatcagtact acttagatca cttaacaggt gtgggcaata atagtgaagg
5821 tggaagagga aaggcaggtg caaagcttit ccaagatttt cagatgttaa gtagaatatg
5881 gactcatcct tggtgtttgc agctagacta cattagcaaa gaaaataagg gttattttga
5941 tgaagacagt atggatgaat ttatagcctc agattctgat gaaacctcca tgagtttaag
6001 ctccgatgat tatacaaaaa agaagaaaaa agggaaaaag gggaaaaaag atagtagctc

[0117]

6061 aagtggaagt ggcagtgaca atgatgttga agtgattaag gtctggaatt caagatctcg
6121 gggaggtggt gaaggaaatg tggatgaaac aggaaacaat ccttctgttt ctttaaaact
6181 ggaagaaagt aaagctactt cttcttctaa tccaagcagc ccagctccag actggtacaa
6241 agattttgtt acagatgctg atgctgaggt tttagagcat tctgggaaaa tggtacttct
6301 ctttgaaatt cttcgaatgg cagaggaaat tggggataaa gtccttgttt tcagccagtc
6361 cctcatatct ctggacttga ttgaagattt tcttgaatta gctagtaggg agaagacaga
6421 agataaagat aaacccctta tttataaagg tgaggggaag tggcttcgaa acattgacta
6481 ttaccgttta gatggttcca ctactgcaca gtcaaggaag aagtgggctg aagaatttaa
6541 tgatgaaact aatgtgagag gacgattatt tatcatttct actaaagcag gatctctagg
6601 aattaatctg gtagctgcta atcgagtaat tatattcgac gcttcttgga atccatctta
6661 tgacatccag agtatattca gagtttatcg ctttggacaa actaagcctg tttatgtata
6721 taggttctta gctcagggaa ccatggaaga taagatttat gatcggcaag taactaagca
6781 gtcactgtct tttcgagttg ttgatcagca gcaggtggag cgtcatttta ctatgaatga
6841 gcttactgaa ctttatactt ttgagccaga cttattagat gaccctaatt cagaaaagaa
6901 gaagaagagg gatactccca tgctgccaaa ggataccata cttgcagagc tccttcagat
6961 acataaagaa cacattgtag gataccatga acatgattct cttttggacc acaaagaaga
7021 agaagagttg actgaagaag aaagaaaagc agcttgggct gagtatgaag cagagaagaa
7081 gggactgacc atgcgttica acataccaac tgggaccaat ttacccccig tcagtttcaa
7141 ctctcaaact ccttatattc ctttcaattt gggagccctg tcagcaatga gtaatcaaca
7201 gctggaggac ctcattaatc aaggaagaga aaaagttgta gaagcaacaa acagtgtgac
7261 agcagtgagg attcaacctc ttgaggatat aatttcagct gtatggaagg agaacatgaa
7321 tctctcagag gcccaagtac aggcgttagc attaagtaga caagccagcc aggagcttga
7381 tgttaaacga agagaagcaa tctacaatga tgtattgaca aaacaacaga tgttaatcag
7441 ctgtgttcag cgaatactta tgaacagaag gctccagcag cagtacaatc agcagcaaca
7501 gcaacaaatg acttatcaac aagcaacact gggtcacctc atgatgccaa agcccccaaa
7561 tttgatcatg aatccttcta actaccagca gattgatatg agaggaatgt atcagccagt
7621 ggctggtggt atgcagccac caccattaca gcgtgcacca cccccaatga gaagcaaaaa
7681 tccaggacct tcccaaggga aatcaatgtg attttgcact aaaagcttaa tggattgtta
7741 aaatcataga aagatctttt attttttag gaatcaatga cttaacagaa ctcaactgta
7801 taaatagttt ggtcccctta aatgccaatc ttccatatta gttttacttt ttttttttt
7861 aaatagggca taccatttct tcctgacatt tgtcagtgat gttgcctaga atcttcttac
7921 acacgctgag tacagaagat atttcaaatt gttttcagtg aaaacaagtc cttccataat
7981 agtaacaact ccacagattt cctctctaaa tttttatgcc tgcttttagc aaccataaaa
8041 ttgtcataaa attaataaat ttaggaaaga ataaagattt atatattcat tctttacata
8101 taaaaacaca cagctgagtt cttagagttg attcctcaag ttatgaaata cttttgtact
8161 taatccattt cttgattaaa gtgattgaaa tggttttaat gttcttttga ctgaagtctg
8221 aaactgggct cctgctttat tgtctctgtg actgaaagtt agaaactgag ggttatcttt
8281 gacacagaat tgtgtgcaat attcttaaat actactgctc taaaagttgg agaagtcttg
8341 cagttatctt agcattgtat aaacagcctt aagtatagcc taagaagaga attccttttt
8401 cttcttagt ccttctgcca ttttttattt tcagttatat gtgctgaaat aattactggt
8461 aaaatttcag ggttgtggat tatcttccac acatgaattt tctctctcct ggcacgaata
8521 taaagcacat ctcttaactg catggtgcca gtgctaatgc ttcatcctgt tgctggcagt
8581 gggatgtgga cttagaaaat caagttctag cattttagta ggttaacact gaagttgtgg
8641 ttgttaggtt cacaccctgt tttataaaca acatcaaaat ggcagaacca ttgctgactt
8701 taggttcaca tgaggaatgt acttttaaca attcccagta ctatcagtat tgtgaaataa
8761 ttcctctgaa agataagaat cactggcttc tatgcgcttc ttttctctca tcatcatgtt
8821 cttttaccce agtttcctta catttttta aattgtttca gagtttgttt ttttttagt
8881 ttagattgtg aggcaattat taaatcaaaa ttaattcatc caatacccct ttactagaag
8941 ttttactaga aaatgtatta catttiatti tttcttaatc cagttctgca aaaatgacct
9001 ataaatttat tcatgtacaa ttttggttac ttgaattgtt aaagaaaaca ttgtttttga
9061 ctatgggagt caactcaaca tggcagaacc atttttgaga tgatgataca acaggtagtg
9121 aaacagctta agaattccaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagaaaac tgggtttggg

[0118]

```
 9181 ctttgcttta ggtatcactg gattagaatg agtttaacat tagctaaaac tgctttgagt
 9241 tgtttggatg attaagagat tgccattttt atcttggaag aactagtggt aaaacatcca
 9301 agagcactag gattgtgata cagaatttgt gaggtttggt ggatccacgc ccctctcccc
 9361 cactttccca tgatgaaata tcactaataa atcctgtata tttagatatt atgctagcca
 9421 tgtaatcaga tttatttaat tgggtggggc aggtgtgtat ttactttaga aaaaatgaaa
 9481 aagacaagat ttatgagaaa tatttgaagg cagtacactc tggccaactg ttaccagttg
 9541 gtatttctac aagttcagaa tattttaaac ctgatttact agacctggga attttcaaca
 9601 tggtctaatt atttactcaa agacatagat gtgaaaattt taggcaacct tctaaatctt
 9661 tttcaccatg gatgaaacta taacttaaag aataatactt agaagggtta attggaaatc
 9721 agagtttgaa ataaaacttg gaccactttg tatacactct tctcacttga cattttagct
 9781 atataatatg tacttgagt ataacatcaa gctttaacaa atatttaaag acaaaaaaat
 9841 cacgtcagta aaatactaaa aggctcattt ttatatttgt tttagatgtt ttaaatagtt
 9901 gcaatggatt aaaaatgatg atttaaaatg ttgcttgtaa tacagttttg cctgctaaat
 9961 tctccacatt ttgtaacctg ttttatttct ttgggtgtaa agcgtttttg cttagtattg
10021 tgatattgta tatgttttgt cccagttgta tagtaatgtt tcagtccatc atccagcttt
10081 ggctgctgaa atcatacagc tgtgaagact tgcctttgtt tctgttagac tgcttttcag
10141 ttctgtattg agtatcttaa gtactgtaga aaagatgtca cttcttcctt taaggctgtt
10201 ttgtaatata tataaggact ggaattgtgt ttttaaagaa aagcattcaa gtatgacaat
10261 atactatctg tgttttcacc attcaaagtg ctgtttagta gttgaaactt aaactattta
10321 atgtcattta ataaagtgac caaaatgtgt tgtgctcttt attgtatttt cacagctttg
10381 aaaatctgtg cacatactgt ttcatagaaa atgtatagct tttgttgtcc tatataatgg
10441 tggttctttt gcacatttag ttatttaata ttgagaggtc acgaagtttg gttattgaat
10501 ctgttatata ctaaattctg taaagggaga tctctcatct caaaaagaat ttacatacca
10561 ggaagtccat gtgtgtttgt gttagttttg gatgtctttg tgtaatccag ccccatttcc
10621 tgtttcccaa cagctgtaac actcatttta agtcaagcag ggctaccaac ccacacttga
10681 tagaaaagct gcttaccatt cagaagcttc cttattacct ggcctccaaa tgagctgaat
10741 attttgtagc cttcccttag ctatgttcat tttccctcca ttatcataaa atcagatcga
10801 tatttatgtg ccccaaacaa aacttttaaga gcagttacat tctgtcccag tagcccttgt
10861 ttcctttgag agtagcatgt tgtgaggcta tagagactta ttctaccagt aaaacaggtc
10921 aatccttta catgtttatt atactaaaaa ttatgttcag ggtatttact actttatttc
10981 accagactca gtctcaagtg acttggctat ctccaaatca gatctaccct tagagaataa
11041 acatttttct accgttattt tttttcaagt ctataatctg agccagtccc aaaggagtga
11101 tcaagtttca gaaatgcttt catcttcaca acattttata tatactatta tatggggtga
11161 ataaagtttt aaatccgaaa tataaaaaaa aaaaaaaaaa aa
```

[0119]

智人α地中海贫血/智力迟钝综合征X连锁（ATRX）同种型2（SEQ ID NO: 7）
1 mtaepmsesk lntlvqklhd flahsseese etsspprlam nqntdkisgs gsnsdmmens
61 keegtsssek skssgssrsk rkpsivtkyv esddekpldd etvnedasne nsenditmqs
121 lpkedglhgi vsctacgqqv nhfqkdsiyr hpslqvlick ncfkyymsdd isrdsdgmde
181 qcrwcaeggn liccdfchna fckkcilrnl grkelstimd ennqwycyic hpeplldlvt
241 acnsvfenle qllqqnkkki kvdseksnkv yehtsrfspk ktssncngee kklddscsgs
301 vtysysaliv pkemikkakk liettanmns syvkflkqat dnseissatk lrqlkafksv
361 ladikkahla leedlnsefr amdavnkekn tkehkvidak fetkarkgek pcalekkdis
421 kseaklsrkq vdsehmhqnv pteeqrtnks tggehkksdr keepqyepan tsedldmdiv
481 svpssvpedi fenletamev qssvdhqgdg ssgteqeves ssvklnissk dnrggikskt
541 takvtkelyv kltpvslsns pikgadcqev pqdkdgyksc glnpklekcg lgqensdneh
601 lvenevslll eesdlrrspr vkttplrrpt etnpvtsnsd eecnetvkek qklsvpvrkk
661 dkrnssdsai dnpkpnklpk skqsetvdqn sdsdemlail kevsrmshss ssdtdineih
721 tnhktlydlk tqagkddkgk rkrksstsgs dfdtkkgksa kssiiskkkr qtqscssnyd
781 selekeiksm skigaarttk kripntkdfd ssedekhskk gmdnqghknl ktsqegssdd

[0120]

```
 841 aerkqeretf ssaegtvdkd ttimelrdrl pkkqqasast dgvdklsgke qsftslevrk
 901 vaetkekskh lktktckkvq dglsdiaekf lkkdqsdets eddkkqskkg teekkkpsdf
 961 kkkvikmeqq yesssdgtek lpereeichf pkgikqikng ttdgekkskk irdktskkkd
1021 elsdyaekst gkgdscdsse dkksknqayg rekkrcklig kssrkrqdcs ssdtekysmk
1081 edgcnssdkr lkrielrerr nlsskrntke iqsgssssda eessednkkk kqrtsskkka
1141 vivkckkrns lrtstkrkqa ditsssssdi cdddqnsigc gssdcqkikp vtcnlvlssh
1201 tgfcqssgde alsksvpvtv ddddddndpe nriakkmlle eikanlssde dgssddepee
1261 gkkrtgkqne enpgdeeakn qvnsesdsds eeskkpryrh rllrhkltvs dgesgeekkt
1321 kpkehkevkg rnrrkvssed sedsdfqesg vseevsesed eqrprtrsak kaeleenqrs
1381 ykqkkkrrri kvqedsssen ksnseeeeee keeeeeeeee eeeeeedend dskspgkgrk
1441 kirkilkddk lrtetqnalk eeeerrkria ererereklr evieiedasp tkcpittklv
1501 ldedeetkep lvqvhrnmvi klkphqvdgv qfmwdcccs vkktkkspgs gcilahcmgl
1561 gktlqvvsfl htvllcdkld fstalvvcpl ntalnwmnef ekwqeglkdd eklevselat
1621 vkrpqersym lqrwqedggv miigyemyrn laqgrnvksr klkeifnkal vdpgpdfvvc
1681 deghilknea savskamnsi rsrrriiltg tplqnnliey hcmvnfiken llgsikefrn
1741 rfinpiqngq cadstmvdvr vmkkrahily cmlagcvqrk dytaltkflp pkhcyvlavr
1801 mtsiqcklyq yyldhltgvg nnseggrgka gaklfqdfqm lsriwthpwc lqldyisken
1861 kgyfdedsmd efiasdsdet smslssddyt kkkkkgkkgk kdssssgsgs dndvevikvw
1921 nsrsrgggeg nvdetgnnps vslkleeska tsssnpsspa pdwykdfvtd adaevlehsg
1981 kmvllfeilr maeeigdkvl vfsqslisld liedflelas rektedkdkp liykgegkwl
2041 rnidyyrldg sttaqsrkkw aeefndetnv rgrlfiistk agslginlva anrviifdas
2101 wnpsydiqsi frvyrfgqtk pvyvyrflaq gtmedkiydr qvtkqslsfr vvdqqqverh
2161 ftmneltely tfepdllddp nsekkkkrdt pmlpkdtila ellqihkehi vgyhehdsll
2221 dhkeeeelte eerkaawaey eaekkgltmr fniptgtnlp pvsfnsqtpy ipfnlgalsa
2281 msnqqledli nqgrekvvea tnsvtavriq plediisavw kenmnlseaq vqalalsrqa
2341 sqeldvkrrc aiyndvltkq qmliscvqri lmnrrlqqqy nqqqqqqmty qqatlghlmm
2401 pkppnlimnp snyqqidmrg myqpvaggmq ppplqrappp mrsknpgpsq gksm
```

[0121]

智人α地中海贫血/智力迟钝综合征X连锁(ATRX)，转录物变体2，mRNA(SEQ ID NO: 8)

```
   1 aattctcctg cctgagcctc ggcccaacaa aatggcggcg gcagcggtgt cgctttgttt
  61 ccgcggctcc tgcggcggtg gcagtggtag cggcctttga gctgtgggga ggttccagca
 121 gcagctacag tgacgactaa gactccagtg catttctatc gtaaccgggc gcgggggagc
 181 gcagatcggc gcccagcaat cacagaagcc gacaaggcgt tcaagcgaaa acatgaccgc
 241 tgagcccatg agtgaaagca agttgaatac attggtgcag aagcttcatg acttccttgc
 301 acactcatca gaagaatctg aagaaacaag ttctcctcca cgacttgcaa tgaatcaaaa
 361 cacagataaa atcagtggtt ctggaagtaa ctctgatatg atggaaaaca gcaaggaaga
 421 gggaactagc tcttcagaaa aatccaagtc ttcaggatcg tcacgatcaa agaggaaacc
 481 ttcaattgta acaaagtatg tagaatcaga tgatgaaaaa cctttggatg atgaaactgt
 541 aaatgaagat gcgtctaatg aaaattcaga aaatgatatt actatgcaga gcttgccaaa
 601 agaagatggg cttcatggga ttgtgagctg cactgcttgt ggacaacagg tcaatcattt
 661 tcaaaaagat tccatttata gacacccttc attgcaagtt cttatttgta agaattgctt
 721 taagtattac atgagtgatg atattagccg tgactcagat ggaatggatg aacaatgtag
 781 gtggtgtgcg gaaggtggaa acttgatttg ttgtgacttt tgccataatg ctttctgcaa
 841 gaaatgcatt ctacgcaacc ttggtcgaaa ggagttgtcc acaataatgg atgaaaacaa
 901 ccaatggtat tgctacattt gtcacccaga gccttgttg gacttggtca ctgcatgtaa
 961 cagcgtattt gagaatttag aacagttgtt gcagcaaaat aagaagaaga taaaagttga
1021 cagtgaaaag agtaataaag tatatgaaca tacatccaga ttttctccaa agaagactag
1081 ttcaaattgt aatggagaag aaaagaaatt agatgattcc tgttctggct ctgtaaccta
```

[0122]

1141 ctcttattcc gcactaattg tgcccaaaga gatgattaag aaggcaaaaa aactgattga
1201 gaccacagcc aacatgaact ccagttatgt taaatttta aagcaggcaa cagataattc
1261 agaaatcagt tctgctacaa aattacgtca gcttaaggct tttaagtctg tgttggctga
1321 tattaagaag gctcatcttg cattggaaga agacttaaat tccgagtttc gagcgatgga
1381 tgctgtaaac aaagagaaaa ataccaaaga gcataaagtc atagatgcta agtttgaaac
1441 aaaagcacga aaaggagaaa aaccttgtgc tttggaaaag aaggatattt caaagtcaga
1501 agctaaactt tcaagaaaac aggtagatag tgagcacatg catcagaatg ttccaacaga
1561 ggaacaaaga acaaataaaa gtaccggtgg tgaacataag aaatctgata gaaaagaaga
1621 acctcaatat gaacctgcca acacttctga agatttagac atggatattg tgtctgttcc
1681 ttcctcagtt ccagaagaca tttttgagaa tcttgagact gctatggaag ttcagagttc
1741 agttgatcat caaggggatg gcagcagtgg aactgaacaa gaagtggaga gttcatctgt
1801 aaaattaaat atttcttcaa aagacaacag aggaggtatt aaatcaaaaa ctacagctaa
1861 agtaacaaaa gaattatatg ttaaactcac tcctgtttcc ctttctaatt ccccaattaa
1921 aggtgctgat tgtcaggaag ttccacaaga taaagatggc tataaaagtt gtggtctgaa
1981 ccccaagtta gagaaatgtg gacttggaca ggaaaacagt gataatgagc atttggttga
2041 aaatgaagtt tcattacttt tagaggaatc tgatcttcga agatccccac gtgtaaagac
2101 tacacccttg aggcgaccga cagaaactaa cctgtaaca tctaattcag atgaagaatg
2161 taatgaaaca gttaaggaga aacaaaaact atcagttcca gtgagaaaaa aggataagcg
2221 taattcttct gacagtgcta tagataatcc taagcctaat aaattgccaa aatctaagca
2281 atcagagact gtggatcaaa attcagattc tgatgaaatg ctagcaatcc tcaaagaggt
2341 gagcaggatg agtcacagtt cttcttcaga tactgatatt aatgaaattc atacaaacca
2401 taagacttig tatgatttaa agactcaggc ggggaaagat gataaaggaa aaaggaaacg
2461 aaaaagttct acatctggct cagattttga tactaaaaag ggcaaatcag ctaagagctc
2521 tataatttct aaaaagaaac gacaaaccca gtctgagtct tctaattatg actcagaatt
2581 agaaaaagag ataaagagca tgagtaaaat tggtgctgcc agaaccacca aaaaaagaat
2641 tccaaatata aaagattttg actcttctga agatgagaaa cacagcaaaa aaggaatgga
2701 taatcaaggg cacaaaaatt tgaagacctc acaagaagga tcatctgatg atgctgaaag
2761 aaaacaagag agagagactt tctcttcagc agaaggcaca gttgataaag acacgaccat
2821 catggaatta agagatcgac ttcctaagaa gcagcaagca agtgcttcca ctgatggtgt
2881 cgataagctt tctgggaaag agcagagttt tacttctttg gaagttagaa aagttgctga
2941 aactaaagaa aagagcaagc atctcaaaac caaaacatgt aaaaaagtac aggatggctt
3001 atctgatatt gcagagaaat tcctaaagaa agaccagagc gatgaaactt ctgaagatga
3061 taaaaagcag agcaaaaagg gaactgaaga aaaaaagaaa ccttcagact ttaagaaaaa
3121 agtaattaaa atggaacaac agtatgaatc ttcatctgat ggcactgaaa agttacctga
3181 gcgagaagaa atttgtcatt ttcctaaggg cataaaacaa attaagaatg gaacaactga
3241 tggagaaaag aaaagtaaaa aaataagaga taaaacttct aaaaagaagg atgaattatc
3301 tgattatgct gagaagtcaa cagggaaagg agatagttgt gactcttcag aggataaaaa
3361 gagtaagaat ggagcatatg gtagagagaa gaaaaggtgc aagttgcttg gaaagagttc
3421 aaggaagaga caagattgtt catcatctga tactgagaaa tattccatga aagaagatgg
3481 ttgtaactct tctgataaga gactgaaaag aatagaattg agggaaagaa gaaatttaag
3541 ttcaaagaga aatactaagg aaatacaaag tggctcatca tcatctgatg ctgaggaaag
3601 ttctgaagat aataaaaaga agaagcaaag aacttcatct aaaaagaagg cagtcattgt
3661 caaggagaaa aagagaaact ccctaagaac aagcactaaa aggaagcaag ctgacattac
3721 atcctcatct tcttctgata tagaagatga tgatcagaat tctataggtg agggaagcag
3781 cgatgaacag aaaattaagc ctgtgactga aaatttagtg ctgtcttcac atactggatt
3841 ttgccaatct tcaggagatg aagccttatc taaatcagtg cctgtcacag tggatgatga
3901 tgatgacgac aatgatcctg agaatagaat tgccaagaag atgcttttag aagaaattaa
3961 agccaatctt tcctctgatg aggatggatc ttcagatgat gagccagaag aagggaaaaa
4021 aagaactgga aaacaaaatg aagaaaaccc aggagatgag gaagcaaaaa atcaagtcaa
4081 ttctgaatca gattcagatt ctgaagaatc taagaagcca agatacagac ataggctttt
4141 gcggcacaaa ttgactgtga gtgacggaga atctggagaa gaaaaaaaga caaagcctaa
4201 agagcataaa gaagtcaaag gcagaaacag aagaaaggtg agcagtgaag attcagaaga

[0123]

4261 ttctgatttt caggaatcag gagttagtga agaagttagt gaatccgaag atgaacagcg
4321 gcccagaaca aggtctgcaa agaaagcaga gttggaagaa aatcagcgga gctataaaca
4381 gaaaaagaaa aggcgacgta ttaaggttca agaagattca tccagtgaaa acaagagtaa
4441 ttctgaggaa gaagaggagg aaaaagaaga ggaggaggaa gaggaggagg aggaggaaga
4501 ggaggaggaa gatgaaaatg atgattccaa gtctcctgga aaaggcagaa agaaaattcg
4561 gaagattctt aaagatgata aactgagaac agaaacacaa aatgctctta aggaagagga
4621 agagagacga aaacgtattg ctgagaggga gcgtgagcga gaaaaattga gagaggtgat
4681 agaaattgaa gatgcttcac ccaccaagtg tccaataaca accaagttgg ttttagatga
4741 agatgaagaa accaaagaac ctttagtgca ggttcataga aatatggtta tcaaattgaa
4801 accccatcaa gtagatggtg ttcagtttat gtgggattgc tgctgtgagt ctgtgaaaaa
4861 aacaaagaaa tctccaggtt caggatgcat tcttgcccac tgtatgggcc ttggtaagac
4921 tttacaggtg gtaagttttc ttcatacagt tcttttgtgt gacaaactgg atttcagcac
4981 ggcgttagtg gtttgtcctc ttaatactgc tttgaattgg atgaatgaat ttgagaagtg
5041 gcaagaggga ttaaaagatg atgagaagct tgaggtttct gaattagcaa ctgtgaaacg
5101 tcctcaggag agaagctaca tgctgcagag gtggcaagaa gatggtggtg ttatgatcat
5161 aggctatgag atgtatagaa atcttgctca aggaaggaat gtgaagagtc ggaaacttaa
5221 agaaatattt aacaaagctt tggttgatcc aggccctgat tttgttgttt gtgatgaagg
5281 ccatattcta aaaaatgaag catctgctgt ttctaaagct atgaattcta tacgatcaag
5341 gaggaggatt attttaacag gaacaccact tcaaaataac ctaattgagt atcattgtat
5401 ggttaatttt atcaaggaaa atttacttgg atccattaag gagttcagga atagatttat
5461 aaatccaatt caaaatggtc agtgtgcaga ttctaccatg gtagatgtca gagtgatgaa
5521 aaaacgtgct cacattctct atgagatgtt agctggatgt gttcagagga aagattatac
5581 agcattaaca aaattcttgc ctccaaaaca cgaatatgtg ttagctgtga gaatgacttc
5641 tattcagtgc aagctctatc agtactactt agatcactta acaggtgtgg gcaataatag
5701 tgaaggtgga agaggaaagg caggtgcaaa gcttttccaa gattttcaga tgttaagtag
5761 aatatggact catccttggt gtttgcagct agactacatt agcaaagaaa ataagggtta
5821 ttttgatgaa gacagtatgg atgaatttat agcctcagat tctgatgaaa cctccatgag
5881 tttaagctcc gatgattata caaaaaagaa gaaaaaaggg aaaaagggga aaaaagatag
5941 tagctcaagt ggaagtggca gtgacaatga tgttgaagtg attaaggtct ggaattcaag
6001 atctcgggga ggtggtgaag gaaatgtgga tgaaacagga aacaatcctt ctgtttcttt
6061 aaaactggaa gaaagtaaag ctacttcttc ttctaatcca agcagcccag ctccagactg
6121 gtacaaagat tttgttacag atgctgatgc tgaggtttta gagcattctg ggaaaatggt
6181 acttctcttt gaaattcttc gaatggcaga ggaaattggg gataaagtcc ttgttttcag
6241 ccagtccctc atatctctgg acttgattga agattttctt gaattagcta gtagggagaa
6301 gacagaagat aaagataaac ccctlattla taaagglgag gggaaglggc ttcgaaacat
6361 tgactattac cgtttagatg gttccactac tgcacagtca aggaagaagt gggctgaaga
6421 atttaatgat gaaactaatg tgagaggacg attatttatc atttctacta aagcaggatc
6481 tctaggaatt aatctggtag ctgctaatcg agtaattata ttcgacgctt cttggaatcc
6541 atcttatgac atccagagta tattcagagt ttatcgcttt ggacaaacta agcctgttta
6601 tgtatatagg ttcttagctc agggaaccat ggaagataag atttatgatc ggcaagtaac
6661 taagcagtca ctgtcttttc gagttgttga tcagcagcag gtggagcgtc attttactat
6721 gaatgagctt actgaacttt atacttttga gccagactta ttagatgacc ctaattcaga
6781 aaagaagaag aagagggata ctcccatgct gccaaaggat accatacttg cagagctcct
6841 tcagatacat aaagaacaca ttgtaggata ccatgaacat gattctcttt tggaccacaa
6901 agaagaagaa gagttgactg aagaagaaag aaaagcagct tgggctgagt atgaagcaga
6961 gaagaaggga ctgaccatgc gtttcaacat accaactggg accaatttac cccctgtcag
7021 tttcaactct caaactcctt atattccttt caatttggga gccctgtcag caatgagtaa
7081 tcaacagctg gaggacctca ttaatcaagg aagagaaaaa gttgtagaag caacaaacag
7141 tgtgacagca gtgaggattc aacctcttga ggatataatt tcagctgtat ggaaggagaa
7201 catgaatctc tcagaggccc aagtacaggc gttagcatta agtagacaag ccagccagga
7261 gcttgatgtt aaacgaagag aagcaatcta caatgatgta ttgacaaaac aacagatgtt

[0124]

7321 aatcagctgt gttcagcgaa tacttatgaa cagaaggctc cagcagcagt acaatcagca
7381 gcaacagcaa caaatgactt atcaacaagc aacactgggt cacctcatga tgccaaagcc
7441 cccaaatttg atcatgaatc cttctaacta ccagcagatt gatatgagag gaatgtatca
7501 gccagtggct ggtggtatgc agccaccacc attacagcgt gcaccacccc caatgagaag
7561 caaaaatcca ggaccttccc aagggaaatc aatgtgattt tgcactaaaa gcttaatgga
7621 ttgttaaaat catagaaaga tcttttattt ttttaggaat caatgactta acagaactca
7681 actgtataaa tagtttggtc cccttaaatg ccaatcttcc atattagttt tacttttttt
7741 ttttttaaat agggcatacc attcttcct gacatttgtc agtgatgttg cctagaatct
7801 tcttacacac gctgagtaca gaagatattt caaattgttt tcagtgaaaa caagtccttc
7861 cataatagta acaactccac agatttcctc tctaaatttt tatgcctgct tttagcaacc
7921 ataaaattgt cataaaatta ataaatttag gaaagaataa agatttatat attcattctt
7981 tacatataaa aacacacagc tgagttctta gagttgattc ctcaagttat gaaatacttt
8041 tgtacttaat ccatttcttg attaaagtga ttgaaatggt tttaatgttc ttttgactga
8101 agtctgaaac tgggctcctg ctttattgtc tctgtgactg aaagttagaa actgagggtt
8161 atctttgaca cagaattgtg tgcaatattc ttaaatacta ctgctctaaa agttggagaa
8221 gtcttgcagt tatcttagca ttgtataaac agccttaagt atagcctaag aagagaattc
8281 ctttttcttc tttagtcctt ctgccatttt ttatttttcag ttatatgtgc tgaaataatt
8341 actggtaaaa tttcagggtt gtggattatc ttccacacat gaatttttctc tctcctggca
8401 cgaatataaa gcacatctct taactgcatg gtgccagtgc taatgcttca tcctgttgct
8461 ggcagtggga tgtggactta gaaaatcaag ttctagcatt ttagtaggtt aacactgaag
8521 ttgtggttgt taggttcaca ccctgtttta taaacaacat caaaatggca gaaccattgc
8581 tgactttagg ttcacatgag gaatgtactt ttaacaattc ccagtactat caglattgtg
8641 aaataattcc tctgaaagat aagaatcact ggcttctatg cgcttctttt ctctcatcat
8701 catgttcttt taccccagtt tccttacatt tttttaaatt gtttcagagt ttgtttttt
8761 tttagtttag attgtgaggc aattattaaa tcaaaattaa ttcatccaat acccctttac
8821 tagaagtttt actagaaaat gtattacatt ttatttttc ttaatccagt tctgcaaaaa
8881 tgacctataa atttattcat gtacaatttt ggttacttga attgttaaag aaaacattgt
8941 ttttgactat gggagtcaac tcaacatggc agaaccattt ttgagatgat gatacaacag
9001 gtagtgaaac agcttaagaa ttccaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaaaactggg
9061 tttgggcttt gctttaggta tcactggatt agaatgagtt taacattagc taaaactgct
9121 ttgagttgtt tggatgatta agagattgcc atttttatct tggaagaact agtggtaaaa
9181 catccaagag cactaggatt gtgatacaga atttgtgagg tttggtggat ccacgcccct
9241 ctcccccact ttcccatgat gaaatatcac taataaatcc tgtatattta gatattatgc
9301 tagccatgta atcagattta tttaattggg tggggcaggt gtgtatttac tttagaaaaa
9361 atgaaaaaga caagatttat gagaaatatt tgaaggcagt acactctggc caactgttac
9421 cagttggtat ttctacaagt tcagaatatt ttaaacctga tttactagac ctgggaattt
9481 tcaacatggt ctaattattt actcaaagac atagatgtga aaattttagg caacctttta
9541 aatcttttc accatggatg aaactataac ttaaagaata atacttagaa gggttaattg
9601 gaaatcagag tttgaaataa aacttggacc actttgtata cactcttctc acttgacatt
9661 ttagctatat aatatgtact ttgagtataa catcaagctt taacaaatat ttaaagacaa
9721 aaaaatcacg tcagtaaaat actaaaaggc tcatttttat atttgtttta gatgttttaa
9781 atagttgcaa tggattaaaa atgatgattt aaaatgttgc ttgtaataca gttttgcctg
9841 ctaaattctc cacattttgt aacctgtttt atttctttgg gtgtaaagcg tttttgctta
9901 gtattgtgat attgtatatg ttttgtccca gttgtatagt aatgtttcag tccatcatcc
9961 agctttggct gctgaaatca tacagctgtg aagacttgcc tttgtttctg ttagactgct
10021 tttcagttct gtattgagta tcttaagtac tgtagaaaag atgtcacttc ttcctttaag
10081 gctgttttgt aatatatata aggactggaa ttgtgttttt aaagaaaagc attcaagtat
10141 gacaatatac tatctgtgtt ttcaccattc aaagtgctgt ttagtagttg aaacttaaac
10201 tatttaatgt catttaataa agtgaccaaa atgtgttgtg ctctttattg tattttcaca
10261 gctttgaaaa tctgtgcaca tactgtttca tagaaaatgt atagctttig ttgtcctata
10321 taatggtggt tcttttgcac atttagttat ttaatattga gaggtcacga agtttggtta
10381 ttgaatctgt tatatactaa attctgtaaa gggagatctc tcatctcaaa aagaatttac

[0125]

10441 ataccaggaa gtccatgtgt gtttgtgtta gttttggatg tctttgtgta atccagcccc
10501 atttcctgtt tcccaacagc tgtaacactc attttaagtc aagcagggct accaacccac
10561 acttgataga aaagctgctt accattcaga agcttcctta ttacctggcc tccaaatgag
10621 ctgaatattt tgtagccttc ccttagctat gttcattttc cctccattat cataaaatca
10681 gatcgatatt tatgtgcccc aaacaaaact ttaagagcag ttacattctg tcccagtagc
10741 ccttgtttcc tttgagagta gcatgttgtg aggctataga gacttattct accagtaaaa
10801 caggtcaatc cttttacatg tttattatac taaaaattat gttcagggta tttactactt
10861 tatttcacca gactcagtct caagtgactt ggctatctcc aaatcagatc tacccttaga
10921 gaataaacat ttttctaccg ttatttttt tcaagtctat aatctgagcc agtcccaaag
10981 gagtgatcaa gtttcagaaa tgctttcatc ttcacaacat tttatatata ctattatatg
11041 gggtgaataa agttttaaat ccgaaatata aaaaaaaaaa aaaaaaaa

[0126] 有需要的受试者可能具有ARID1A的降低表达、单倍剂量不足、和/或功能损失。例如，受试者可包含选自下组的突变，该组由以下各项组成：SEQ ID NO:11的氨基酸位置884处的野生型残基半胱氨酸(C)的无义突变(C884*)、氨基酸位置966处的赖氨酸(K)取代野生型残基谷氨酸(E)(E966K)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1411处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q1411*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1720处的野生型残基苯丙氨酸(F)处的阅读框移码突变(F1720fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1847处的野生型残基甘氨酸(G)处的阅读框移码突变(G1847fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1874处的野生型残基半胱氨酸(C)处的阅读框移码突变(C1874fs)、氨基酸位置1957处的谷氨酸(E)取代野生型残基天冬氨酸(D)(D1957E)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1430处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q1430*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1721处的野生型残基精氨酸(R)处的阅读框移码突变(R1721fs)、氨基酸位置1255处的谷氨酸(E)取代野生型残基甘氨酸(G)(G1255E)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置284处的野生型残基甘氨酸(G)处的阅读框移码突变(G284fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1722处的野生型残基精氨酸(R)的无义突变(R1722*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置274处的野生型残基蛋氨酸(M)处的阅读框移码突变(M274fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1847处的野生型残基甘氨酸(G)处的阅读框移码突变(G1847fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置559处的野生型残基P处的阅读框移码突变(P559fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1276处的野生型残基精氨酸(R)的无义突变(R1276*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置2176处的野生型残基谷氨酰胺(Q)处的阅读框移码突变(Q2176fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置203处的野生型残基组氨酸(H)处的阅读框移码突变(H203fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置591处的野生型残基丙氨酸(A)处的阅读框移码突变(A591fs)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置1322处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q1322*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置2264处的野生型残基丝氨酸(S)的无义突变(S2264*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置586处的野生型残基谷氨酰胺(Q)的无义突变(Q586*)、SEQ ID NO:11的氨基酸位置548处的野生型残基谷氨酰胺(Q)处的阅读框移码突变(Q548fs)、以及SEQ ID NO:11的氨基酸位置756处的野生型残基天冬酰胺(N)处的阅读框移码突变(N756fs)。本文所用的“*”是指终止密码子。本文所用的“fs”是指阅读框移码。

[0127]

富含AT的交互结构域结合蛋白1A（ARID1A）同种型a [智人]（SEQ ID NO: 9）

1 maaqvapaaa sslgnppppp pselkkaeqq qreeaggeaa aaaaaergem kaaagqeseg
61 pavgppqplg kelqdgaesn ggggggggags gggpgaepdl knsngnagpr palnnnltep
121 pgggggggssd gvgapphsaa aalpppaygf gqpygrspsa vaaaaaavfh qqhggqqspg
181 laalqsgggg glepyagpqq nshdhgfpnh qynsyypnrs aypppapaya lssprggtpg
241 sgaaaaagsk pppsssasas sssssfaqqr fgamgggggps aagggtpqpt atptlnqllt
301 spssargyqg ypggdysggp qdggagkgpa dmasqcwgaa aaaaaaaaas ggaqqrshha
361 pmspgssggg gqplartpqp sspmdqmgkm rpqpyggtnp ysqqqgppsg pqqghgypgq
421 pygsqtpqry pmtmqgraqs amgglsytqq ippygqqgps gygqqggqtpy ynqqsphpqq
481 qqppysqqpp sqtphaqpsy qqqpqsqppq lqssqppysq qpsqpphqqs papypsqqst
541 tqqhpqsqpp ysqpqaqspy qqqqpqqpap stlsqqaayp qpqsqqsqqt aysqqrfppp
601 qelsqdsfgs qassapsmts skggqedmnl slqsrpsslp dlsgsiddlp mgtegalspg
661 vstsgisssq geqsnpaqsp fsphtsphlp girgpspspv gspasvaqsr sgplspaavp
721 gnqmpprpps gqsdsimhps mnqssiaqdr gymqrnpqmp qysspqpgsa lsprqpsggq
781 ihtgmgsyqq nsmgsygpqg gqygpqggyp rqpnynalpn anypsagmag ginpmgaggq
841 mhgqpgippy gtlppgrmsh asmgnrpygp nmanmppqvg sgmcpppggm nrktqetava
901 mhvaansiqn rppgypnmnq ggmmgtgppy gqginsmagm inpqgppysm ggtmannsag
961 maaspemmgl gdvkltpatk mnnkadgtpk teskskksss stttnekitk lyelggeper
1021 kmwvdrylaf teekamgmtn lpavgrkpld lyrlyvsvke iggltqvnkn kkwrelatnl
1081 nvgtsssaas slkkqyiqcl yafcckicrg cdpppdifaa adskksqpki qppspagsgs
1141 mqgpqtpqst sssmaeggdl kpptpastph sqipplpgms rsnsvgiqda fndgsdstfq
1201 krnsmtpnpg yqpsmntsdm mgrmsyepnk dpygsmrkap gsdpfmssgq gpnggmgdpy
1261 sraagpglgn vamgprqhyp yggpydrvrt epgigpegnm stgapqpnlm psnpdsgmys
1321 psryppqqqq qqqqrhdsyg nqfstqgtps gspfpsqqtt myqqqqqnyk rpmdgtygpp
1381 akrhegemys vpystgqgqp qqqqlppaqp qpasqqqaaq pspqqdvynq ygnaypatat
1441 aaterrpagg pqnqfpfqfg rdrvsappgt naqqnmppqm mggpiqasae vaqqgtmwqg
1501 rndmtynyan rqstgsapqg payhgvnrtd emlhtdqran hegswpshgt rqppygpsap
1561 vppmtrppps nyqpppsmqn hipqvsspap lprpmcnrts pskspfllhsg mkmqkagppv
1621 pashiapapv qppmirrdit fppgsveatq pvlkqrrrlt mkdigtpeaw rvmmslksgl
1681 laestwaldt inillyddns imtfnlsqlp gllellveyf rrclieifgi lkeyevgdpg
1741 qrtlldpgrf skvsspapme ggeeeeellg pkleeeeeee vvendeeiaf sgkdkpasen
1801 scckliskfd klpvkivqkn dpfvvdcsdk lgrvqcfdsg llhwrigggd ttchiqthfc
1861 sktellpsrp hapcppaprk hvttaegtpg ttdqegpppd gppekritat mddmlstrss
1921 tltedgakss eaikesskfp fgispaqshr nikiledeph skdetplctl ldwqdslakr
1981 cvcvsntirs lsfvpgndfe mskhpgllli lgklillhhk hperkqaplt yekeeeqdqg
2041 vscnkvcwww dclcmlrcnt lvtlanisgq ldlspypcsi clpvldgllh wavcpsacaq
2101 dpfstlgpna vlspqrlvle tlsklsiqdn nvdlilatpp fsrleklyst mvrflsdrkn
2161 pvcremavvl lanlaqgdsl aaraiavqkg signllgfle dslaatqfqq sqasllhmqn
2221 ppfeptsvdm mrraaralla lakvdenhse ftlyesrlld isvsplmnsl vsqvicdvlf
2281 ligqs

[0128]

智人富含AT的交互结构域1A（SWI样）（ARID1A），转录物变体1，mRNA（SEQ ID NO: 10）

1 cagaaagcgg agagtcacag cggggccagg ccctggggag cggagcctcc accgcccccc

[0129]

61 tcattcccag gcaagggctt ggggggaatg agccgggaga gccgggtccc gagcctacag
121 agccgggagc agctgagccg ccggcgcctc ggccgccgcc gccgcctcct cctcctccgc
181 cgccgccagc ccggagcctg agccggcggg gcgggggggga gaggagcgag cgcagcgcag
241 cagcggagcc ccgcgaggcc cgcccgggcg ggtggggagg gcagcccggg ggactgggcc
301 ccggggcggg gtgggagggg gggagaagac gaagacaggg ccgggtctct ccgcggacga
361 gacagcgggg atcatggccg cgcaggtcgc ccccgccgcc gccagcagcc tgggcaaccc
421 gccgccgccg ccgccctcgg agctgaagaa agccgagcag cagcagcggg aggaggcggg
481 gggcgaggcg gcggcggcgg cagcggccga gcgcggggaa atgaaggcag ccgccgggca
541 ggaaagcgag ggccccgccg tggggccgcc gcagccgctg ggaaaggagc tgcaggacgg
601 ggccgagagc aatgggggtg gcggcggcgg cggagccggc agcggcggcg ggcccggcgc
661 ggagccggac ctgaagaact cgaacgggaa cgcgggccct aggcccgccc tgaacaataa
721 cctcacggag ccgccccggcg gcggcggtgg cggcagcagc gatggggtgg gggcgcctcc
781 tcactcagcc gcggccgcct tgccgccccc agcctacggc ttcgggcaac cctacggccg
841 gagccccgtct gccgtcgccg ccgccgcggc cgccgtcttc caccaacaac atggcggaca
901 acaaagccct ggcctggcag cgctgcagag cggcggcggc gggggcctgg agccctacgc
961 ggggccccag cagaactctc acgaccacgg cttccccaac caccagtaca actcctacta
1021 ccccaaccgc agcgcctacc ccccgccccgc cccggcctac gcgctgagct ccccgagagg
1081 tggcactccg ggctccggcg cggcggcggc tgccggctcc aagccgcctc cctcctccag
1141 cgcctccgcc tcctcgtcgt cttcgtcctt cgctcagcag cgcttcgggg ccatgggggg
1201 aggcggcccc tccgcggccg gcgggggaac tccccagccc accgccaccc ccaccctcaa
1261 ccaactgctc acgtcgccca gctcggcccg gggctaccag ggctaccccg ggggcgacta
1321 cagtggcggg ccccaggacg ggggcgccgg caagggcccg gcggacatgg cctcgcagtg
1381 ttgggggggct gcggcggcgg cagctgcggc ggcggccgcc tcgggagggg cccaacaaag
1441 gagccaccac gcgcccatga gccccgggag cagcggcggc ggggggcagc cgctcgcccg
1501 gacccctcag ccatccagtc caatggatca gatgggcaag atgagacctc agccatatgg
1561 cgggactaac ccatactcgc agcaacaggg acctccgtca ggaccgcagc aaggacatgg
1621 gtacccaggg cagccatacg ggtcccagac cccgcagcgg tacccgatga ccatgcaggg
1681 ccgggcgcag agtgccatgg gcggcctctc ttatacacag cagattcctc cttatggaca
1741 acaaggcccc agcgggtatg gtcaacaggg ccagactcca tattacaacc agcaaagtcc
1801 tcaccctcag cagcagcagc caccctactc ccagcaacca ccgtcccaga ccctcatgc
1861 ccaaccttcg tatcagcagc agccacagtc tcaaccacca cagctccagt cctctcagcc
1921 tccatactcc cagcagccat cccagcctcc acatcagcag tccccggctc catacccctc
1981 ccagcagtcg acgacacagc agcaccccca gagccagccc ccctactcac agccacaggc
2041 tcagtctcct taccagcagc agcaacctca gcagccagca ccctcgacgc tctcccagca
2101 ggctgcgtat cctcagcccc agtctcagca gtcccagcaa actgcctatt cccagcagcg
2161 cttccctcca ccgcaggagc tatctcaaga ttcatttggg tctcaggcat cctcagcccc
2221 ctcaatgacc tccagtaagg gagggcaaga agatatgaac ctgagccttc agtcaagacc
2281 ctccagcttg cctgatctat ctggttcaat agatgacctc cccatgggga cagaaggagc
2341 tctgagtcct ggagtgagca catcagggat ttccagcagc caaggagagc agagtaatcc
2401 agctcagtct cctttctctc ctcataccte ccctcacctg cctggcatcc gaggcccttc
2461 cccgtcccct gttggctctc ccgccagtgt tgctcagtct cgctcaggac cactctcgcc
2521 tgctgcagtg ccaggcaacc agatgccacc tcggccaccc agtggccagt cggacagcat
2581 catgcatcct tccatgaacc aatcaagcat tgcccaagat cgaggttata tgcagaggaa
2641 cccccagatg ccccagtaca gttcccccca gcccggctca gccttatctc cgcgtcagcc
2701 ttccggagga cagatacaca caggcatggg ctcctaccag cagaactcca tggggagcta
2761 tggtccccag gggggtcagt atggcccaca aggtggctac cccaggcagc caaactataa
2821 tgccttgccc aatgccaact accccagtgc aggcatggct ggaggcataa accccatggg
2881 tgccggaggt caaatgcatg gacagcctgg catcccacct tatggcacac tccctccagg

[0130]

2941 gaggatgagt cacgcctcca tgggcaaccg gccttatggc cctaacatgg ccaatatgcc
3001 acctcaggtt gggtcaggga tgtgtccccc accagggggc atgaaccgga aaacccaaga
3061 aactgctgtc gccatgcatg ttgctgccaa ctctatccaa aacaggccgc caggctaccc
3121 caatatgaat caaggggggca tgatgggaac tggacctcct tatggacaag ggattaatag
3181 tatggctggc atgatcaacc ctcagggacc cccatattcc atgggtggaa ccatggccaa
3241 caattctgca gggatggcag ccagcccaga gatgatgggc cttggggatg taaagttaac
3301 tccagccacc aaaatgaaca acaaggcaga tgggacaccc aagacagaat ccaaatccaa
3361 gaaatccagt tcttctacta caaccaatga gaagatcacc aagttgtatg agctgggtgg
3421 tgagcctgag aggaagatgt gggtggaccg ttatctggcc ttcactgagg agaaggccat
3481 gggcatgaca aatctgcctg ctgtgggtag gaaacctctg gacctctatc gcctctatgt
3541 gtctgtgaag gagattggtg gattgactca ggtcaacaag aacaaaaaat ggcgggaact
3601 tgcaaccaac ctcaatgtgg gcacatcaag cagtgctgcc agctccttga aaaagcagta
3661 tatccagtgt ctctatgcct ttgaatgcaa gattgaacgg ggagaagacc ctcccccaga
3721 catctttgca gctgctgatt ccaagaagtc ccagcccaag atccagcctc cctctcctgc
3781 gggatcagga tctatgcagg ggccccagac tccccagtca accagcagtt ccatggcaga
3841 aggaggagac ttaaagccac caactccagc atccacacca cacagtcaga tccccccatt
3901 gccaggcatg agcaggagca attcagttgg gatccaggat gccttaatg atggaagtga
3961 ctccacattc cagaagcgga attccatgac tccaaacccct gggtatcagc ccagtatgaa
4021 tacctctgac atgatggggc gcatgtccta tgagccaaat aaggatcctt atggcagcat
4081 gaggaaagct ccagggagtg atcccttcat gtcctcaggg cagggccccа acggcgggat
4141 gggtgacccc tacagtcgtg ctgccggccc tgggctagga aatgtggcga tgggaccacg
4201 acagcactat ccctatggag gtccttatga cagagtgagg acggagcctg gaatagggcc
4261 tgagggaaac atgagcactg gggccccaca gccgaatctc atgccttcca acccagactc
4321 ggggatgtat tctcctagcc gctacccccc gcagcagcag cagcagcagc agcaacgaca
4381 tgattcctat ggcaatcagt tctccaccca aggcaccccc tctggcagcc ccttccccag
4441 ccagcagact acaatgtatc aacagcaaca gcagaattac aagcggccaa tggatggcac
4501 atatggccct cctgccaagc ggcacgaagg ggagatgtac agcgtgccat acagcactgg
4561 gcaggggcag cctcagcagc agcagttgcc cccagccccag ccccagcctg ccagccagca
4621 acaagctgcc cagccttccc ctcagcaaga tgtatacaac cagtatggca atgcctatcc
4681 tgccactgcc acagctgcta ctgagcgccg accagcaggc ggcccccaga accaatttcc
4741 attccagttt ggccgagacc gtgtctctgc acccccctggc accaatgccc agcaaaacat
4801 gccaccacaa atgatgggcg gccccataca ggcatcagct gaggttgctc agcaaggcac
4861 catgtggcag gggcgtaatg acatgaccta taattatgcc aacaggcaga gcacgggctc
4921 tgcccccccag ggcccccgcct atcatggcgt gaaccgaaca gatgaaatgc tgcacacaga
4981 tcagagggcc aaccacgaag gctcgtggcc ttcccatggc acacgccagc ccccatatgg
5041 tccctctgcc cctgtgcccc ccatgacaag gccccctcca tctaactacc agccccccacc
5101 aagcatgcag aatcacattc ctcaggtatc cagccctgct cccctgcccc ggccaatgga
5161 gaaccgcacc tctcctagca agtctccatt cctgcactct gggatgaaaa tgcagaaggc
5221 aggtcccccа gtacctgcct cgcacatagc acctgccccct gtgcagcccc ccatgatteg
5281 gcgggatatc accttcccac ctggctctgt tgaagccaca cagcctgtgt tgaagcagag
5341 gaggcggctc acaatgaaag acattggaac cccggaggca tggcgggtaa tgatgtccct
5401 caagtctggt ctcctggcag agagcacatg ggcattagat accatcaaca tcctgctgta
5461 tgatgacaac agcatcatga ccttcaacct cagtcagctc ccagggttgc tagagctcct
5521 tgtagaatat ttccgacgat gcctgattga gatctttggc attttaaagg agtatgaggt
5581 gggtgaccca ggacagagaa cgctactgga tcctgggagg ttcagcaagg tgtctagtcc
5641 agctcccatg gagggtgggg aagaagaaga agaacttcta ggtcctaaac tagaagagga
5701 agaagaagag gaagtagttg aaaatgatga ggagatagcc ttttcaggca aggacaagcc
5761 agcttcagag aatagtgagg agaagctgat cagtaagttt gacaagcttc cagtaaagat
5821 cgtacagaag aatgatccat ttgtgggtgga ctgctcagat aagcttgggc gtgtgcagga
5881 gtttgacagt ggcctgctgc actggcggat tggtgggggg gacaccactg agcatatcca
5941 gacccacttc gagagcaaga cagagctgct gccttcccgg cctcacgcac cctgcccacc
6001 agccccctcgg aagcatgtga caacagcaga gggtacacca gggacaacag accaggaggg

[0131]

6061 gccccccacct gatggacctc cagaaaaacg gatcacagcc actatggatg acatgttgtc
6121 tactcggtct agcaccttga ccgaggatgg agctaagagt tcagaggcca tcaaggagag
6181 cagcaagttt ccatttggca ttagcccagc acagagccac cggaacatca agatcctaga
6241 ggacgaaccc cacagtaagg atgagacccc actgtgtacc cttctggact ggcaggattc
6301 tcttgccaag cgctgcgtct gtgtgtccaa taccattcga agcctgtcat ttgtgccagg
6361 caatgacttt gagatgtcca aacacccagg gctgctgctc atcctgggca agctgatcct
6421 gctgcaccac aagcacccag aacggaagca ggcaccacta acttatgaaa aggaggagga
6481 acaggaccaa ggggtgagct gcaacaaagt ggagtggtgg tgggactgct tggagatgct
6541 ccgggaaaac accttggtta cactcgccaa catctcgggg cagttggacc tatctccata
6601 ccccgagagc atttgcctgc ctgtcctgga cggactccta cactgggcag tttgcccttc
6661 agctgaagcc caggacccct tttccaccct gggccccaat gccgtccttt ccccgcagag
6721 actggtcttg gaaaccctca gcaaactcag catccaggac aacaatgtgg acctgattct
6781 ggccacaccc ccttcagcc gcctggagaa gttgtatagc actatggtgc gcttcctcag
6841 tgaccgaaag aacccggtgt gccgggagat ggctgtggta ctgctggcca acctggctca
6901 gggggacagc ctggcagctc gtgccattgc agtgcagaag ggcagtatcg gcaacctcct
6961 gggcttccta gaggacagcc ttgccgccac acagttccag cagagccagg ccagcctcct
7021 ccacatgcag aacccaccct ttgagccaac tagtgtggac atgatgcggc gggctgcccg
7081 cgcgctgctt gccttggcca aggtggacga gaaccactca gagtttactc tgtacgaatc
7141 acggctgttg gacatctcgg tatcaccgtt gatgaactca ttggtttcac aagtcatttg
7201 tgatgtactg tttttgattg gccagtcatg acagccgtgg gacacctccc ccccccgtgt
7261 gtgtgtgcgt gtgtggagaa cttagaaact gactgttgcc ctttatttat gcaaaaccac
7321 ctcagaatcc agtttaccct gtgctgtcca gcttctccct tgggaaaaag tctctcctgt
7381 ttctctctcc tccttccacc tccctctccc ccatcacctc acgcctttct gttccttgtc
7441 ctcaccttac tccctcagg accctacccc accctctttg aaaagacaaa gctctgccta
7501 catagaagac ttttttttatt ttaaccaaag ttactgttgt ttacagtgag tttggggaaa
7561 aaaaataaaa taaaaatggc tttcccagtc cttgcatcaa cgggatgcca catttcataa
7621 ctgtttttaa tggtaaaaaa aaaaaaaaaa aatacaaaaa aaaattctga aggacaaaaa
7681 aggtgactgc tgaactgtgt gtggtttatt gttgtacatt cacaatcttg caggagccaa
7741 gaagttcgca gttgtgaaca gaccctgttc actggagagg cctgtgcagt agagtgtaga
7801 ccctttcatg tactgtactg tacacctgat actgtaaaca tactgtaata ataatgtctc
7861 acatggaaac agaaaacgct gggtcagcag caagctgtag tttttaaaaa tgtttttagt
7921 taaacgttga ggagaaaaaa aaaaaaggct tttcccccaa agtatcatgt gtgaacctac
7981 aacaccctga cctctttctc tcctccttga ttgtatgaat aaccctgaga tcacctctta
8041 gaactggttt taacctttag ctgcagcggc tacgctgcca cgtgtgtata tatatgacgt
8101 tgtacattgc acatacccct ggatccccac agtttggtcc tcctcccagc tacccctttа
8161 tagtatgacg agttaacaag ttggtgacct gcacaaagcg agacacagct atttaatctc
8221 ttgccagata tcgccccctct tggtgcgatg ctgtacaggt ctctgtaaaa agtccttgct
8281 gtctcagcag ccaatcaact tatagtttat ttttttctgg gttttgttt tgtttgttt
8341 tctttctaat cgaggtgtga aaaagttcta ggttcagttg aagttctgat gaagaaacac
8401 aattgagatt ttttcagtga taaaatctgc atatttgtat ttcaacaatg tagctaaaac
8461 ttgatgtaaa ttcctccttt ttttcctttt ttggcttaat gaatatcatt tattcagtat
8521 gaaatcttta tactatatgt tccacgtgtt aagaataaat gtacattaaa tcttggtaag
8581 acttt

[0132]

富含AT的交互结构域结合蛋白1A（ARID1A）同种型b（SEQ ID NO: 11）
1 maaqvapaaa sslgnppppp pselkkaeqq qreeaggeaa aaaaaergem kaaagqeseg 61 pavgppqplg kelqdgaesn ggggggggags gggpgaepdl knsngnagpr palnnnltep 121 pgggggggssd gvgapphsaa aalpppaygf gqpygrspsa vaaaaaavfh qqhggqqspg 181 laalqsgggg glepyagpqq nshdhgfpnh qynsyypnrs aypppapaya lssprggtpg 241 sgaaaaagsk pppsssasas sssssfaqqr fgamggggps aagggtpqpt atptlnqllt

[0133]

301 spssargyqg ypggdysggp qdggagkgpa dmasqcwgaa aaaaaaaaas ggaqqrshha
361 pmspgssggg gqplartpqp sspmdqmgkm rpqpyggtnp ysqqqgppsg pqqghgypgq
421 pygsqtpqry pmtmqgraqs amgglsytqq ippygqqgps gygqqgqtpy ynqqsphpqq
481 qqppysqqpp sqtphaqpsy qqqpqsqppq lqssqppysq qpsqpphqqs papypsqqst
541 tqqhpqsqpp ysqpqaqspy qqqqpqqpap stlsqqaayp qpqsqqsqqt aysqqrfppp
601 qelsqdsfgs qassapsmts skggqedmnl slqsrpsslp dlsgsiddlp mgtegalspg
661 vstsgisssq geqsnpaqsp fsphtsphlp girgpspspv gspasvaqsr sgplspaavp
721 gnqmpprpps gqsdsimhps mnqssiaqdr gymqrnpqmp qysspqpgsa lsprqpsggq
781 ihtgmgsyqq nsmgsygpqg gqygpqggyp rqpnynalpn anypsagmag ginpmgaggq
841 mhgqpgippy gtlppgrmsh asmgnrpygp nmanmppqvg sgmcpppggm nrktqetava
901 mhvaansiqn rppgypnmnq ggmmgtgppy gqginsmagm inpqgppysm ggtmannsag
961 maaspemmgl gdvkltpatk mnnkadgtpk teskskksss stttnekitk lyelggeper
1021 kmwvdrylaf teekamgmtn lpavgrkpld lyrlyvsvke iggltqvnkn kkwrelatnl
1081 nvgtsssaas slkkqyiqel yafeckierg edpppdifaa adskksqpki qppspagsgs
1141 mqgpqtpqst sssmaeggdl kpptpastph sqipplpgms rsnsvgiqda fndgsdstfq
1201 krnsmtpnpg yqpsmntsdm mgrmsyepnk dpygsmrkap gsdpfmssgq gpnggmgdpy
1261 sraagpglgn vamgprqhyp yggpydrvrt epgigpegnm stgapqpnlm psnpdsgmys
1321 psryppqqqq qqqqrhdsyg nqfstqgtps gspfpsqqtt myqqqqqvss paplprpmen
1381 rtspskspfl hsgmkmqkag ppvpashiap apvqppmirr ditfppgsve atqpvlkqrr
1441 rltmkdigtp eawrvmmslk sgllaestwa ldtinillyd dnsimtfnls qlpgllellv
1501 eyfrrcliei fgilkeyevg dpgqrtlldp grfskvsspa pmeggeeeee llgpkleeee
1561 eeevvendee iafsgkdkpa senseeklis kfdklpvkiv qkndpfvvdc sdklgrvqef
1621 dsgllhwrig ggdttehiqt hfesktellp srphapcppa prkhvttaeg tpgttdqegp
1681 ppdgppckri tatmddmlst rsstltcdga ksscaikcss kfpfgispaq shrnikilcd
1741 ephskdetpl ctlldwqdsl akrcvcvsnt irslsfvpgn dfemskhpgl llilgklill
1801 hhkhperkqa pltyekeeeq dqgvscnkve wwwdclemlr entlvtlani sgqldlspyp
1861 esiclpvldg llhwavcpsa eaqdpfstlg pnavlspqrl vletlsklsi qdnnvdlila
1921 tppfsrlekl ystmvrflsd rknpvcrema vvllanlaqg dslaaraiav qkgsignllg
1981 fledslaatq fqqsqasllh mqnppfepts vdmmrraara llalakvden hseftlyesr
2041 lldisvsplm nslvsqvicd vlfligqs

智人富含AT的交互结构域1A（SWI样）（ARID1A），转录物变体2，mRNA（SEQ ID NO: 12）

[0134]

1 cagaaagcgg agagtcacag cggggccagg ccctggggag cggagcctcc accgccccgc
61 tcattcccag gcaagggctt ggggggaatg agccgggaga gccgggtccc gagcctacag
121 agccgggagc agctgagccg ccggcgcctc ggccgccgcc gccgcctcct cctcctccgc
181 cgccgccagc ccggagcctg agccggcggg gcgggggggga gaggagcgag cgcagcgcag
241 cagcggagcc ccgcgaggcc cgcccgggcg ggtggggagg gcagcccggg ggactgggcc
301 ccgggggcggg gtgggagggg gggagaagac gaagacaggg ccgggtctct ccgcggacga

[0135]

361 gacagcgggg atcatggccg cgcaggtcgc ccccgccgcc gccagcagcc tgggcaaccc
421 gccgccgccg ccgccctcgg agctgaagaa agccgagcag cagcagcggg aggaggcggg
481 gggcgaggcg gcggcggcgg cagcggccga gcgcggggaa atgaaggcag ccgccgggca
541 ggaaagcgag ggccccgccg tggggccgcc gcagccgctg ggaaaggagc tgcaggacgg
601 ggccgagagc aatgggggtg gcggcggcgg cggagccggc agcggcggcg ggccccggcgc
661 ggagccggac ctgaagaact cgaacgggaa cgcgggccct aggccccgccc tgaacaataa
721 cctcacggag ccgccccggcg gcggcggtgg cggcagcagc gatggggtgg gggcgcctcc
781 tcactcagcc gcggccgcct tgccgccccc agcctacggc ttcgggcaac cctacggccg
841 gagccccgtct gccgtcgccg ccgccgcggc cgccgtcttc caccaacaac atggcggaca
901 acaaagcccct ggcctggcag cgctgcagag cggcggcggc gggggcctgg agccctacgc
961 ggggccccag cagaactctc acgaccacgg cttccccaac caccagtaca actcctacta
1021 ccccaaccgc agcgcctacc ccccgccccgc cccggcctac gcgctgagct ccccgagagg
1081 tggcactccg ggctccggcg cggcggcggc tgccggctcc aagccgcctc cctcctccag
1141 cgcctccgcc tcctcgtcgt cttcgtcctt cgctcagcag cgcttcgggg ccatgggggg
1201 aggcggcccc tccgcggccg gcgggggaac tccccagccc accgccaccc ccaccctcaa
1261 ccaactgctc acgtcgccca gctcggcccg gggctaccag ggctaccccg ggggcgacta
1321 cagtggcggg ccccaggacg ggggcgccgg caagggcccg gcggacatgg cctcgcagtg
1381 ttgggggget gcggcggcgg cagctgcggc ggcggccgcc tcgggagggg cccaacaaag
1441 gagccaccac gcgcccatga gccccgggag cagcggcggc gggggcagc cgctcgcccg
1501 gacccctcag ccatccagtc caatggatca gatgggcaag atgagacctc agccatatgg
1561 cgggactaac ccatactcgc agcaacaggg acctccgtca ggaccgcagc aaggacatgg
1621 gtacccaggg cagccatacg ggtcccagac cccgcagcgg tacccgatga ccatgcaggg
1681 ccgggcgcag agtgccatgg gcggcctctc ttatacacag cagattcctc cttatggaca
1741 acaaggcccc agcgggtatg gtcaacaggg ccagactcca tattacaacc agcaaagtcc
1801 tcaccctcag cagcagcagc cacccctactc ccagcaacca ccgtcccaga ccctcatgc
1861 ccaaccttcg tatcagcagc agccacagtc tcaaccacca cagctccagt cctctcagcc
1921 tccatactcc cagcagccat cccagcctcc acatcagcag tccccggctc catacccctc
1981 ccagcagtcg acgacacagc agcacccccca gagccagccc ccctactcac agccacaggc
2041 tcagtctcct taccagcagc agcaacctca gcagccagca ccctcgacgc tctcccagca
2101 ggctgcgtat cctcagcccc agtctcagca gtcccagcaa actgcctatt cccagcagcg
2161 cttccctcca ccgcaggagc tatctcaaga ttcatttggg tctcaggcat cctcagcccc
2221 ctcaatgacc tccagtaagg gagggcaaga agatatgaac ctgagccttc agtcaagacc
2281 ctccagcttg cctgatctat ctggttcaat agatgacctc cccatgggga cagaaggagc
2341 tctgagtcct ggagtgagca catcagggat ttccagcagc caaggagagc agagtaatcc
2401 agctcagtct cctttctctc ctcatacctc ccctcacctg cctggcatcc gaggcccttc
2461 cccgtcccct gttggctctc ccgccagtgt tgctcagtct cgctcaggac cactctgcc
2521 tgctgcagtg ccaggcaacc agatgcccacc tcggccaccc agtggccagt cggacagcat
2581 catgcatcct tccatgaacc aatcaagcat tgcccaagat cgaggttata tgcagaggaa
2641 ccccccagatg cccccagtaca gttcccccca gcccggctca gccttatctc cgcgtcagcc
2701 ttccggagga cagatacaca caggcatggg ctcctaccag cagaactcca tggggagcta
2761 tggtcccccag gggggtcagt atggcccaca aggtggctac cccaggcagc caaactataa
2821 tgccttgccc aatgccaact accccagtgc aggcatggct ggaggcataa accccatggg
2881 tgccggaggt caaatgcatg gacagcctgg catcccacct tatggcacac tccctccagg
2941 gaggatgagt cacgcctcca tgggcaaccg gccttatggc cctaacatgg ccaatatgcc
3001 acctcaggtt gggtcaggga tgtgtccccc accaggggggc atgaaccgga aaacccaaga
3061 aactgctgtc gccatgcatg ttgctgccaa ctctatccaa aacaggccgc caggctaccc
3121 caatatgaat caaggggggca tgatgggaac tggacctcct tatggacaag ggattaatag
3181 tatggctggc atgatcaacc ctcagggacc cccatattcc atgggtggaa ccatggccaa
3241 caattctgca gggatggcag ccagcccaga gatgatgggc cttggggatg taaagttaac
3301 tccagccacc aaaatgaaca acaaggcaga tgggacaccc aagacagaat ccaaatccaa

[0136]

3361 gaaatccagt tcttctacta caaccaatga gaagatcacc aagttgtatg agctgggtgg
3421 tgagcctgag aggaagatgt gggtggaccg ttatctggcc ttcactgagg agaaggccat
3481 gggcatgaca aatctgcctg ctgtgggtag gaaacctctg gacctctatc gcctctatgt
3541 gtctgtgaag gagattggtg gattgactca ggtcaacaag aacaaaaaat ggcgggaact
3601 tgcaaccaac ctcaatgtgg gcacatcaag cagtgctgcc agctccttga aaaagcagta
3661 tatccagtgt ctctatgcct ttgaatgcaa gattgaacgg ggagaagacc ctcccccaga
3721 catctttgca gctgctgatt ccaagaagtc ccagcccaag atccagcctc cctctcctgc
3781 gggatcagga tctatgcagg ggccccagac tccccagtca accagcagtt ccatggcaga
3841 aggaggagac ttaaagccac caactccagc atccacacca cacagtcaga tccccccatt
3901 gccaggcatg agcaggagca attcagttgg gatccaggat gccttaatg atggaagtga
3961 ctccacattc cagaagcgga attccatgac tccaaaccct gggtatcagc ccagtatgaa
4021 tacctctgac atgatggggc gcatgtccta tgagccaaat aaggatcctt atggcagcat
4081 gaggaaagct ccagggagtg atcccttcat gtcctcaggg cagggcccca acggcgggat
4141 gggtgacccc tacagtcgtg ctgccggccc tgggctagga aatgtggcga tgggaccacg
4201 acagcactat ccctatggag gtccttatga cagagtgagg acggagcctg gaatagggcc
4261 tgagggaaac atgagcactg gggccccaca gccgaatctc atgccttcca acccagactc
4321 ggggatgtat tctcctagcc gctacccccc gcagcagcag cagcagcagc agcaacgaca
4381 tgattcctat ggcaatcagt tctccaccca aggcacccct tctggcagcc ccttccccag
4441 ccagcagact acaatgtatc aacagcaaca gcaggtatcc agccctgctc ccctgccccg
4501 gccaatggag aaccgcacct ctcctagcaa gtctccattc ctgcactctg ggatgaaaat
4561 gcagaaggca ggtcccccag tacctgcctc gcacatagca cctgcccctg tgcagccccc
4621 catgattcgg cgggatatca ccttcccacc tggctctgtt gaagccacac agcctgtgtt
4681 gaagcagagg aggcggctca caatgaaaga cattggaacc ccggaggcat ggcgggtaat
4741 gatgtcctc aagtctggtc tcctggcaga gagcacatgg gcattagata ccatcaacat
4801 cctgctgtat gatgacaaca gcatcatgac cttcaacctc agtcagctcc cagggttgct
4861 agagctcctt gtagaatatt tccgacgatg cctgattgag atctttggca ttttaaagga
4921 gtatgaggtg ggtgacccag gacagagaac gctactggat cctgggaggt tcagcaaggt
4981 gtctagtcca gctcccatgg agggtgggga agaagaagaa gaacttctag gtcctaaact
5041 agaagaggaa gaagaagagg aagtagttga aaatgatgag gagatagcct ttcaggcaa
5101 ggacaagcca gcttcagaga atagtgagga gaagctgatc agtaagtttg acaagcttcc
5161 agtaaagatc gtacagaaga atgatccatt tgtggtggac tgctcagata agcttgggcg
5221 tgtgcaggag tttgacagtg gcctgctgca ctggcggatt ggtgggggggg acaccactga
5281 gcalatccag accacttcg agagcaagac agagctgctg ccttcccggc ctcacgcacc
5341 ctgcccacca gcccctcgga agcatgtgac aacagcagag ggtacaccag ggacaacaga
5401 ccaggagggg ccccacctg atggacctcc agaaaaacgg atcacagcca ctatggatga
5461 catgttgtct actcggtcta gcaccttgac cgaggatgga gctaagagtt cagaggccat
5521 caaggagagc agcaagtttc catttggcat tagcccagca cagagccacc ggaacatcaa
5581 gatcctagag gacgaacccc acagtaagga tgagacccca ctgtgtaccc ttctggactg
5641 gcaggattct cttgccaagc gctgcgtctg tgtgtccaat accattcgaa gcctgtcatt
5701 tgtgccaggc aatgactttg agatgtccaa acacccaggg ctgctgctca tcctgggcaa
5761 gctgatcctg ctgcaccaca agcacccaga acggaagcag gcaccactaa cttatgaaaa
5821 ggaggaggaa caggaccaag gggtgagctg caacaaagtg gagtggtggt gggactgctt
5881 ggagatgctc cgggaaaaca ccttggttac actcgccaac atctcggggc agttggacct
5941 atctccatac cccgagagca tttgcctgcc tgtcctggac ggactcctac actgggcagt
6001 ttgcccttca gctgaagccc aggaccccct ttccaccctg ggccccaatg ccgtcctttc
6061 cccgcagaga ctggtcttgg aaaccctcag caaactcagc atccaggaca acaatgtgga
6121 cctgattctg gccacacccc ccttcagccg cctggagaag ttgtatagca ctatggtgcg
6181 cttcctcagt gaccgaaaga accccggtgtg ccgggagatg gctgtggtac tgctggccaa
6241 cctggctcag ggggacagcc tggcagctcg tgccattgca gtgcagaagg gcagtatcgg
6301 caacctcctg ggcttcctag aggacagcct tgccgccaca cagttccagc agagccaggc
6361 cagcctcctc cacatgcaga acccaccctt tgagccaact agtgtggaca tgatgcggcg
6421 ggctgcccgc gcgctgcttg ccttggccaa ggtggacgag aaccactcag agtttactct

[0137]

6481 gtacgaatca cggctgttgg acatctcggt atcaccgttg atgaactcat tggtttcaca
6541 agtcatttgt gatgtactgt ttttgattgg ccagtcatga cagccgtggg acacctcccc
6601 ccccccgtgtg tgtgtgcgtg tgtggagaac ttagaaactg actgttgccc tttatttatg
6661 caaaaccacc tcagaatcca gtttaccctg tgctgtccag cttctcccct gggaaaaagt
6721 ctctcctgtt tctctctcct ccttccacct cccctccctc catcacctca cgcctttctg
6781 ttccttgtcc tcaccttact cccctcagga ccctacccca ccctctttga aaagacaaag
6841 ctctgcctac atagaagact ttttttattt taaccaaagt tactgttgtt tacagtgagt
6901 ttggggaaaa aaaataaaat aaaaatggct ttcccagtcc ttgcatcaac gggatgccac
6961 atttcataac tgttttaat ggtaaaaaaa aaaaaaaaaa atacaaaaaa aaatttctgaa
7021 ggacaaaaaa ggtgactgct gaactgtgtg tggtttattg ttgtacattc acaatcttgc
7081 aggagccaag aagttcgcag ttgtgaacag accctgttca ctggagaggc ctgtgcagta
7141 gagtgtagac cctttcatgt actgtactgt acacctgata ctgtaaacat actgtaataa
7201 taatgtctca catggaaaca gaaaacgctg ggtcagcagc aagctgtagt ttttaaaaat
7261 gtttttagtt aaacgttgag gagaaaaaaa aaaaaggctt ttcccccaaa gtatcatgtg
7321 tgaacctaca acaccctgac ctctttctct cctccttgat tgtatgaata accctgagat
7381 cacctcttag aactggtttt aaccetttagc tgcagcggct acgctgccac gtgtgtatat
7441 atatgacgtt gtacattgca catacccttg gatcccccaca gtttggtcct cctcccagct
7501 acccctttat agtatgacga gttaacaagt tggtgaccig cacaaagcga gacacagcta
7561 tttaatctct tgccagatat cgcccctctt ggtgcgatgc tgtacaggtc tctgtaaaaa
7621 gtccttgctg tctcagcagc caatcaactt atagtttatt tttttctggg ttttgtttt
7681 gttttgtttt ctttctaatc gaggtgtgaa aaagttctag gttcagttga agttctgatg
7741 aagaaacaca attgagattt tttcagtgat aaaatctgca tatttgtatt tcaacaatgt
7801 agctaaaact tgatgtaaat tcctcctttt tttcctttit tggcttaatg aatatcattt
7861 attcagtatg aaatctttat actatatgtt ccacgtgtta agaataaatg tacattaaat
7921 cttggtaaga cttt

[0138] 本文所用的术语“诱导神经元分化”是指引起细胞发育成细胞。

[0139] 根据本披露的方法，可使用“正常”细胞作为比较癌细胞的一种或多种特征(包括SNF5、ATRX、和/或ARID1A的表达和/或功能)的基础。如本文所用，“正常细胞”是不能被分类为“细胞增生性病症”的一部分的细胞。一个正常细胞缺乏可导致不希望的病状或疾病发展的非常规生长或异常生长或两者。优选地，正常细胞表达与癌细胞相当量的EZH2。优选地，正常细胞含有SNF5、ATRX、和/或ARID1A基因的野生型序列，表达没有突变的SNF5、ATRX、和/或ARID1A转录物，并且表达SNF5、ATRX、和/或ARID1A蛋白质而没有保留所有功能为正常活性水平的突变。

[0140] 如本文所用，“接触细胞”是指一种状态，其中化合物或其他物质组合物直接接触细胞，或足够接近以在细胞内诱导期望的生物效果。

[0141] 如本文所用，“治疗(treating或treat)”描述了出于对抗疾病、病症或障碍的目的来管理和护理受试者，并且包括给予本披露的EZH2抑制剂、或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物，以缓解癌症的症状或并发症，或消除癌症。

[0142] 如本文所用，术语“减轻”是指用来描述一个过程，其中癌症的体征或症状的严重性降低。重要的是，体征或症状可以减轻而不被消除。在一个优选的实施例中，给予本披露的药物组合物导致体征或症状的消除，然而，不需要消除。有效剂量预期降低体征或症状的严重性。例如，可能发生在多个位置的病症诸如癌症的体征或症状得以减轻的条件是该癌症的严重性在多个位置中的至少一个内下降了。

[0143] 如本文所用，术语“严重性”是指描述癌症从癌前期或良性的状态转变成恶性状态的潜力。可替代地或另外地，严重性是指例如根据TNM分期系统(由国际抗癌联盟(UICC)和

美国癌症组合委员会(AJCC)接受)或者由其他技术领域公认的方法描述的癌症阶段。癌症阶段指的是基于因素诸如原发肿瘤的位置、肿瘤大小、肿瘤数和受累的淋巴结(癌症扩散到淋巴结)癌症的程度或严重性。可替代地或另外地,严重性是指由本领域公认的方法(参见,美国国家癌症研究所,www.cancer.gov)描述的肿瘤分级。肿瘤等级是按照癌细胞在显微镜下的外观和肿瘤生长和扩散的可能速度,用于癌细胞分类的系统。当判断肿瘤等级的时候,包括细胞的结构和生长方式的很多因素被考虑。用于确定肿瘤等级的具体因素因每个类型癌症的不同而不同。严重性还描述了一种组织学分级,也称为分化,其是指有多少肿瘤细胞类似于同一组织类型的正常细胞(参见,美国国家癌症研究所,www.cancer.gov)。此外,严重性描述了一种核级,其是指肿瘤细胞中的核的大小和形状以及正在分裂的肿瘤细胞的百分比(参见,美国国家癌症研究所,www.cancer.gov)。

[0144] 本披露的另一个方面,严重性描述了肿瘤已分泌生长因子、降低细胞外基质、成为血管、失去粘附到并列组织或转移的程度。此外,严重性描述了原发肿瘤已经转移的位置的数量。最后,严重性包括治疗不同类型和位置的肿瘤的难度。例如,不能手术的肿瘤、那些更多的接近多个身体系统(血液学和免疫学肿瘤)的那些癌症、和最抵抗传统治疗的那些被认为是最严重的。在这些情况下,延长受试者的预期寿命和/或减轻疼痛,减少癌细胞的比例或者限制细胞于一个系统,以及改善癌症阶段/肿瘤分级/组织学分级/核级被认为是减轻癌症的体征或症状。

[0145] 如本文所用,术语“症状”被定义为疾病、病、损伤或某些在体内不正常的指示。症状被经历该症状的个人感觉到或注意到,但可能不容易被其他人注意。其他人被定义为非医护人员。

[0146] 如本文所用,术语“体征”也被定义为某些在体内不正常的指示。但体征被定义为可以由医生、护士和其他卫生保健专业人士可以看出的事物。

[0147] 癌症是一组可以导致几乎所有的体征或症状的疾病。症状和体征将取决于癌症在哪里、癌症的尺寸、它对附近器官或结构有多大的影响。如果癌症传播(发生转移),那么症状可出现在身体的不同部位。

[0148] 随着癌症的生长,它开始推动附近的器官、血管、和神经。这种压力造成了癌症的一些体征和症状。癌症可能在其直到生长得相当大才引起一些症状的地方形成。

[0149] 癌症还可能引起诸如发烧、疲劳、或体重减轻的症状。这可能是因为癌细胞耗尽人体的大部分能量供应或释放改变人体新陈代谢的物质。或者癌症可能导致免疫系统以产生这些症状的方式反应。虽然以上列出的体征和症状是癌症中较常见的体征和症状,但还有许多其他体征和症状较少见并且未在此列出。然而,所有本领域公认的癌症体征和症状均是由本披露预期并且涵盖的。

[0150] 治疗癌症可导致肿瘤大小的减小。肿瘤尺寸的减小也可以被称为“肿瘤消退”。优选地,在根据本披露方法的治疗后,肿瘤大小相对于治疗前的肿瘤大小减小5%或更多;更优选地,肿瘤大小减小10%或更多;更优选地,减小20%或更多;更优选地,减小30%或更多;更优选地,减小40%或更多;甚至更优选地,减小50%或更多;并且最优选地,减小多于75%或更多。肿瘤尺寸可通过任何可重复测量方式来测量。肿瘤的大小可以测量为肿瘤的直径。

[0151] 治疗癌症可导致肿瘤体积的减小。优选地,在根据本披露方法的治疗后,肿瘤体积

相对于治疗前的肿瘤大小减小5％或更多；更优选地，肿瘤体积减小10％或更多；更优选地，减小20％或更多；更优选地，减小30％或更多；更优选地，减小40％或更多；甚至更优选地，减小50％或更多；并且最优选地，减小多于75％或更多。肿瘤体积可通过任何可重复测量方式来测量。

[0152] 治疗癌症可导致肿瘤数量的减少。优选地，在治疗后，肿瘤数相对于治疗前的数量减小5％或更多；更优选地，肿瘤数减少10％或更多；更优选地，减小20％或更多；更优选地，减小30％或更多；更优选地，减小40％或更多；甚至更优选地，减小50％或更多；并且最优选地，减少多于75％。肿瘤数可通过任何可重复测量方式来测量。肿瘤数可以通过计数肉眼或在指定的放大率下可见的肿瘤来测量。优选地，指定的放大率是2x、3x、4x、5x、10x、或50x。

[0153] 治疗癌症可导致原生肿瘤位点遥远的其他组织或器官的转移病灶数量的减少。优选地，在根据本披露方法的治疗后，转移病灶的数量相对于治疗前的数量减小5％或更多；更优选地，转移病灶数量减少10％或更多；更优选地，减小20％或更多；更优选地，减小30％或更多；更优选地，减小40％或更多；甚至更优选地，减小50％或更多；并且最优选地，减少多于75％。转移病灶数量可通过任何可重复测量方式来测量。转移病灶数量可以通过计数肉眼或在指定的放大率下可见的肿瘤来测量。优选地，指定的放大率是2x、3x、4x、5x、10x、或50x。

[0154] 本披露的EZH2抑制剂或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物的有效量是对正常细胞没有显著的细胞毒性。例如，如果给予治疗有效量的本披露EZH2抑制剂未诱导正常细胞大于10％的细胞死亡，那么治疗有效量的本披露EZH2抑制剂对正常细胞没有显著的细胞毒性。如果给予治疗有效量的化合物未诱导正常细胞大于10％的细胞死亡，那么治疗有效量的本披露EZH2抑制剂不会显著地影响正常细胞的活力。

[0155] 使细胞与本披露EZH2抑制剂或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物接触可以选择性抑制癌细胞中的EZH2活性。向有需要的受试者给予本披露EZH2抑制剂或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、多晶型物或溶剂化物可以选择性抑制癌细胞中的EZH2活性。

[0156] 成神经管细胞瘤

[0157] 成神经管细胞瘤是一种快速生长的侵袭性高级别脑肿瘤。无论亚型如何，成神经管细胞瘤总是发生在脑的小脑中，并且更具体地，发生在小脑的后颅窝内。小脑控制平衡和其他复杂的运动功能。

[0158] 成神经管细胞瘤很少扩散到中枢神经系统(CNS)(即，脑和脊髓)之外；然而，转移性成神经管细胞瘤可能扩散到骨骼和骨髓。成神经管细胞瘤细胞来源于小脑中的不成熟细胞，这些不成熟细胞在正常条件下经常分裂以产生并且替换小脑的细胞。

[0159] 成神经管细胞瘤相对较少，占所有原发性脑肿瘤的少于2％，并且占所有儿科脑肿瘤的18％。多于70％的儿科成神经管细胞瘤在10岁以下的儿童中诊断。成神经管细胞瘤可能发生在成年人中，并且当发现时，最经常发生在20-44岁的成年人中。成神经管细胞瘤在男性中发生的频率高于女性。

[0160] 成神经管细胞瘤的亚型包括但不限于经典成神经管细胞瘤、促结缔组织增生结节型成神经管细胞瘤、大细胞或间变型成神经管细胞瘤、具有成神经细胞或神经元分化的成神经管细胞瘤、具有神经胶质分化的成神经管细胞瘤、medullomyoblastoma和黑色素成神

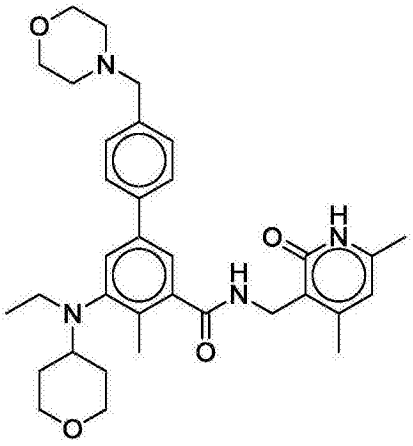
经管细胞瘤。如在本披露中所使用，术语“成神经管细胞瘤”可包括这种癌症的所有亚型。成神经管细胞瘤还可称为小脑原始神经外胚层肿瘤(PNET)。

[0161] 成神经管细胞瘤的症状包括但不限于行为改变、食欲改变、和脑部压力增加的症状(例如，头痛、恶心、呕吐、和困倦，以及协调问题(例如笨拙、手写问题、和视觉问题))。还可能发生不寻常的眼球运动。如果该癌症扩散到脊髓，则症状可能包括背痛、走路困难、和/或控制膀胱和肠功能的问题。

[0162] 成神经管细胞瘤经常用作为一线疗法的手术与放射疗法和/或化学疗法组合治疗，或者用作为一线疗法的手术治疗随后进行放射疗法和/或化学疗法。需要用EZH2抑制剂治疗并且优选用Tazemetostat治疗的本披露受试者可用EZH2抑制剂与手术、放射疗法、和/或化学疗法组合治疗。需要用EZH2抑制剂治疗并且优选用Tazemetostat治疗的本披露受试者可在用本披露EZH2抑制剂治疗之前经历手术、放射、或化学疗法疗程。需要用EZH2抑制剂治疗并且优选用Tazemetostat治疗的本披露受试者可在用本披露EZH2抑制剂治疗之前经历手术、放射、或化学疗法疗程并且可能没有从手术、放射疗法和/或化学疗法中得到益处。包括但不限于tazemetostat的本披露EZH2抑制剂可在向受试者推荐或进行手术、放射、和/或化学疗法之前用作一线疗法。

[0163] EZH2抑制剂

[0164] 本披露的EZH2抑制剂包含(EPZ-6438或化合物A)：

[0165] 

[0166] 或其药学上可接受的盐。

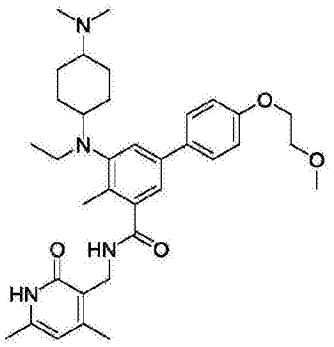
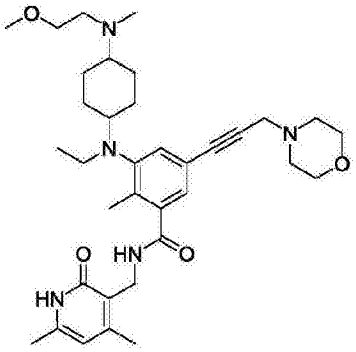
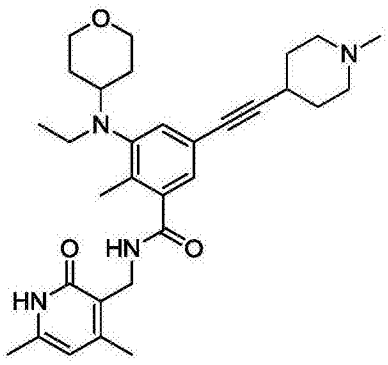
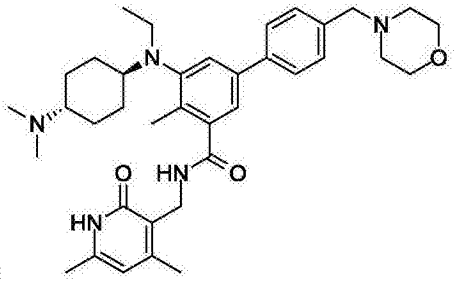
[0167] Tazemetostat还描述于美国专利号8,410,088、8,765,732、和9,090,562中(其各自的内容以其全文结合在此)。

[0168] 如本文所述，Tazemetostat或其药学上可接受的盐有效地靶向WT和突变体EZH2两者。与其他组蛋白甲基转移酶相比，Tazemetostat是口服生物可利用性的并且对EZH2具有高选择性(即，通过Ki计算的>20,000倍选择性)。重要的是，Tazemetostat具有靶向甲基标记抑制作用，该抑制作用导致在体外杀死基因定义的癌细胞。动物模型在抑制靶甲基标记后也显示了持续的体内功效。本文所述的临床试验结果还证明了Tazemetostat的安全性和有效性。

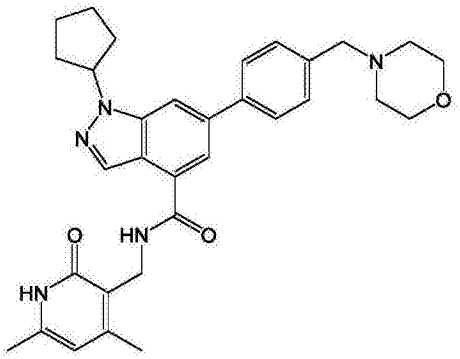
[0169] 在一个实施例中，以每天大约100mg至大约3200mg，诸如约100mg BID至约1600mg BID(例如，100mg BID、200mg BID、400mg BID、800mg BID、或1600mg BID)的剂量向该受试者给予Tazemetostat或其药学上可接受的盐，用于治疗NHL。在一个实施例中，该剂量是

800mg BID。

[0170] 本披露的EZH2抑制剂可包含以下、基本上由以下组成或由以下组成：

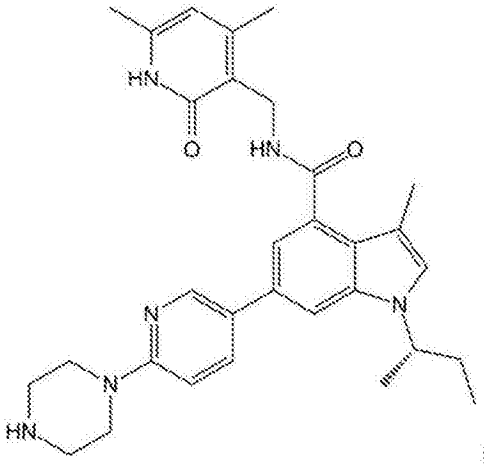
[0171]  （A）、  （B）或  （C）或  （D），或其立体异构体或其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0172] 本披露的EZH2抑制剂可包含以下、基本上由以下组成或由以下组成：化合物E

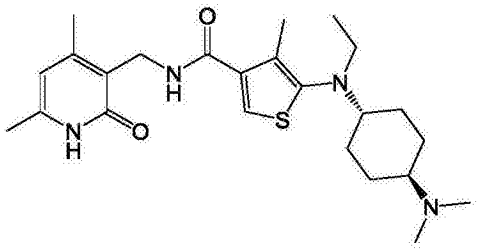
[0173]  或其药学上可接受的盐。

（E）

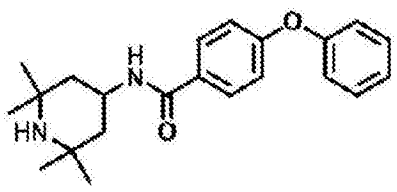
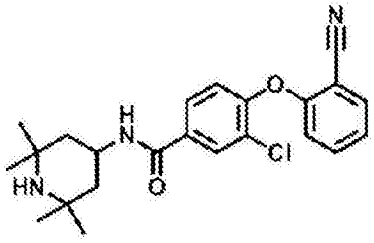
[0174] 本披露的EZH2抑制剂可包含以下、基本上由以下组成或由以下组成：具有下式的GSK-126

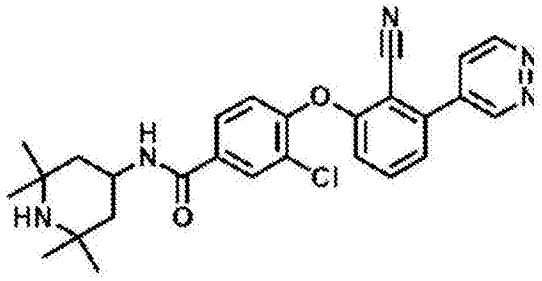
[0175]  或其立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0176] 本披露的EZH2抑制剂可包含以下、基本上由以下组成或由以下组成：化合物F

[0177]  （F），或其立体异构体或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0178] 本披露的EZH2抑制剂可包含以下、基本上由以下组成或由以下组成：化合物Ga-Gc中的任一个

[0179]  （Ga）、  （Gb）、

 （Gc），或其立体异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0180] 本披露的EZH2抑制剂可包含以下、基本上由以下组成或由以下组成：CPI-1205或GSK343。

[0181] 另外的适合的EZH2抑制剂对于本领域技术人员来说将是显而易见的。在本文提供的策略、治疗形式、方法、组合、和组合物的一些实施例中，EZH2抑制剂是US 8,536,179(描述了GSK-126等化合物并且对应于WO 2011/140324)中所述的EZH2抑制剂，将其各自的内容

通过引用以其全文结合在此。

[0182] 在本文提供的策略、治疗形式、方法、组合、和组合物的一些实施例中，EZH2抑制剂是公布为WO 2014/124418的PCT/US2014/015706、公布为WO 2013/120104的PCT/US2013/025639以及公布为2015/0368229的US 14/839,273中所述的EZH2抑制剂，将其各自的内容通过引用以其全文结合在此。

[0183] 在一个实施例中，本文披露的化合物是化合物自身，即游离碱或“裸”分子。在另一个实施例中，该化合物是其盐，例如，裸分子的单-HCl盐或三-HCl盐、单-HBr盐或三-HBr盐。

[0184] 含有氮的本文披露的化合物可以通过用氧化剂(例如，3-氯过氧苯甲酸(mCPBA)和/或过氧化氢)处理而转化成N-氧化物，以得到适用于本文披露的任何方法的其他化合物。因此，当化合价和结构允许时，所有示出和要求保护的含氮化合物被认为包括如所示的化合物及其N-氧化物衍生物(可以被指定为N→O或N^{+}-O^{-})。此外，在其他情况下，本文披露的化合物中的氮可以转化成N-羟基或N-烷氧基化合物。例如，可以通过由诸如m-CPBA的氧化剂将母体胺氧化来制备N-羟基化合物。当化合价和结构允许时，所有示出和要求保护的含氮化合物还被认为覆盖如所示的化合物及其N-羟基(即，N-OH)和N-烷氧基(即，N-OR，其中R是经取代或经未取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、3-14元碳环或3-14元杂环)衍生物。

[0185] “异构现象”意指具有相同分子式但其原子的键合顺序或其原子的空间排列不同的化合物。原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。并非彼此的镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，并且是彼此的不可重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。含有等量的具有相反手性的单独对映异构形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[0186] 键合到四个不相同取代基的碳原子称为“手性中心”。

[0187] “手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可作为单独非对映异构体或作为非对映异构体的混合物存在，称为“非对映异构混合物”。在存在一个手性中心时，立体异构体可通过该手性中心的绝对构型(R或S)来表征。绝对构型是指附接到手性中心的取代基的空间排列。考虑中的附接至手性中心上的取代基按照Cahn、Ingold和Prelog的序列规则排序。(Cahn等人，Angew.Chem.Inter.Edit.[应用化学]1966,5,385；勘误表511；Cahn等人，Angew.Chem.[应用化学]1966,78,413；Cahn和Ingold,J.Chem.Soc.[化学学会会刊]1951(伦敦),612；Cahn等人，Experientia[实验]1956,12,81；Cahn,J.Chem.Educ.[化学教育杂志]1964,41,116)。

[0188] “几何异构体”意指因围绕双键或环烷基接头(例如，1,3-环丁基)的旋转受阻而存在的非对映异构体。这些构型的名称是通过前缀顺式和反式或Z和E来区分，这些前缀指示根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格规则，基团位于分子中双键的同侧或对侧。

[0189] 应理解，本文披露的化合物可描述为不同手性异构体或几何异构体。还应理解的是，在化合物具有手性异构体或几何异构体形式时，所有异构体形式均旨在被包括于本披露的范围内，并且化合物的命名不排除任何异构体形式。

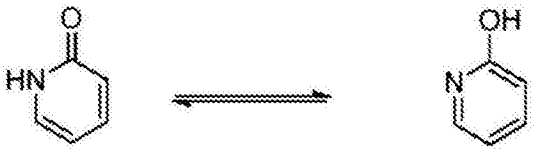
[0190] 此外，本披露中讨论的结构和其他化合物包括其所有阻转异构体。“阻转异构体”是其中两个异构体的原子空间排列不同的立体异构体类型。阻转异构体是因大基团围绕中心键的旋转受阻引起的旋转受限而存在。所述阻转异构体通常作为混合物存在，但由于色

谱技术的最新发展，已可能在所选情形中分离两种阻转异构体的混合物。

[0191] “互变异构体”是平衡地存在并且易于从一种异构体形式转化成另一种形式的两种或更多种结构异构体之一。这种转化导致氢原子的形式迁移，伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体在溶液中作为互变异构体组的混合物存在。在可能进行互变异构化的溶液中，互变异构体将达到化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素，包括温度、溶剂和pH。可通过互变异构作用相互转化的互变异构体的概念被称为互变异构现象。

[0192] 在可能的多种类型的互变异构现象中，通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中，电子和氢原子发生同时转移。环-链互变异构现象由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应使其形成如葡萄糖所展现的环状(环形状)形式而发生。

[0193] 常见互变异构对为：杂环中(例如，在核碱基中，诸如鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶)的酮-烯醇、酰胺-腈、内酰胺-内酰亚胺、酰胺-亚胺酸互变异构现象、亚胺-烯胺和烯胺-烯胺。如下文所示的，酮-烯醇平衡的实例在吡啶-2(1H)-酮与相应的吡啶-2-醇之间。

[0194] 

吡啶-2(1-H)-酮 吡啶-2

[0195] 应理解的是，本文披露的化合物可被描绘为不同互变异构体。还应当理解的是，在化合物具有互变异构形式时，所有互变异构形式都旨在被包括于本披露的范围内，并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。

[0196] 本文披露的化合物包括化合物自身，以及其盐和溶剂化物(如果适用的话)。例如，盐可在阴离子与芳基-或杂芳基-取代的苯化合物上的带正电基团(例如，氨基)之间形成。适宜阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、延胡索酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如，三氟乙酸根)。术语“药学上可接受的阴离子”是指适于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样，盐也可在阳离子与芳基-或杂芳基-取代的苯化合物上的带负电基团(例如，羧酸根)之间形成。适合的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子、以及铵阳离子(诸如四甲基铵离子)。芳基-或杂芳基-取代的苯化合物还包括那些含有季氮原子的盐。在盐形式中，应理解的是，化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可以为1:1，或不同于1:1的任何比率，例如3:1、2:1、1:2、或1:3。

[0197] 另外，本文披露的化合物(例如，化合物的盐)可以水合或非水合(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂化物而存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0198] “溶剂化物”意指含有化学计量量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于以结晶固态捕获固定摩尔比率的溶剂分子，从而形成溶剂化物。如果溶剂是水，那么所形成的溶剂化物是水合物；并且如果溶剂是醇，那么所形成的溶剂化物是醇合物。水合物是通过一个或多个水分子与该物质的一个分子组合形成，其中水保留其作为H_2O的分子状态。

[0199] 如本文所用，术语“类似物”是指在结构上与另一化合物类似、但在组成上稍微不同的化合物(如由不同元素的原子置换一个原子或在特定官能团存在下、或由另一官能团置换一个官能团)。因此，类似物是与参考化合物在功能和外观上，但不在结构或来源上类似或相当的化合物。

[0200] 如本文所定义，术语“衍生物”是指具有共同的核心结构，并且被如本文所述的不同基团取代的化合物。例如，由化学式(I)表示的所有化合物均是芳基或杂芳基取代的苯化合物，并且具有化学式(I)作为共同核心。

[0201] 术语“生物电子等排体”是指通过原子或原子团由大概相似的另一原子或原子团交换所得的化合物。生物电子等排置换的目标是产生具有与母体化合物相似的生物学特性的新化合物。生物电子等排置换可基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于酰基磺酰亚胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见例如，Patani和LaVoie，Chem.Rev.[化学评论]96，3147-3176，1996。

[0202] 本披露旨在包括本披露化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。借助一般实例且不受限制的，氢同位素包括氘和氚，并且碳同位素包括C-13和C-14。

[0203] 药物制剂

[0204] 本披露还提供了药物组合物，这些药物组合物包含与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体组合的至少一种本文所述的EZH2抑制剂。

[0205] “药物组合物”是呈适用于给予受试者的形式的含有本披露EZH2抑制剂的配制品。在一个实施例中，药物组合物呈整块或呈单位剂型。单位剂型是多种形式中的任一种，包括例如胶囊、IV袋、片剂、气溶胶吸入器上的单泵或小瓶。单位剂量组合物中的活性成分(例如，所披露的化合物或其盐、水合物、溶剂合物或异构体的配制品)的量是有效量，并且根据所涉及的具体治疗而变化。本领域的技术人员应认识到，有时有必要依据患者的年龄和病况对剂量进行常规改变。剂量还将取决于给药途径。考虑了多种途径，包括经口、经肺、经直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于局部或经皮给予本披露的化合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂以及吸入剂。在一个实施例中，在无菌条件下将活性化合物与药学上可接受的载体以及需要的任何防腐剂、缓冲剂、或推进剂混合。

[0206] 如本文使用的，短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症，与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0207] “药学上可接受的赋形剂”意指用于制备药物组合物的赋形剂，它们通常是安全的、无毒性的和没有生物学上或其他方面不期望的，并且包括兽医使用或人类药物使用可接受的赋形剂。如本披露所使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种这种赋形剂。

[0208] 本披露的药物组合物被配制成与其预期的给予途径相容。给药途径的实例包括(例如)肠胃外、静脉内、皮内、皮下、口腔(例如，吸入)、经皮(局部)、和经粘膜给药。用于肠胃外、真皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可包括以下组分：无菌稀释剂，诸如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗细菌剂，诸如苄基醇或对

羟苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,及用于调节张力的试剂,诸如氯化钠或右旋糖。可以用酸或碱诸如盐酸或氢氧化钠调节pH。肠胃外制剂可以被封装在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0209] 本披露的化合物或药物组合物可以当前用于化学治疗性治疗的多种熟知方法给予受试者。例如,对于治疗癌症,本披露的化合物可以直接被注射进肿瘤,注射进血流或体腔或口服或使用贴剂应用于皮肤。所选剂量应足以构造有效治疗,但未高至可引起不可接受的副作用。疾病病状状态(例如,癌症、癌前病变等)和患者的健康状况在治疗期间和治疗后的合理期限内应优选地被密切监测。

[0210] 如本文所用,"治疗有效量"是指对治疗、改善、或预防所识别疾病或病状有效的或表现出可检测的治疗或抑制效果的EZH2抑制剂、组合物、或其药物组合物的量。该效果可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。用于受试者的精确有效量取决于受试者的体重、身材和健康状况;病状的性质和程度;以及选择用于给予的治疗剂或治疗剂的组合。给定情况的治疗有效量可以通过临床医师的技术和判断范围内的常规实验来确定。在优选方面中,有待治疗的疾病或病状是癌症,包括但不限于成神经管细胞瘤。

[0211] 对于本披露的任何EZH2抑制剂,最初治疗有效量可以在细胞培养分析(例如肿瘤细胞的细胞培养分析)中或者在动物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗、或猪)中估算。动物模型还可以用于确定给药的适当浓度范围和途径。然后这类信息可以用于确定对于在人中给药的适用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可通过标准药剂程序在细胞培养物或实验性动物中来确定,例如,ED_{50}(在50%群体中治疗有效的剂量)和LD_{50}(对50%的群体具杀伤性的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比率是治疗指数,并且可以表达为比率LD_{50}/ED_{50}。呈现大的治疗指数的药物组合物是优选的。该剂量可以根据所采用的剂型、患者的敏感性、和给药途径在此范围内变化。

[0212] 调整剂量和给药以提供一种或多种活性药剂的足够水平或维持期望的效果。可考虑的因素包括疾病状况的严重性、受试者的一般健康状况、受试者的年龄、体重以及性别、饮食、给药时间和频率、一种或多种药剂组合、响应灵敏度、以及对疗法的耐受/响应。长效药物组合物根据特定配制品的半衰期和清除率可以每3至4天、每周、或每两周一次给药。

[0213] 含有本披露的EZH2抑制剂的药物组合物可以公知的方式制备,例如通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣、磨粉、乳化、胶囊化、包埋、或冻干工艺的手段。药物组合物可以常规方式使用一种或多种促进将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂的药学上可接受的载体(包括赋形剂和/或助剂)来配制。当然,适当的配制品取决于所选的给药途径。

[0214] 适合于可注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散液以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内给药,适合的载体包括生理盐水、抑菌水、克列莫佛(Cremophor)ELTM(BASF,新泽西州派西派尼市(Parsippany,N.J.))或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,该组合物必须是无菌的并且必须具有达到容易注射的程度的流动性。它在制备和存储的条件下必须是稳定的并且必须抗微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用而保存。该载体可以是包含以下物质的溶剂或分散介质:例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),以及其适合的混合物。恰当的流动性可例如通过使用诸如卵磷脂的包衣来维持,在分散液的情况下通过维持所需粒径来维

持，以及通过使用表面活性剂来维持。防止微生物的作用可以通过不同的抗细菌以及抗真菌剂，例如对羟苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来实现。在许多情况下，优选在组合物中包括等渗剂(例如糖)、多元醇(诸如甘露醇、山梨糖醇)、或氯化钠。可通过在组合物中包括延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[0215] 按照需要，可以通过将活性化合物以需要的量加入具有以上列举的组分中的一种或多种组合的适当溶剂中，随后进行无菌过滤来制备无菌注射液。通常，通过将活性化合物加入无菌载体中来制备分散液，该无菌载体包含基础分散介质以及来自以上列举的其他所需成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，制备方法为真空干燥和冷冻干燥，其产生活性成分的粉末以及来自其先前经无菌过滤溶液的任何其他所需成分。

[0216] 口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被封装在明胶胶囊中或被压成片剂。出于口服治疗性给药的目的，可以将活性化合物随赋形剂一起加入并且以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。可以使用用以口腔清洗的流体载体来制备口服组合物，其中流体载体中的化合物经口服、漱、咳出或咽下。可以包括药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有以下成分中的任一者或具有类似性质的化合物：粘合剂，诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，诸如淀粉或乳糖；崩解剂，例如海藻酸、普拉莫胶(Primogel)或玉米淀粉；润滑剂，诸如硬脂酸镁或氢化植物油；助流剂，诸如胶体二氧化硅；甜味剂，诸如蔗糖或糖精；或调味剂，诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙味剂。

[0217] 对于通过吸入给药，化合物从加压容器或分配器(其中包含合适的推进剂，例如气体(诸如二氧化碳))、或喷雾器以气溶胶喷雾形式递送。

[0218] 系统给药也可以通过经粘膜或经皮的方式。对于经粘膜或经皮肤给药，在该配制品中使用适合有待渗透的障碍的渗透剂。这样的渗透剂通常是本技术领域所熟知的，并且对于经粘膜给药包括，例如洗涤剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜给药可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮给药，如本领域中公知的，将活性化合物配制成软膏剂、油膏剂、凝胶剂、或乳膏。

[0219] 可以将这些活性化合物(即本披露的EZH2抑制剂)与将保护这些化合物免于从体内快速消除的药学上可接受的载体一起制备，诸如控制释放配制品，包括植入物和微囊化的递送系统。可以使用可生物降解、生物相容的聚合物，诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐类、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯类、以及聚乳酸。用于制备此类配制品的方法对本领域的普通技术人员而言应是清楚的。材料也可以从Alza公司和Nova制药公司购买得到，脂质体悬浮液(包括靶向受感染细胞的具有针对病毒抗原的单克隆抗体的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域的普通技术人员已知的方法制备，如例如描述在美国专利号4,522,811中的。

[0220] 特别有利的是以单位剂型配制口服或肠胃外组合物以便给药和剂量统一。如本文所用的单位剂型是指适合作为用于待治疗受试者的单一剂量的物理离散单位；每一单位含有经计算以产生所需治疗效应的预定量的活性化合物与所需药物载体的结合。对于本披露的单位剂型的规格被指示为并且直接取决于活性化合物的独特特征和有待实现的特定治疗效果。

[0221] 在治疗性应用中，在影响所选剂量的因素中，根据本披露使用的药物组合物的剂

量依据药剂、接受患者的年龄、体重和临床病状以及给予治疗的临床医师或执业医师的经验和判断而变化。通常，剂量应足以导致肿瘤生长的减慢，并且优选是消退，并且还优选是使肿瘤完全消退。药学试剂的有效量是提供如由临床医师或其他有资格的观察者注意到的客观上可识别的改进的量。例如，患者肿瘤的消退可以参考肿瘤的直径来测量。肿瘤直径减小指示消退。治疗停止后肿瘤复发失败也表示消退。本文使用的术语“剂量有效的方式”是指活性化合物在受试者或细胞中产生期望的生物效应的量。

[0222] 药物组合物可以同给药说明书一起被包括在容器、包装、或分配器中。

[0223] 本披露的化合物能进一步形成盐。所有这些形式也被考虑在要求保护的披露的范围内。

[0224] 如本文所用，“药学上可接受的盐”是指本披露的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸或碱的盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基的矿物盐或有机酸盐，诸如胺，酸性残基(如羧酸等)的碱盐或有机盐。药学上可接受的盐包括常规的无毒盐或例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如，这样的常规无毒盐包括但不限于来源于无机酸和有机酸的那些，这些无机酸和有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙二醇阿散酸、己基间苯二酚酸(hexylresorcinic)、水巴米克酸(hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟萘甲酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸(subacetic)、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸，以及常见的氨基酸，例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0225] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘糠酸等。本披露还涵盖在以下发生时形成的盐：母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如，碱金属离子、碱土金属离子或铵离子)替代；或与有机碱(诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等)配位。

[0226] 应该理解的是，对药学上可接受的盐的所有提及都包括同一种盐的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂合物)或晶形(多晶型物)。

[0227] 本披露的EZH2抑制剂还可以被制备为酯，例如，药学上可接受的酯。例如，化合物中的羧酸官能团可以转化成其相应的酯，例如甲酯、乙酯或其他酯。另外，化合物中的醇基可以转化成其相应的酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

[0228] 本披露的EZH2抑制剂还可以被制备为前药，例如，药学上可接受的前药。术语“前药(pro-drug)”和“前药(prodrug)”在本文中可互换使用，并且是指在体内释放活性母体药物的任何化合物。由于已知前药可增强药物的许多所需品质(例如，溶解度、生物利用度、制造等)，因此可以将本披露的化合物以前药形式递送。因此，本披露旨在涵盖本披露要求保护的化合物的前药、递送其的方法和含有其的组合物。“前药”旨在包括任何共价键合的载体，当向受试者给予此类前药时这些载体在体内释放本披露的活性母体药物。通过以在常规操纵或体内使修饰裂解为母体化合物的方式修饰存在于化合物中的官能团来制备本披

露中的前药。前药包括本公披露的化合物，其中羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团与可在体内裂解以分别形成游离羟基、游离氨基、游离巯基、游离羧基或游离羰基基团的任何基团键合。

[0229] 前药的实例包括但不限于本披露化合物中的羟基官能团的酯(例如，乙酸酯、二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯和苯甲酸酯衍生物)和氨基甲酸酯(例如N,N-二甲基氨基羰基)、羧基官能团的酯(例如，乙酯、吗啉代乙醇酯)、N-酰基衍生物(例如，N-乙酰基)N-曼尼希碱、氨基官能团的席夫碱和烯胺酮、酮和醛官能团的肟、缩醛、缩酮和烯醇酯等，参见Bundegaard,H.,Design of Prodrugs[前药的设计],第1-92页,Elesevier,纽约-牛津大学(1985)。

[0230] EZH2抑制剂、或其药学上可接受的盐、酯或前药是经口、经鼻、经皮、经肺、以吸入方式、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、经直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外给予的。在一个实施例中，化合物是口服给予的。本领域的技术人员应认识到某些给药途径的优点。

[0231] 利用这些化合物的剂量方案是根据多种因素来选择的，包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学病状；待治疗病状的严重性；给药途径；患者的肾功能和肝功能；以及所采用的具体化合物或其盐。具有普通技能的医师或兽医可以容易地确定和开具预防、对抗或阻止病状进展的所需的药物的有效量。

[0232] 剂量方案可以是本披露化合物的每日给药(例如每24小时)。剂量方案可以是连续几天的每日给药，例如，至少两个、至少三个、至少四个、至少五个、至少六个或至少七个连续日。每日给药可以多于一次，例如，每日两次、三次或四次(每24小时一次)。给药方案可以是每日给药，接着是至少一天、至少两天、至少三天、至少四天、至少五天或至少六天不给药。

[0233] 本披露所披露的化合物的配制和给药技术可见于雷明顿：药学科学与实践(Remington:the Science and Practice of Pharmacy)，第19版，麦克出版公司，伊斯顿，宾夕法尼亚州(1995)。在一个实施例中，本文所述的化合物及其药学上可接受的盐在药物配制中与药学上可接受的载体或稀释剂组合使用。适合的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水或有机溶液。化合物将以足以提供在本文所述范围内的期望剂量的量存在于此类药物组合物中。

[0234] 除非另外指出，否则本文使用的所有百分比和比率都是按重量计。

[0235] 根据不同实例，本披露的其他特征和优点是清楚的。所提供的实例说明在实施本披露中有用的不同组分和方法。这些实例并不限制要求保护的披露。基于本披露，技术人员可以识别并利用可用于实施本披露的其他组分和方法。

[0236] 实例

[0237] 为了使本文披露的本发明可得到更有效的理解，提供以下实例。应理解的是，这些实例仅是出于说明目的，而不应当被解释为以任何方式限制本披露。

[0238] 实例1：Tazemetostat减少成神经管细胞瘤细胞生长。

[0239] 将成神经管细胞瘤细胞用阴性对照(DMSO)或以下不同浓度的tazemetostat(EPZ6438)处理：0.5μM、2μM和6μM。每天计数每毫升培养物的总细胞10天。虽然与野生型相比，每个tazemetostat治疗显示成神经管细胞瘤细胞生长的显著减少(图26C)，但该效应是浓度依赖性的。

[0240] 当与其他小分子EZH2抑制剂(包括GSK-126和UNC 1999)的功效相比时，Tazemetostat显示了减少成神经管细胞瘤细胞生长的优良能力(图26D)。

[0241] 实例2:Tazemetostat减少离体切片培养物中的成神经管细胞瘤细胞生长。

[0242] 一名5岁患成神经管细胞瘤的患者接受了手术以切除肿瘤组织切片用于检测。将成神经管细胞瘤切片离体培养在支持组织的插入物上(图28A)。使切片培养物的一部分不经处理、用较低浓度的tazemetostat(500nM)或较高浓度的tazemetostat(2μM)处理4天。在治疗期后，将切片培养物的细胞用BrdU治疗4小时，然后解聚并且通过流式细胞术分选。

[0243] 图28B通过描绘每个治疗条件后的四个细胞周期阶段(亚G0/G1、Go/G1、S或G2/M)中的每个中的细胞百分比来提供治疗结果。数据显示，与未处理的对照相比，用tazemetostat处理的成神经管细胞瘤细胞的比例增加处于G0/G1阶段，并且用tazemetostat处理的成神经管细胞瘤细胞的比例降低处于G2/M阶段。数据指出，用tazemetostat治疗通过干扰细胞分裂来抑制成神经管细胞瘤细胞的增殖/生长。

[0244] 图28C证实了图28B的结果，该图示出在tazemetostat处理的细胞中合成DNA的细胞的数量显著减少，如通过BrdU掺入减少所证明。

[0245] 本文引用的全部公开案和专利文献都通过引用并入本文，如同每一份这样的公开案或文献都被具体地且分别地指出已通过引用结合在此。公开和专利文件的引用不旨在为承认任何这些是相关的现有技术，也不构成对关于相同内容或日期的任何承认。本发明现在已经通过书面描述的方式进行了描述，本领域的技术人员将认识到本发明可以以各种实施例的方式来实施，并且在前面的描述和下面的实例是为了说明的目的，而不是限制后面的权利要求。如果使用细胞系或基因的名称，除非另有说明或从上下文中明显可见，否则缩写和名称符合美国典型培养物保藏中心(ATCC)或国家生物技术信息中心(NCBI)的命名法。

[0246] 在不背离本发明的精神或本质特征的情况下，本发明可以体现为其他具体形式。因此前述实施例应当在所有方面被视为是说明性的而非限制本文所述的发明。因此本发明的范围是由所附权利要求书而非前述说明书指示的，并且属于权利要求书的含义和等效范围内的所有变化意图被包含在其中。

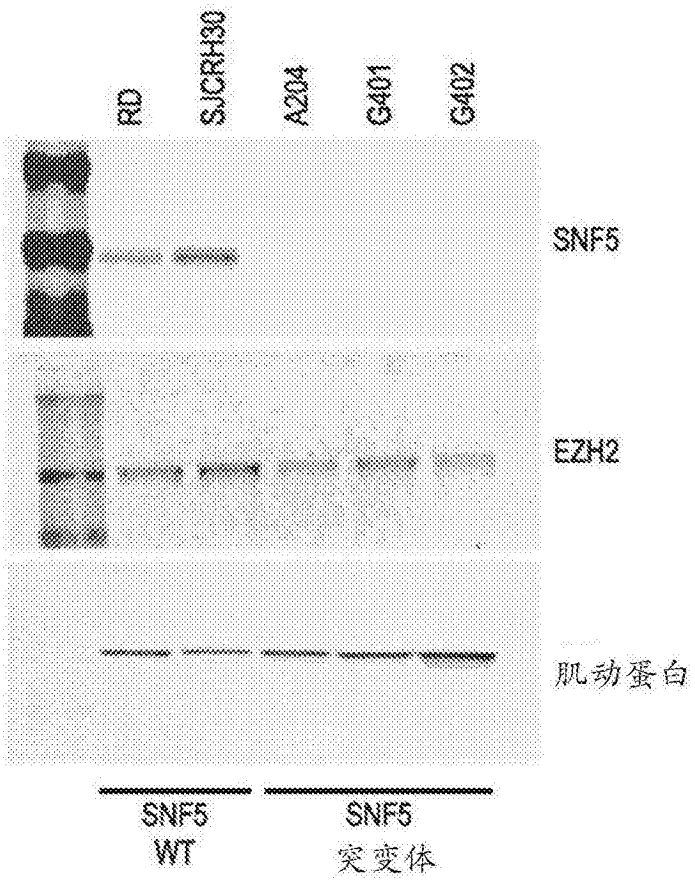

RD
SJCRH30
A204
G401
G402
SNF5
EZH2
肌动蛋白
SNF5
WT
SNF5
突变体

图1A

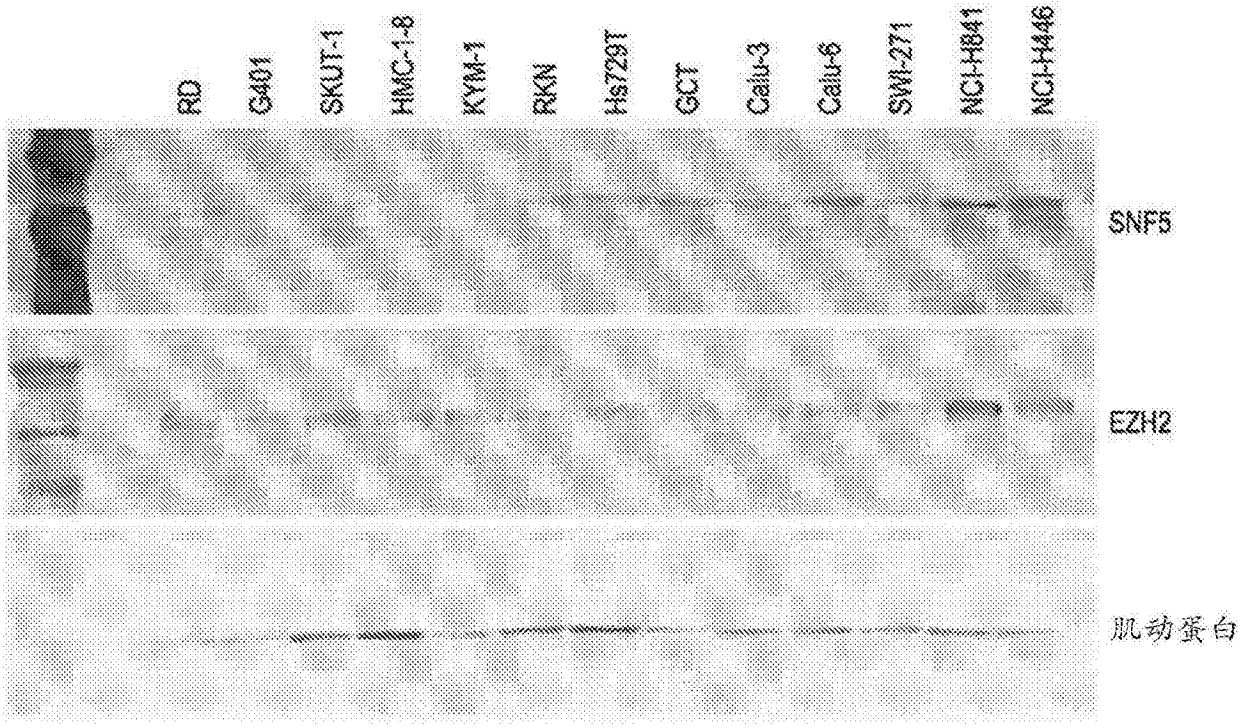

RD
G401
SKUT-1
HMC-1-8
KYM-1
RKN
Hs729T
GCT
Calu-3
Calu-6
SW-271
NCI-H841
NCI-H446
SNF5
EZH2
肌动蛋白

图1B

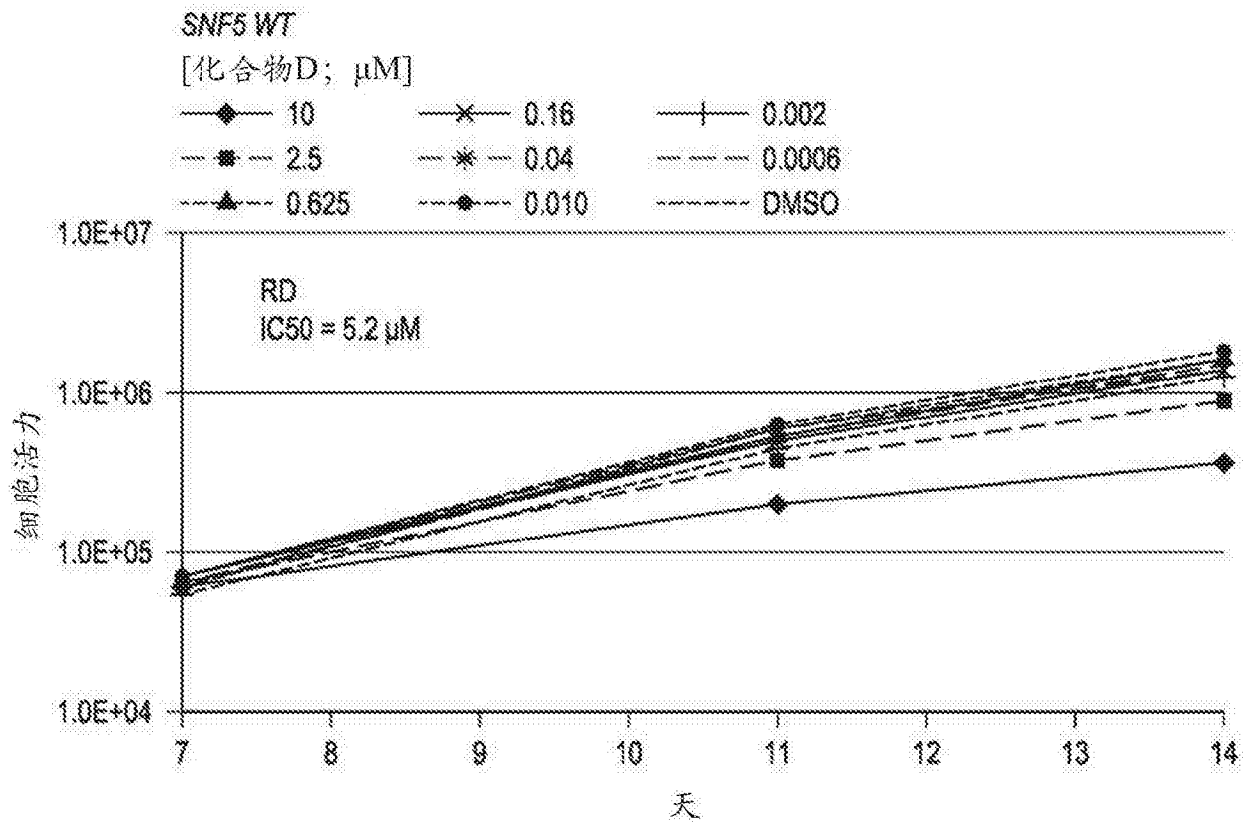

SNF5 WT
[化合物D; μM]
10
2.5
0.625
0.16
0.04
0.010
0.002
0.0006
DMSO
RD
IC50 = 5.2 μM
1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
1.0E+04
细胞活力
7
8
9
10
11
12
13
14
天

图2A

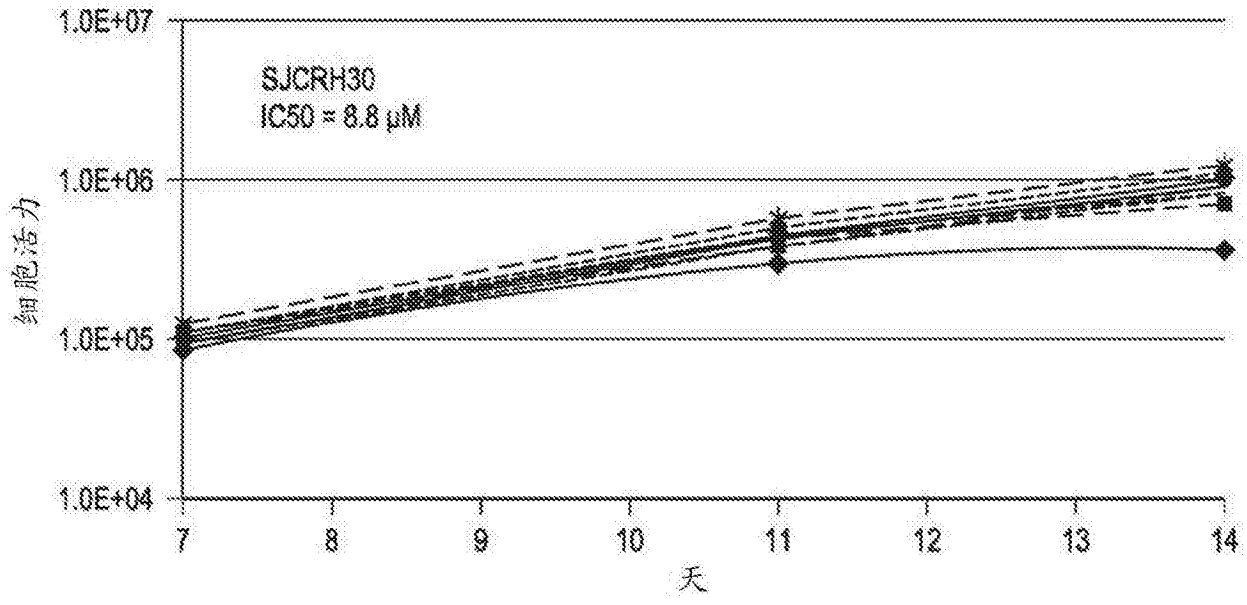

SJCRH30
IC50 = 8.8 μM
1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
1.0E+04
细胞活力
7
8
9
10
11
12
13
14
天

图2B

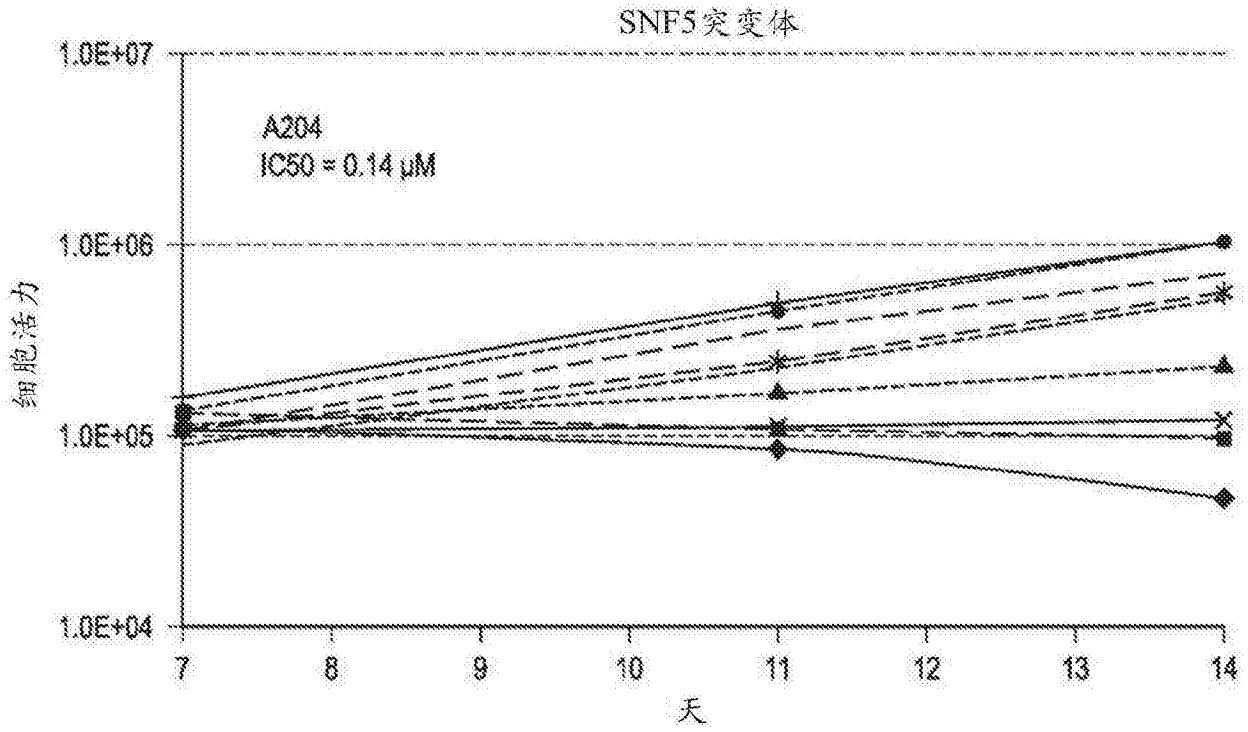

SNF5突变体
A204
IC50 = 0.14 μM
1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
1.0E+04
细胞活力
7
8
9
10
11
12
13
14
天

图2C

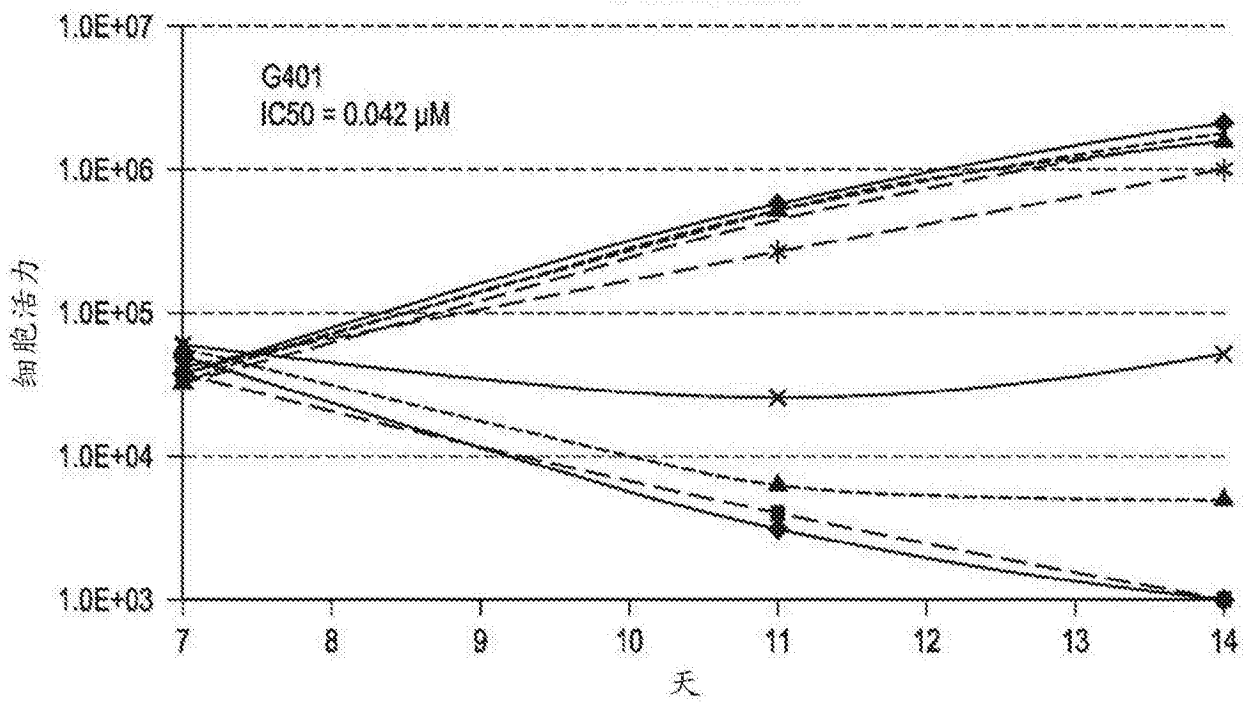

G401
IC50 = 0.042 μM
1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
1.0E+04
1.0E+03
细胞活力
7
8
9
10
11
12
13
14
天

图2D

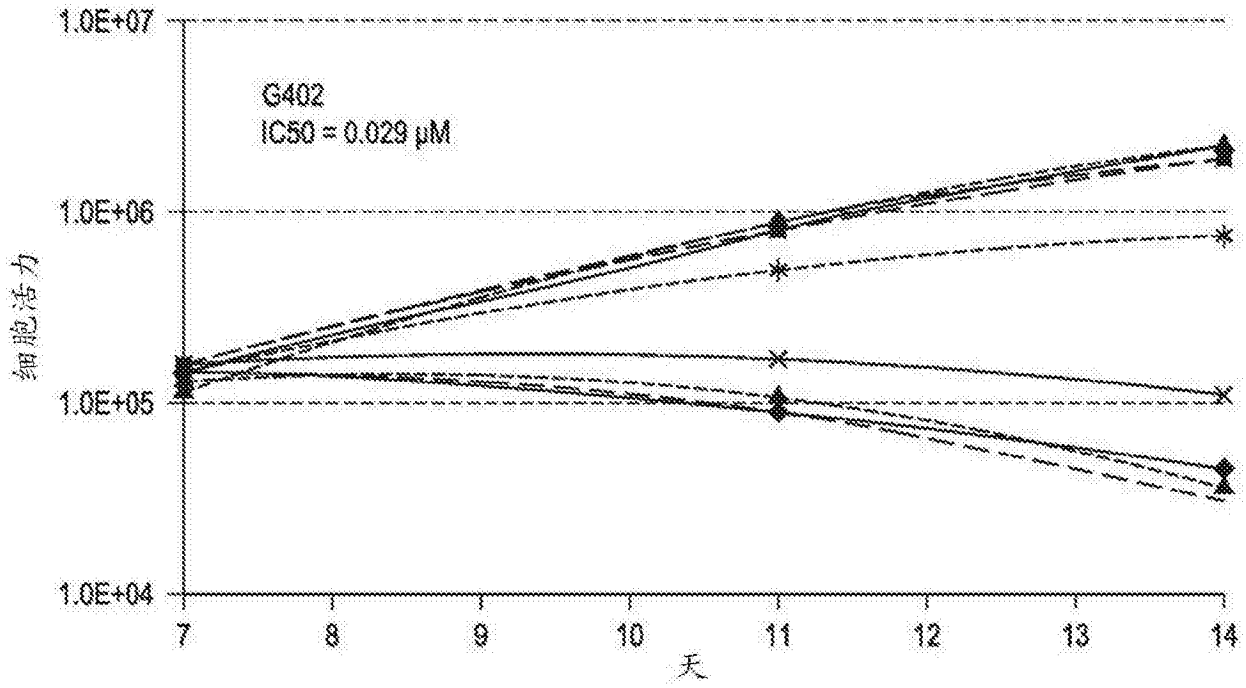

1.0E+07
1.0E+06
1.0E+05
1.0E+04
G402
IC50 = 0.029 μM
细胞活力
7
8
9
10
11
12
13
14
天

图2E

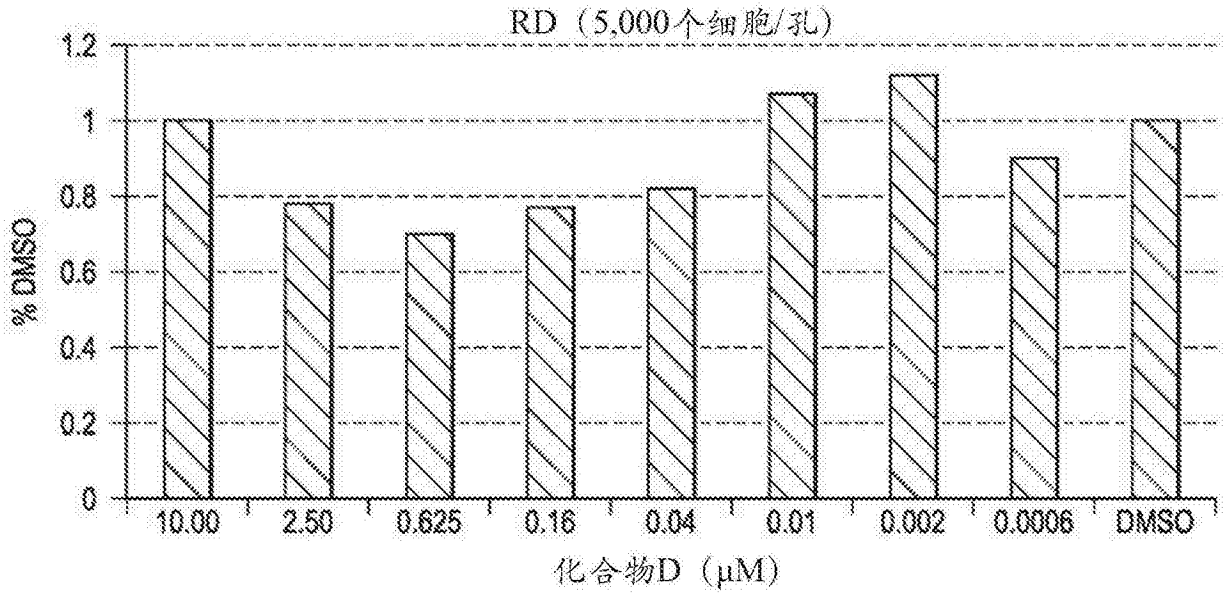

RD（5,000个细胞/孔）
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
% DMSO
10.00
2.50
0.625
0.16
0.04
0.01
0.002
0.0006
DMSO
化合物D（μM）

图3A

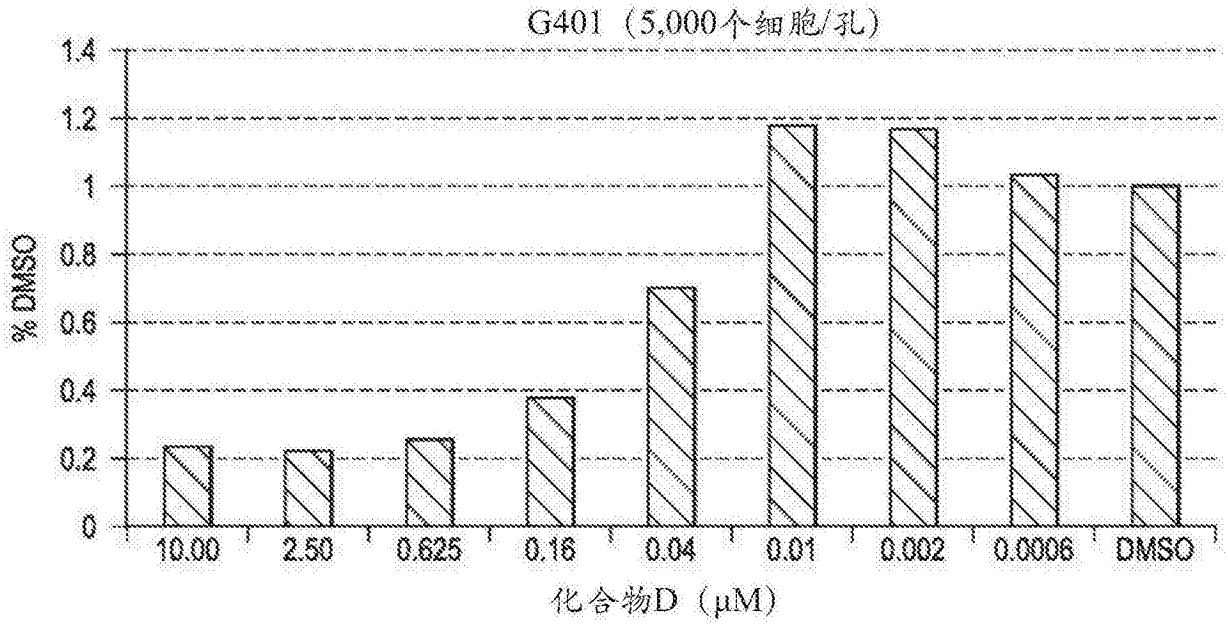

G401（5,000个细胞/孔）
% DMSO
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10.00
2.50
0.625
0.16
0.04
0.01
0.002
0.0006
DMSO
化合物D（μM）

图3B

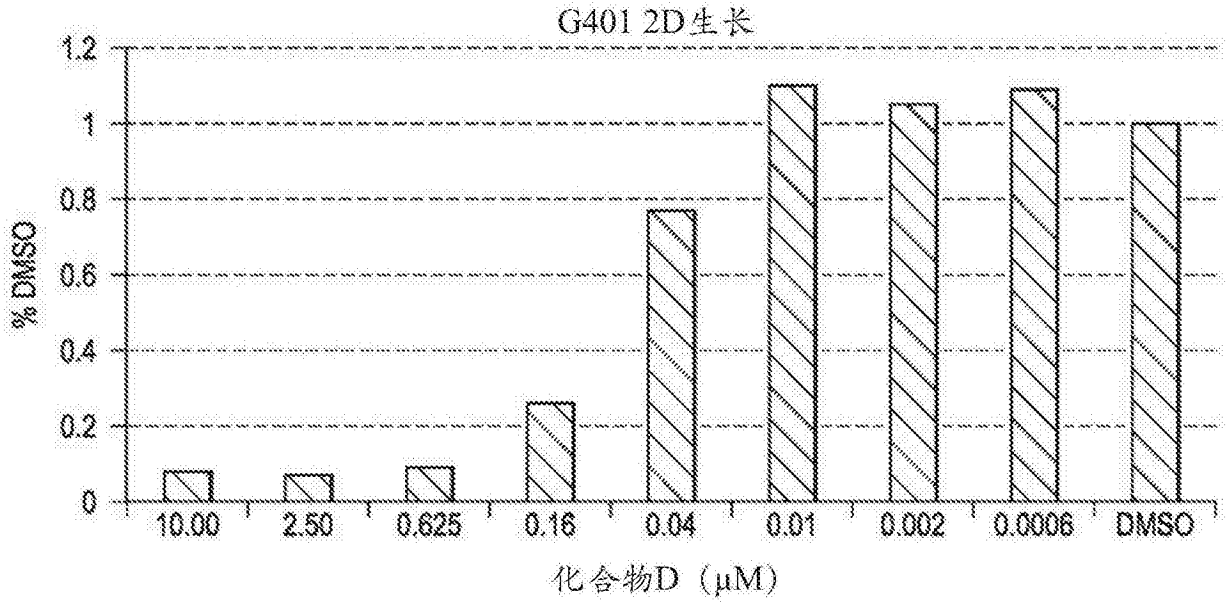

G401 2D生长
% DMSO
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10.00
2.50
0.625
0.16
0.04
0.01
0.002
0.0006
DMSO
化合物D（μM）

图3C

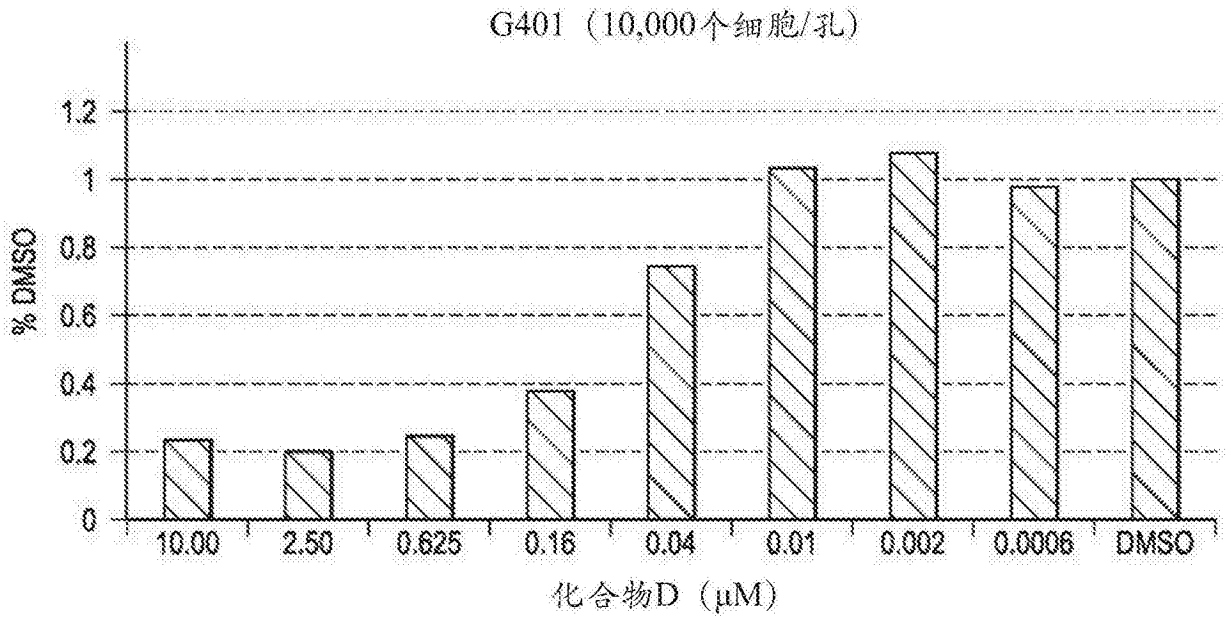

G401（10,000个细胞/孔）
% DMSO
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
10.00
2.50
0.625
0.16
0.04
0.01
0.002
0.0006
DMSO
化合物D（μM）

图3D

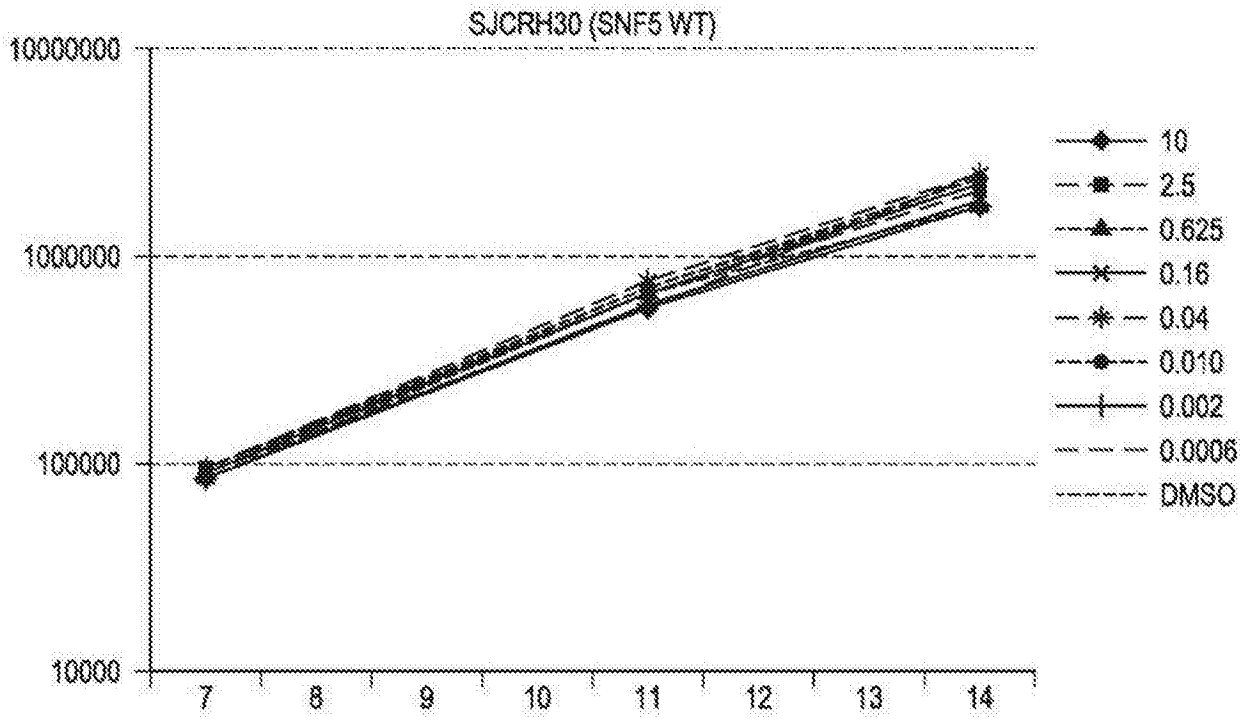

SJCRH30 (SNF5 WT)
10000000
1000000
100000
10000
7
8
9
10
11
12
13
14
10
2.5
0.625
0.16
0.04
0.010
0.002
0.0006
DMSO

图4A

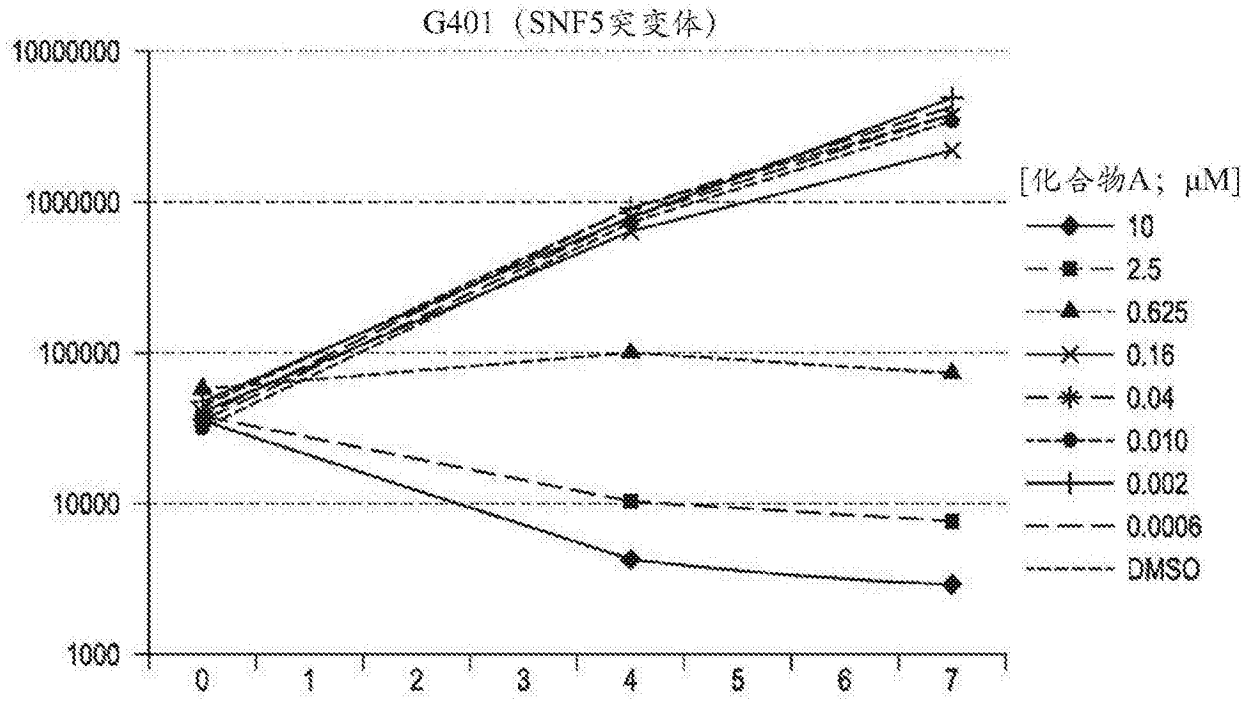

G401（SNF5突变体）
10000000
1000000
100000
10000
1000
0
1
2
3
4
5
6
7
[化合物A；μM]
10
2.5
0.625
0.16
0.04
0.010
0.002
0.0006
DMSO

图4B

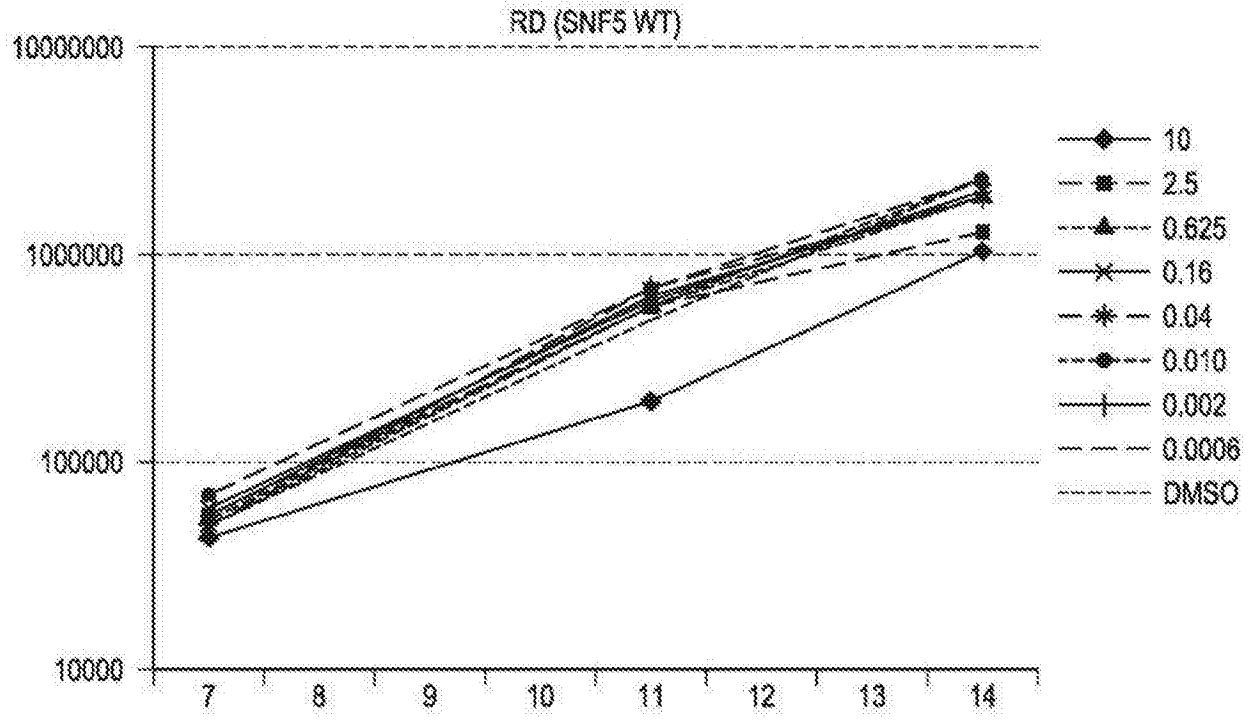

RD (SNF5 WT)
10000000
1000000
100000
10000
7
8
9
10
11
12
13
14
10
2.5
0.625
0.16
0.04
0.010
0.002
0.0006
DMSO

图4C

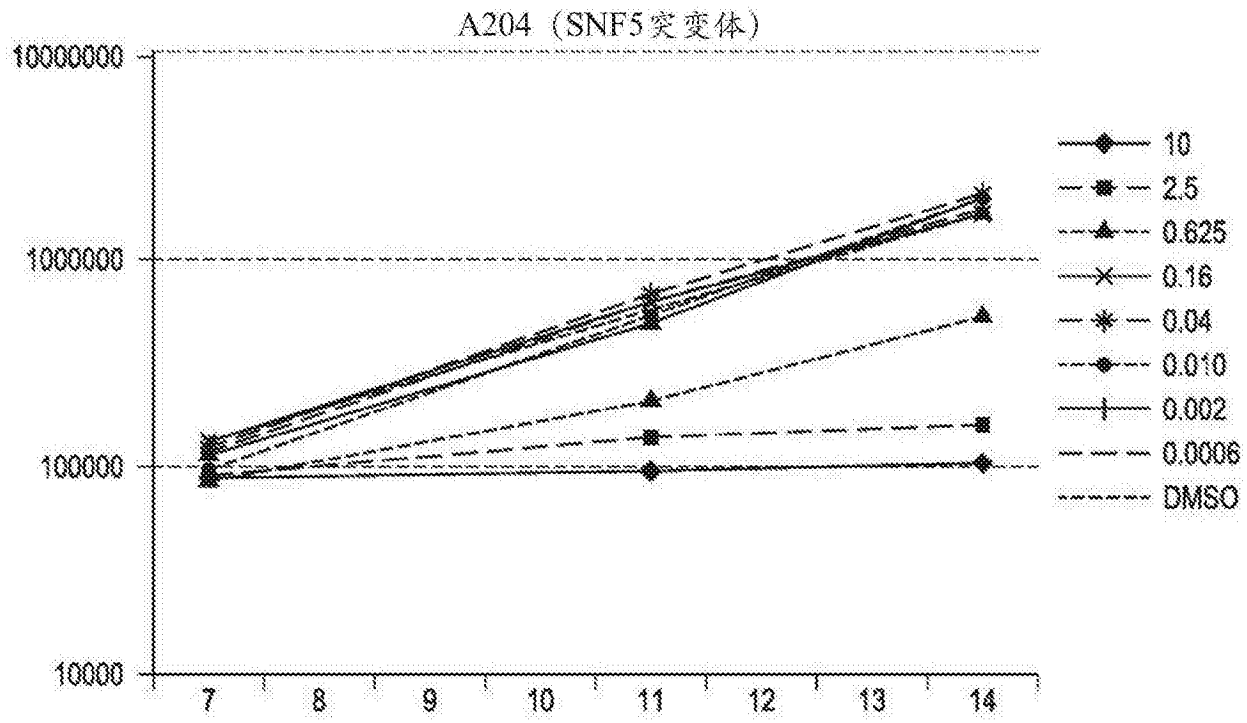

A204（SNF5突变体）
10000000
1000000
100000
10000
7
8
9
10
11
12
13
14
10
2.5
0.625
0.16
0.04
0.010
0.002
0.0006
DMSO

图4D

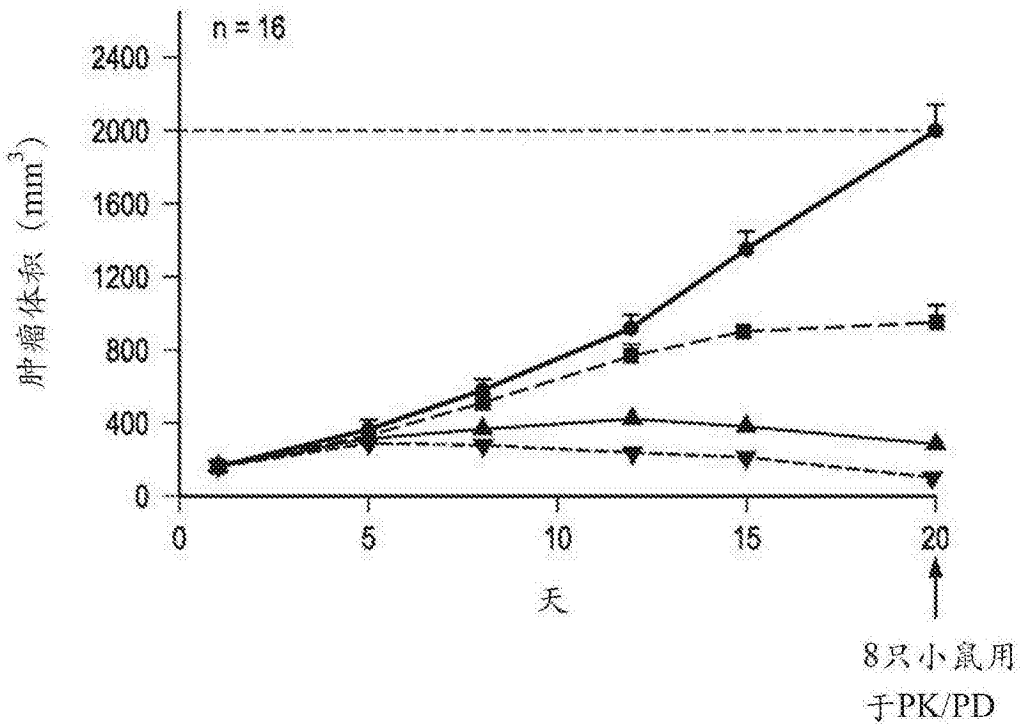

n = 16
肿瘤体积（mm3）
2400
2000
1600
1200
800
400
0
0
5
10
15
20
天
8只小鼠用
于PK/PD

图5A

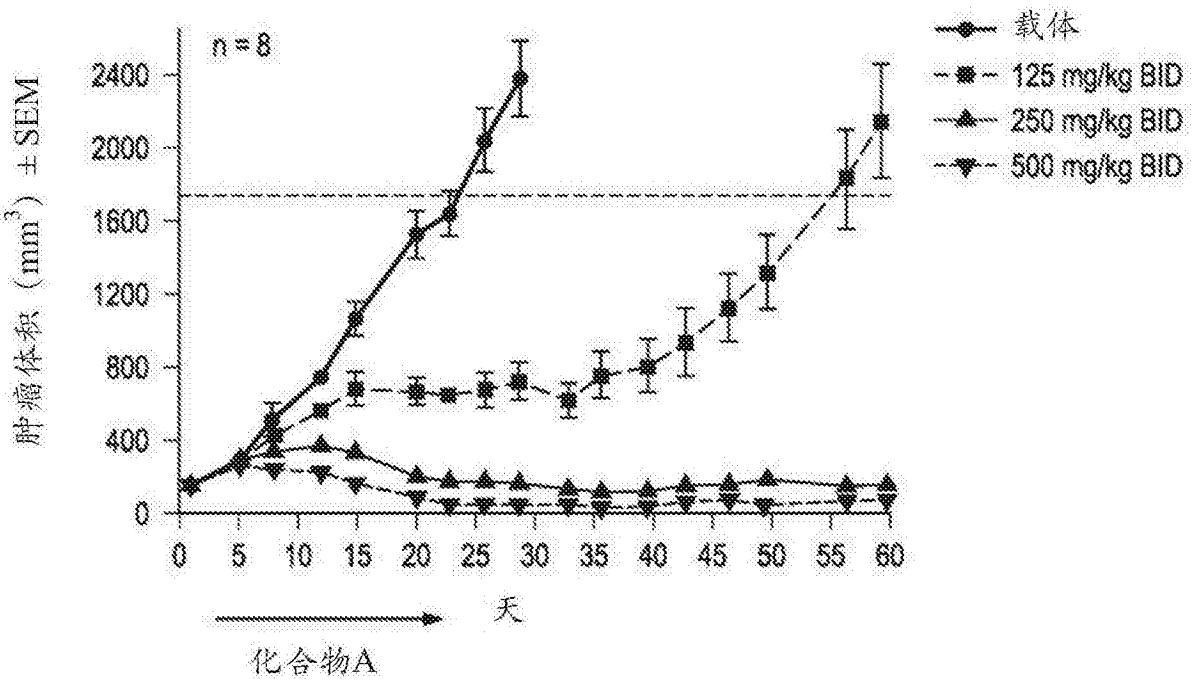

n = 8
载体
125 mg/kg BID
250 mg/kg BID
500 mg/kg BID
肿瘤体积（mm^3）± SEM
2400
2000
1600
1200
800
400
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
天
化合物A

图5B

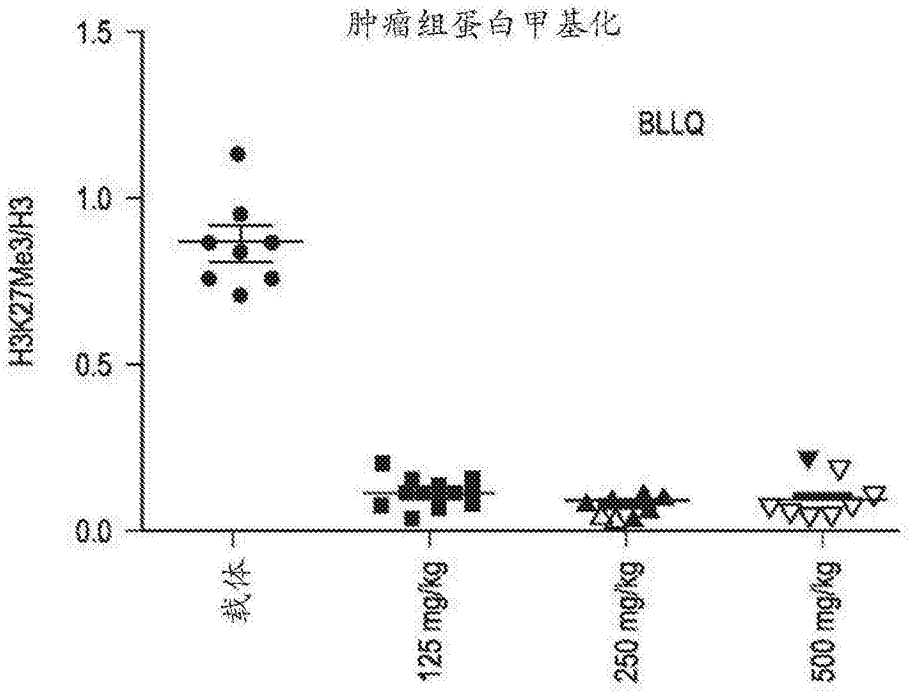

肿瘤组蛋白甲基化
BLLQ
H3K27Me3/H3
1.5
1.0
0.5
0.0
载体
125 mg/kg
250 mg/kg
500 mg/kg

图5C

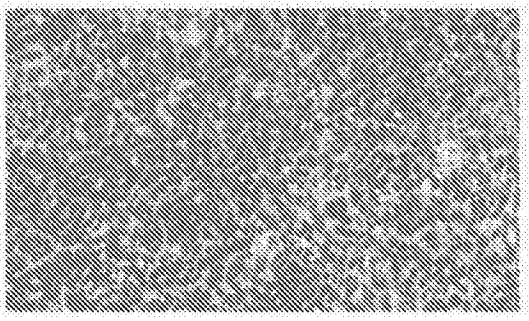


图5D

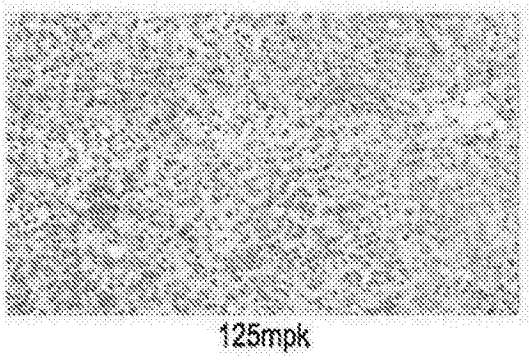


图5E

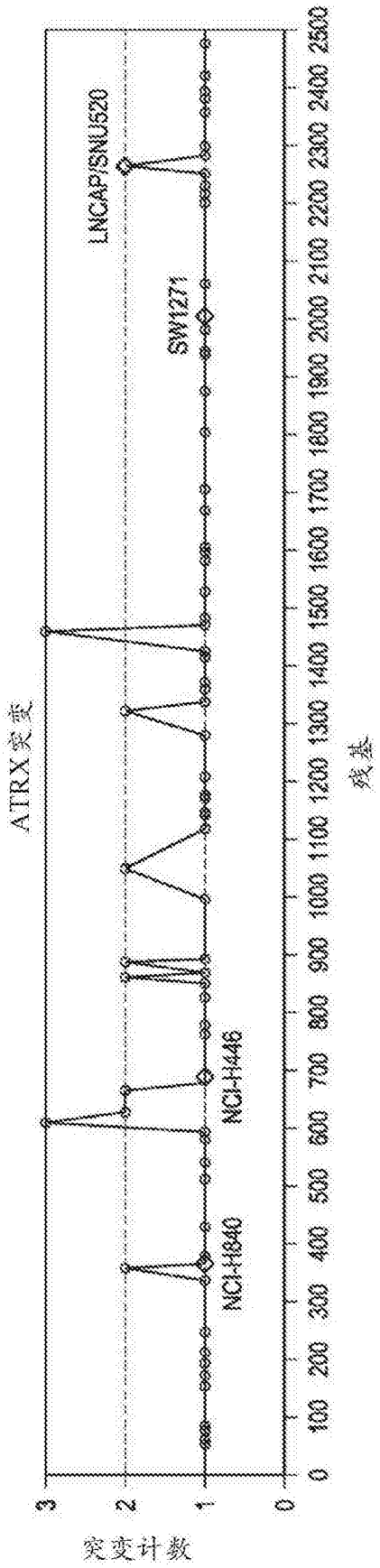

ATRX突变
突变计数
残基
LNCAP/SNU320
SW1271
NCI-H446
NCI-H840
0
1
2
3
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
2100
2200
2300
2400
2500

图6

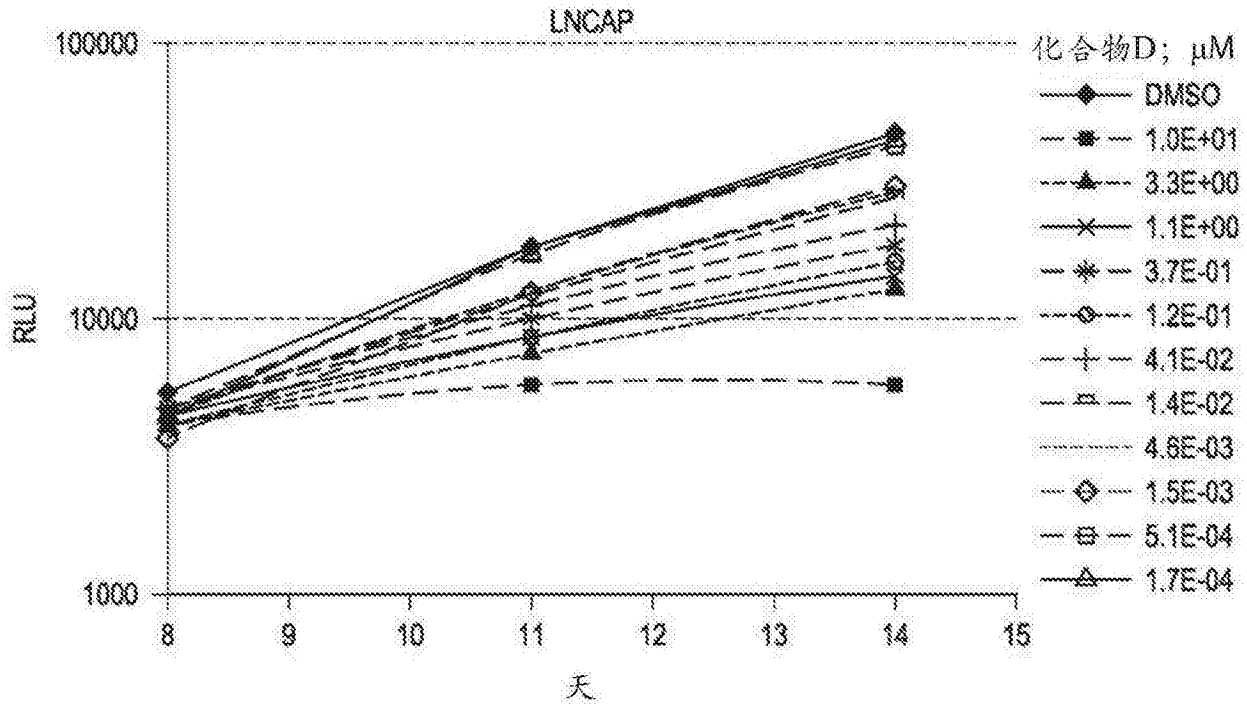


图7A

	第11天的IC50	第14天的IC50
WSU-DLCL2	2.8 nM	ND
LNCAP	498 nM	42 nM

图7B

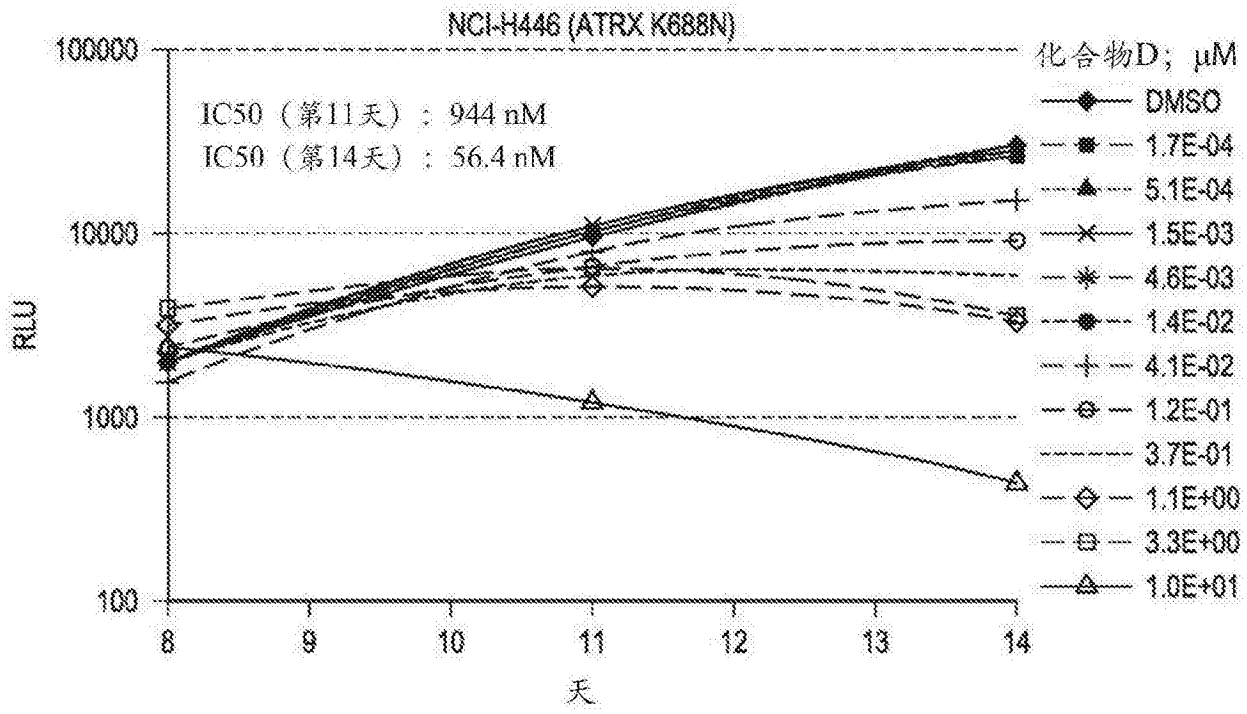

NCI-H446 (ATRX K688N)
IC50（第11天）：944 nM
IC50（第14天）：56.4 nM
RLU
100000
10000
1000
100
8
9
10
11
12
13
14
天
化合物D；μM
DMSO
1.7E-04
5.1E-04
1.5E-03
4.6E-03
1.4E-02
4.1E-02
1.2E-01
3.7E-01
1.1E+00
3.3E+00
1.0E+01

图8A

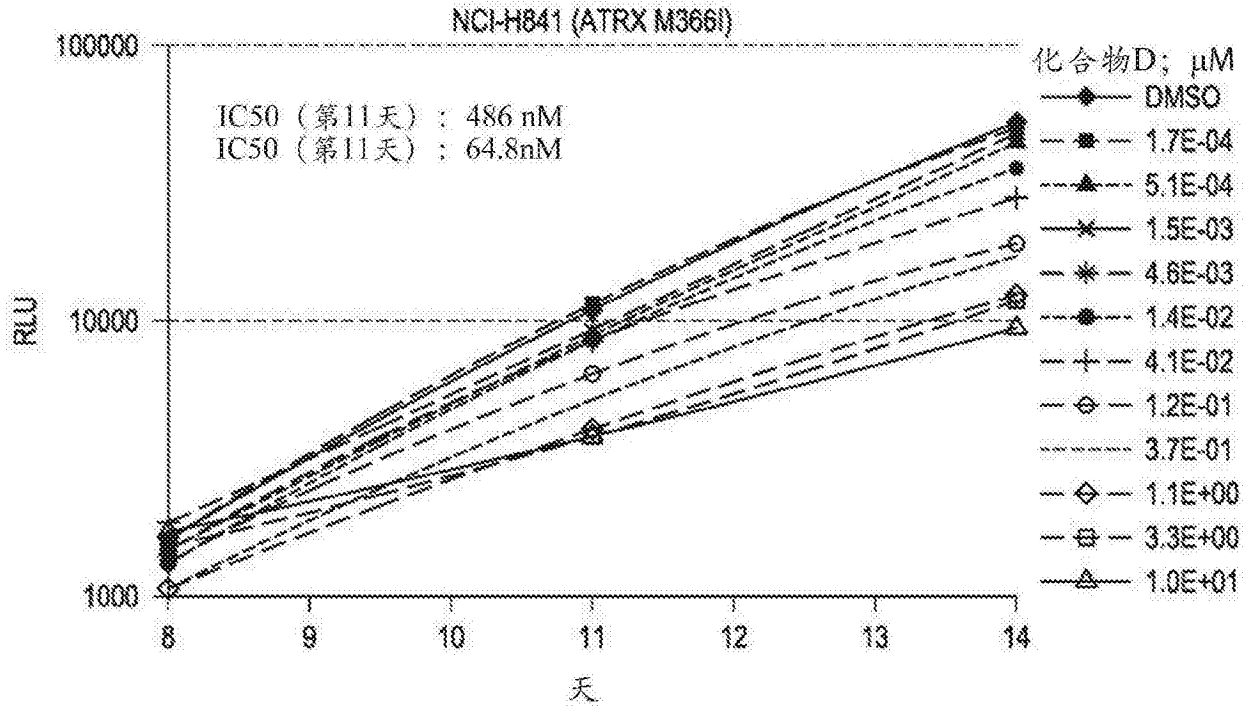

NCI-H841 (ATRX M366I)
IC50（第11天）：486 nM
IC50（第11天）：64.8nM
RLU
100000
10000
1000
8
9
10
11
12
13
14
天
化合物D；μM
DMSO
1.7E-04
5.1E-04
1.5E-03
4.6E-03
1.4E-02
4.1E-02
1.2E-01
3.7E-01
1.1E+00
3.3E+00
1.0E+01

图8B

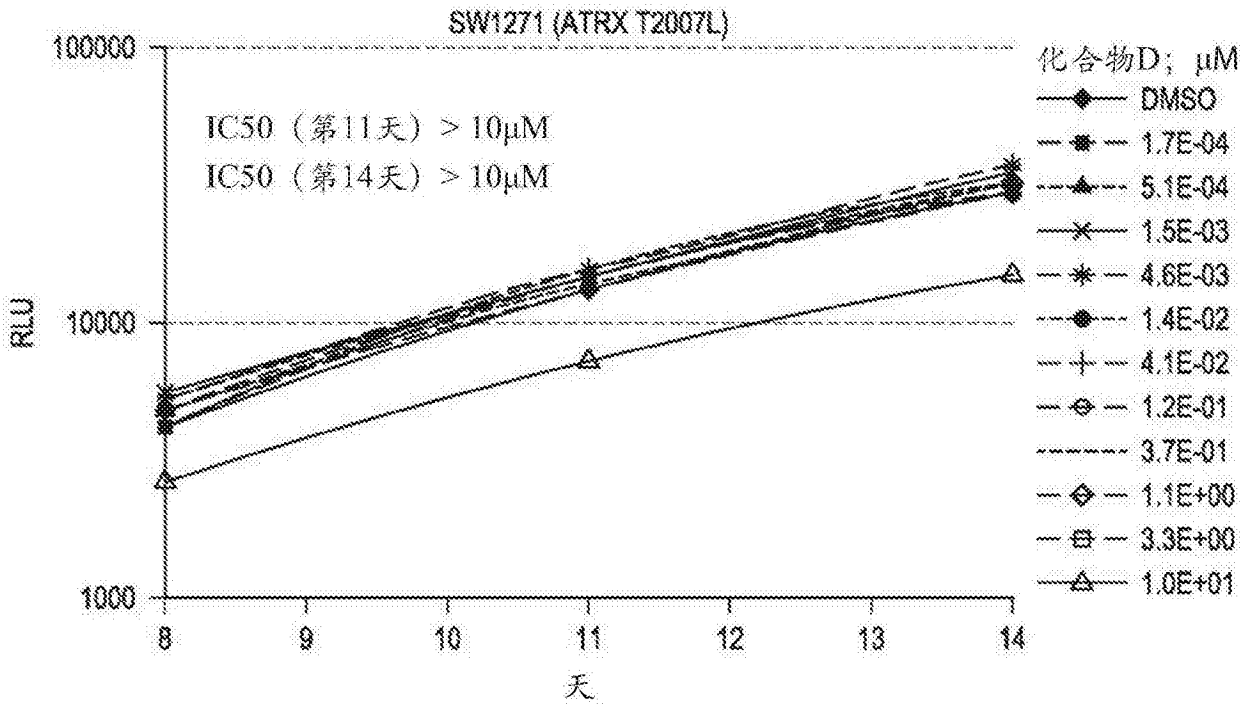

SW1271 (ATRX T2007L)
100000
10000
1000
RLU
IC50（第11天）> 10μM
IC50（第14天）> 10μM
8
9
10
11
12
13
14
天
化合物D；μM
DMSO
1.7E-04
5.1E-04
1.5E-03
4.6E-03
1.4E-02
4.1E-02
1.2E-01
3.7E-01
1.1E+00
3.3E+00
1.0E+01

图8C

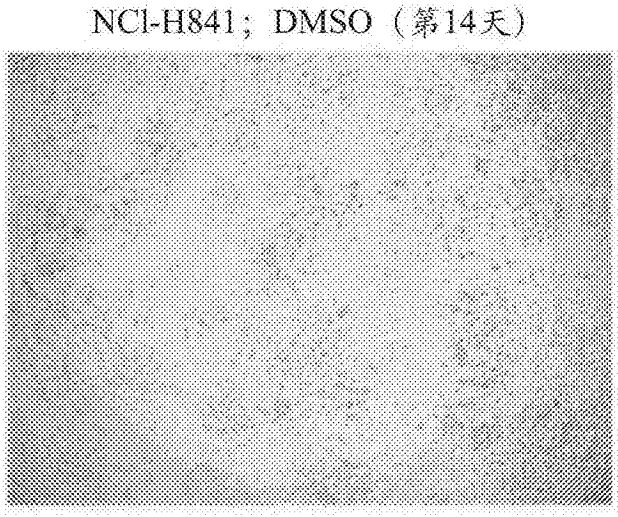

NCI-H841；DMSO（第14天）

图9A

NCI-H841；4.1E-02μM（第14天）

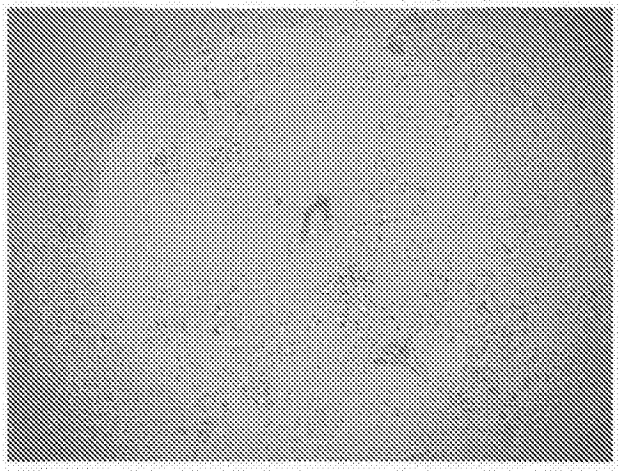


图9B

NCI-H841；3.3μM（第14天）

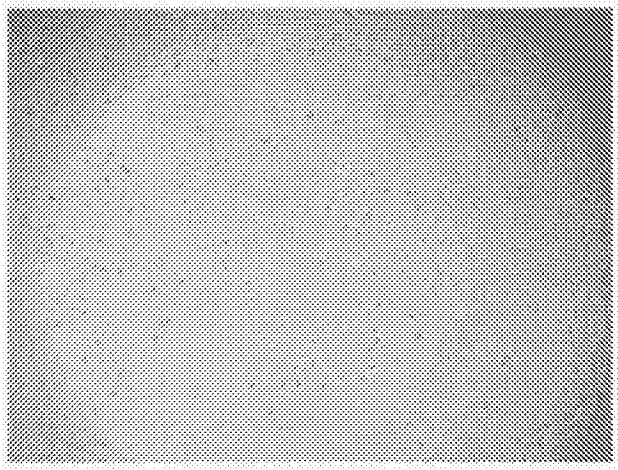


图9C



Ki≤2.5 nM
选择性＞20000倍（对于EZH1为100倍）

图10A

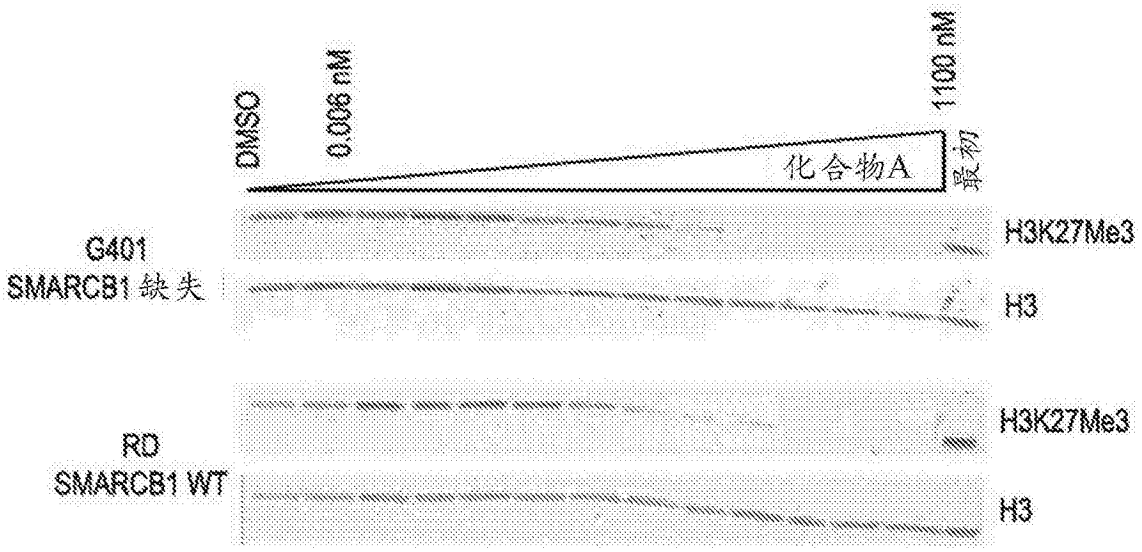

DMSO
0.006 nM
1100 nM
化合物A
最初
G401
SMARCB1 缺失
H3K27Me3
H3
RD
SMARCB1 WT
H3K27Me3
H3

图10B

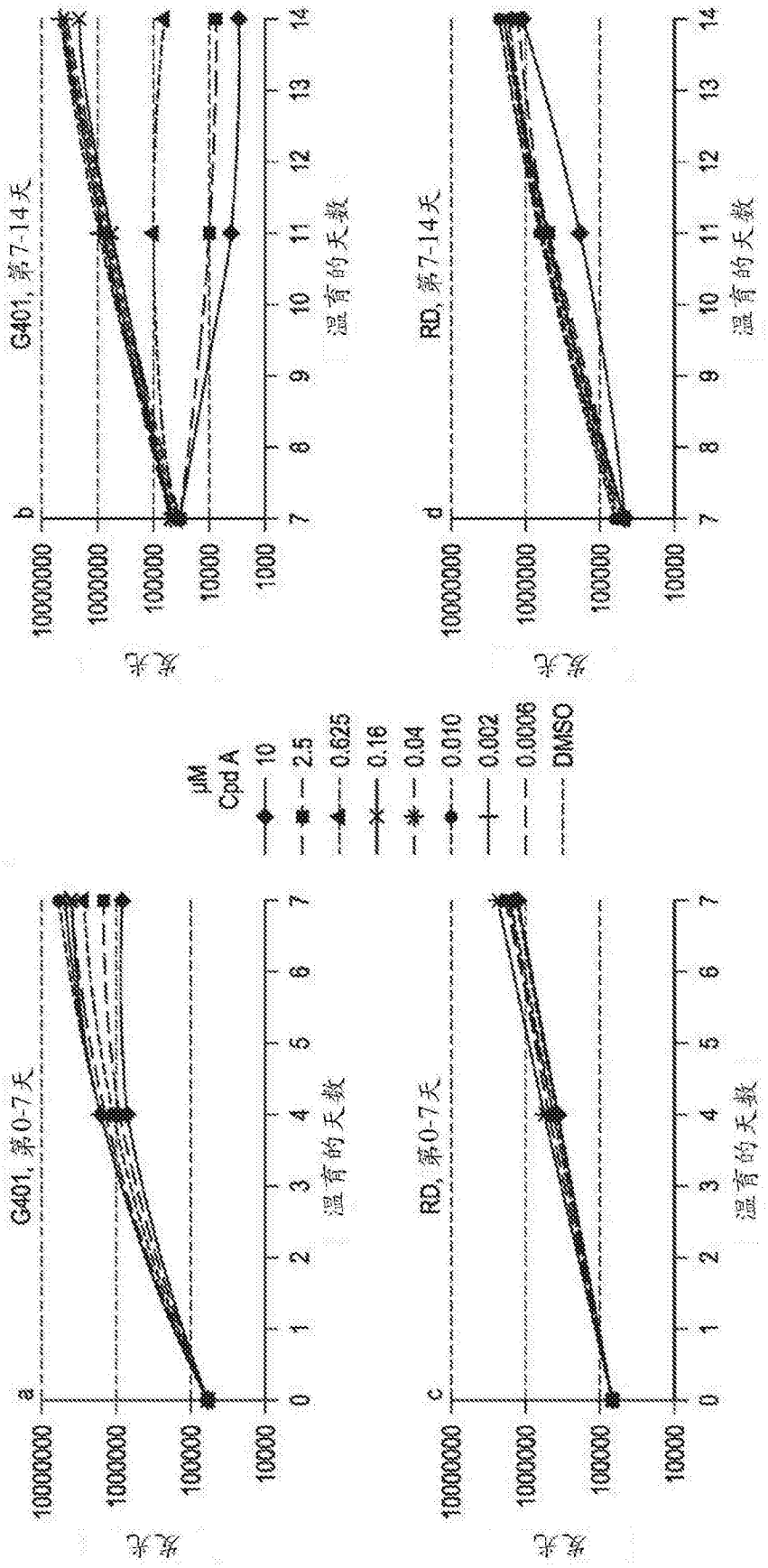

a
G401, 第0-7天
b
G401, 第7-14天
c
RD, 第0-7天
d
RD, 第7-14天
发光
温育的天数
μM
Cpd A
10
2.5
0.625
0.16
0.04
0.010
0.002
0.0006
DMSO

图10C

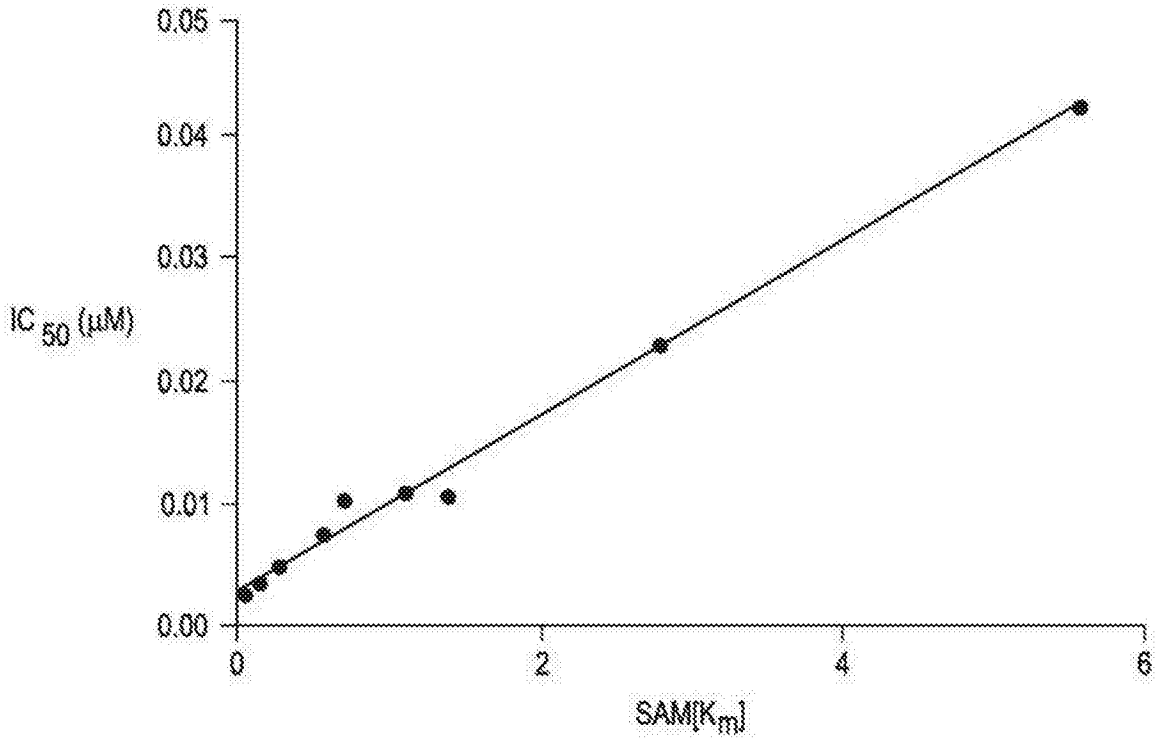

0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
IC 50 (μM)
0
2
4
6
SAM[Km]

图11A

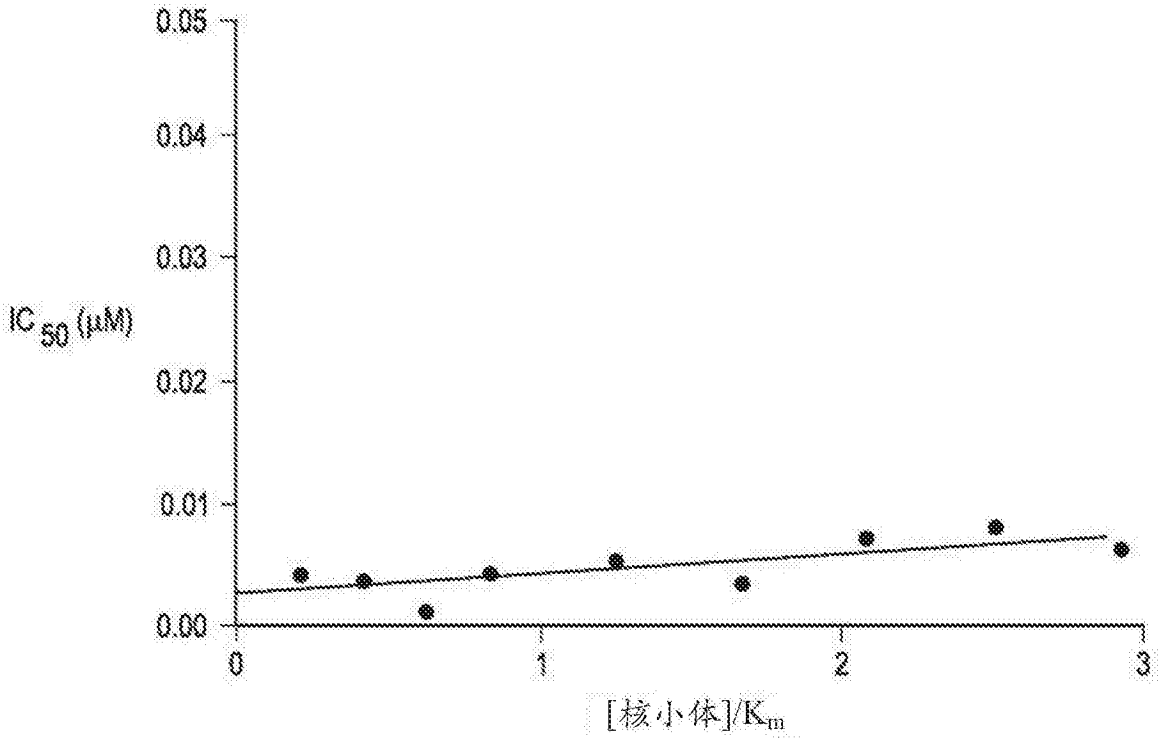

0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
IC 50 (μM)
0
1
2
3
[核小体]/Km

图11B

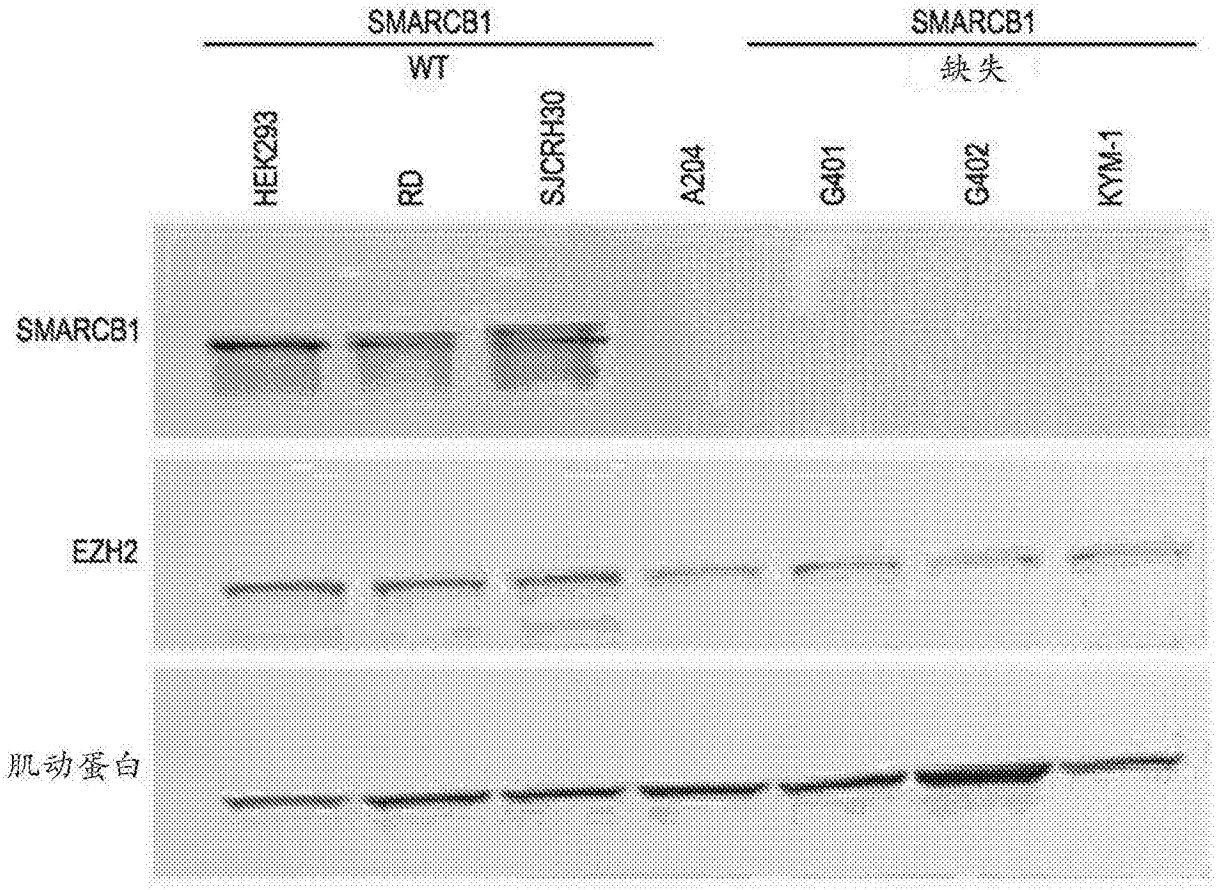

SMARCB1
WT
SMARCB1
缺失
HEK293
RD
SJCRH30
A204
G401
G402
KYM-1
SMARCB1
EZH2
肌动蛋白

图12A

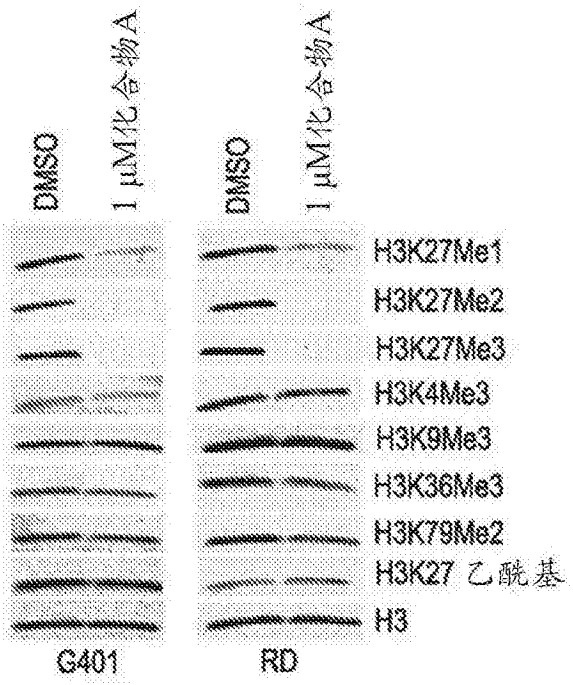

DMSO
1 μM化合物A
DMSO
1 μM化合物A
H3K27Me1
H3K27Me2
H3K27Me3
H3K4Me3
H3K9Me3
H3K36Me3
H3K79Me2
H3K27 乙酰基
H3
G401
RD

图12B

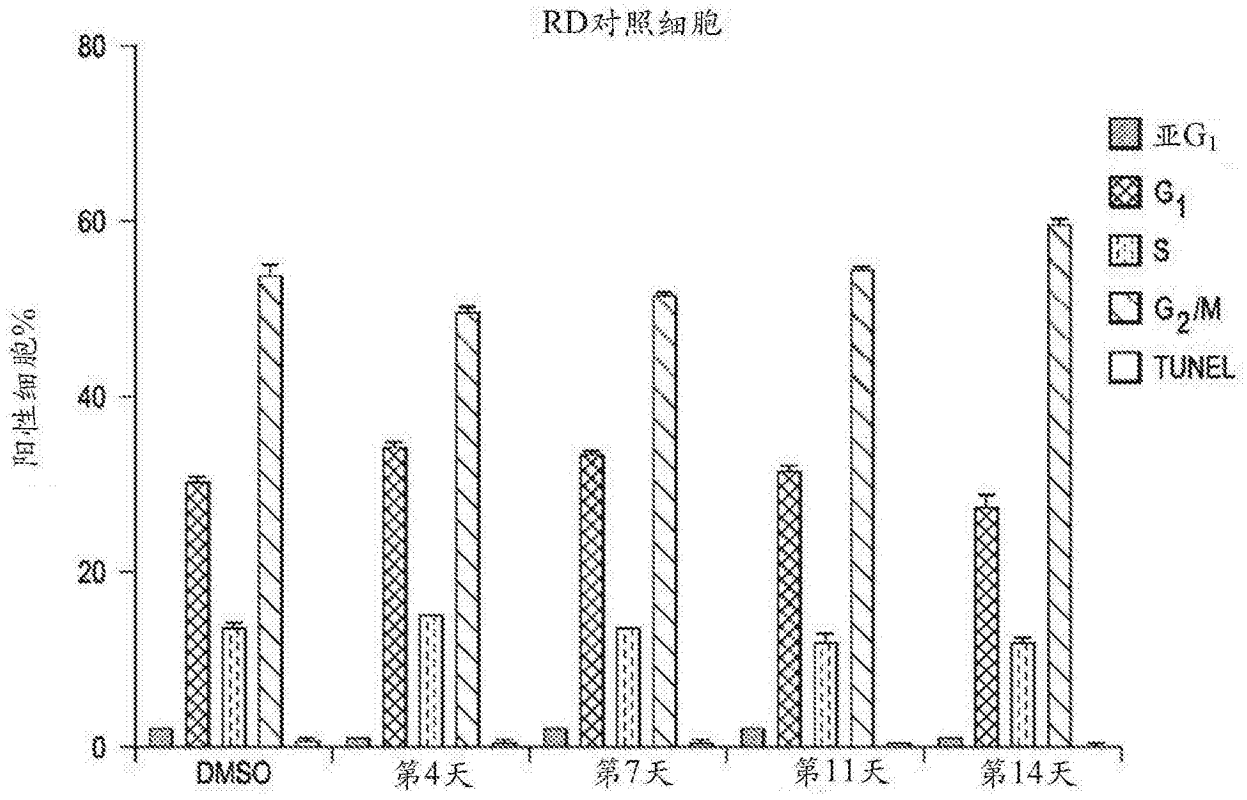

RD对照细胞
80
60
40
20
0
阳性细胞%
DMSO
第4天
第7天
第11天
第14天
亚G1
G1
S
G2/M
TUNEL

图13A

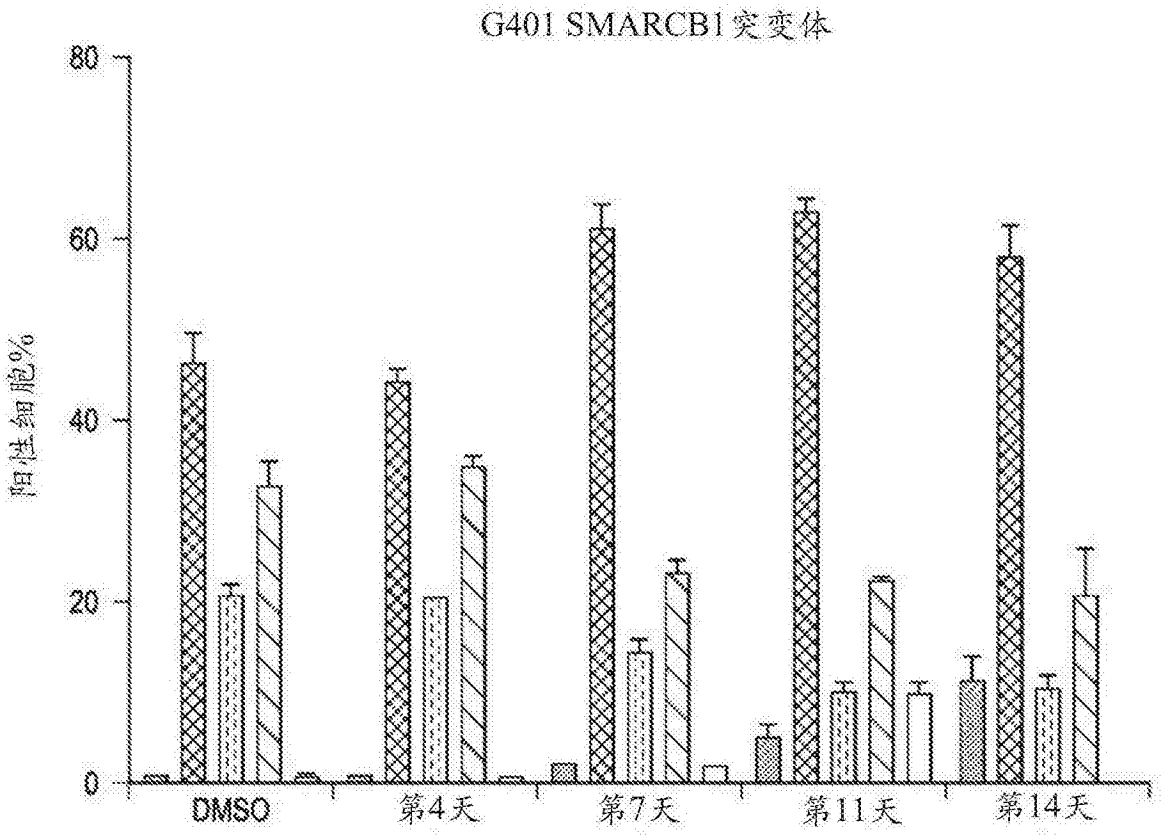


图13B

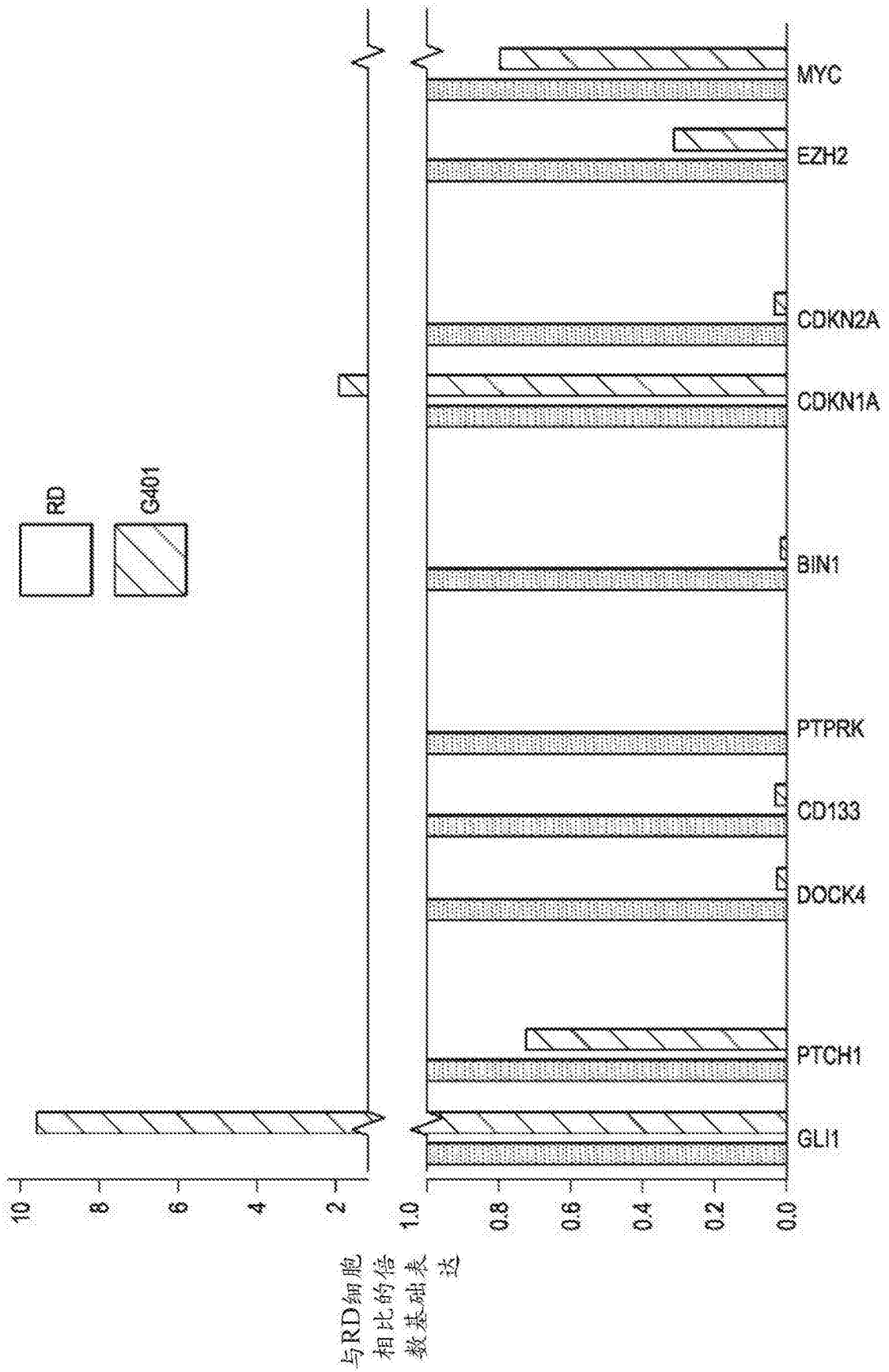

RD
G401
MYC
EZH2
CDKN2A
CDKN1A
BIN1
PTPRK
CD133
DOCK4
PTCH1
GLI1
10
8
6
4
2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
与RD细胞相比的倍数基础表达

图14A

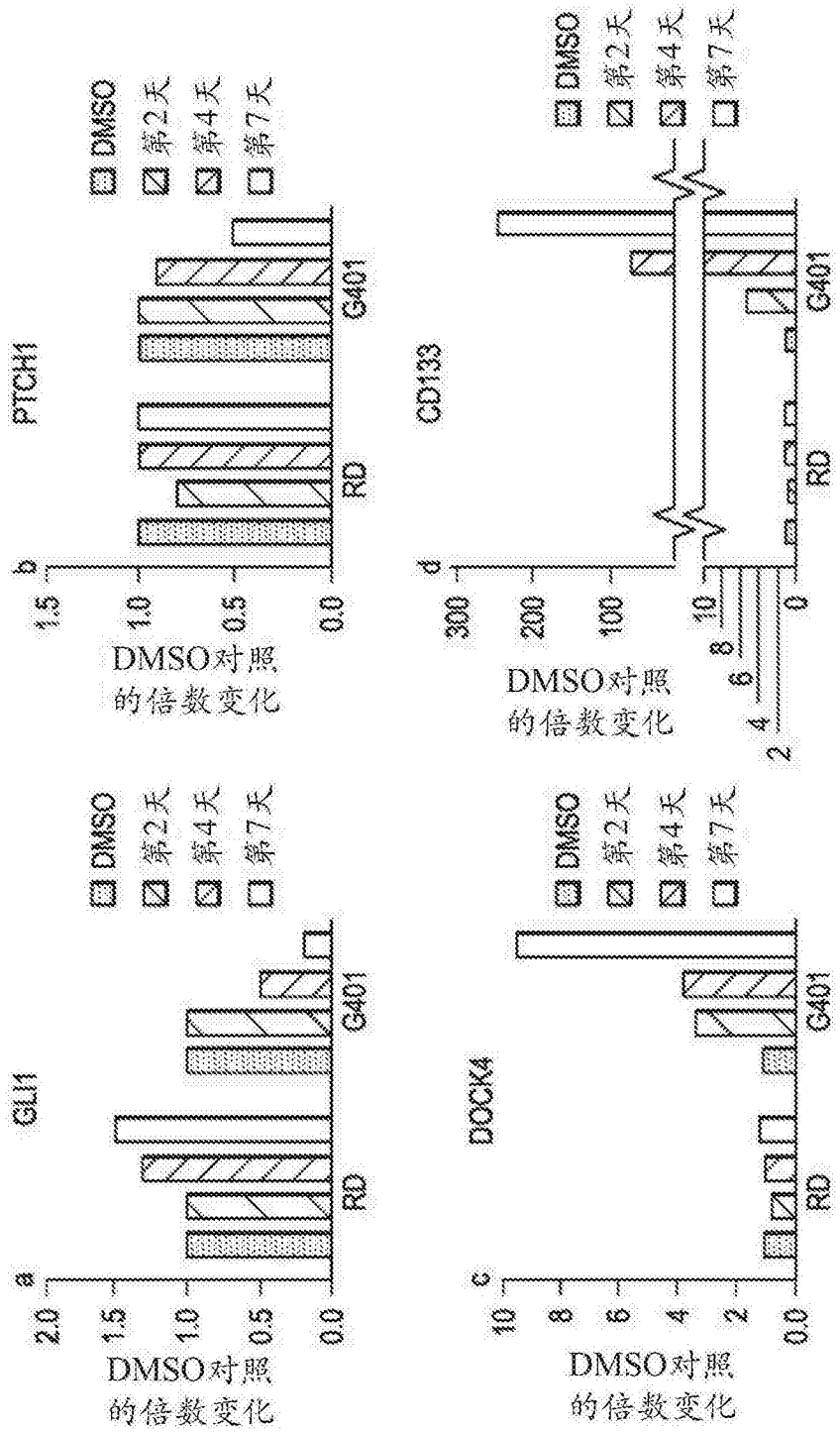

DMSO
第2天
第4天
第7天
PTCH1
G401
RD
b
1.5
1.0
0.5
0.0
DMSO对照
的倍数变化
CD133
d
300
200
100
10
8
6
4
2
0
GLI1
a
2.0
DOCK4
c
10

图14B

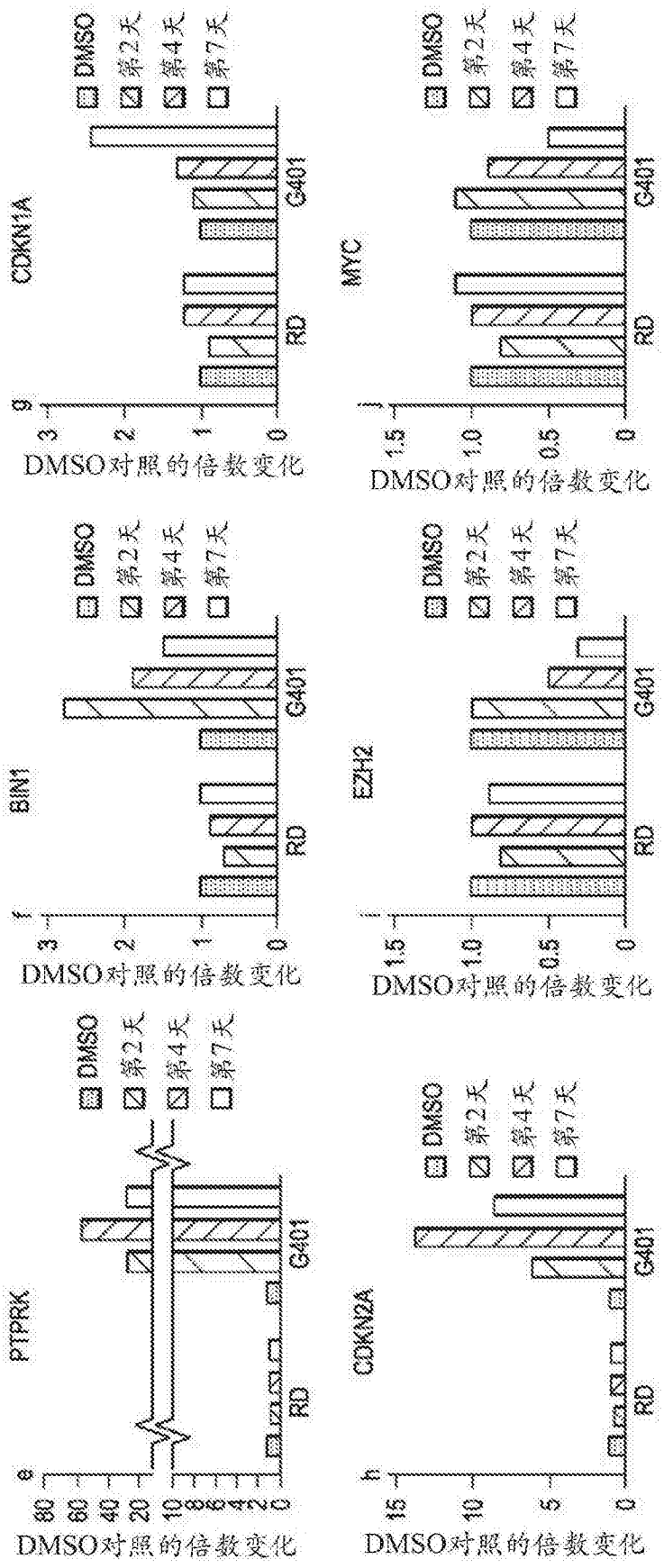

DMSO
第2天
第4天
第7天
CDKN1A
G401
RD
DMSO对照的倍数变化
MYC
BIN1
EZH2
PTPRK
CDKN2A

图14B(续)

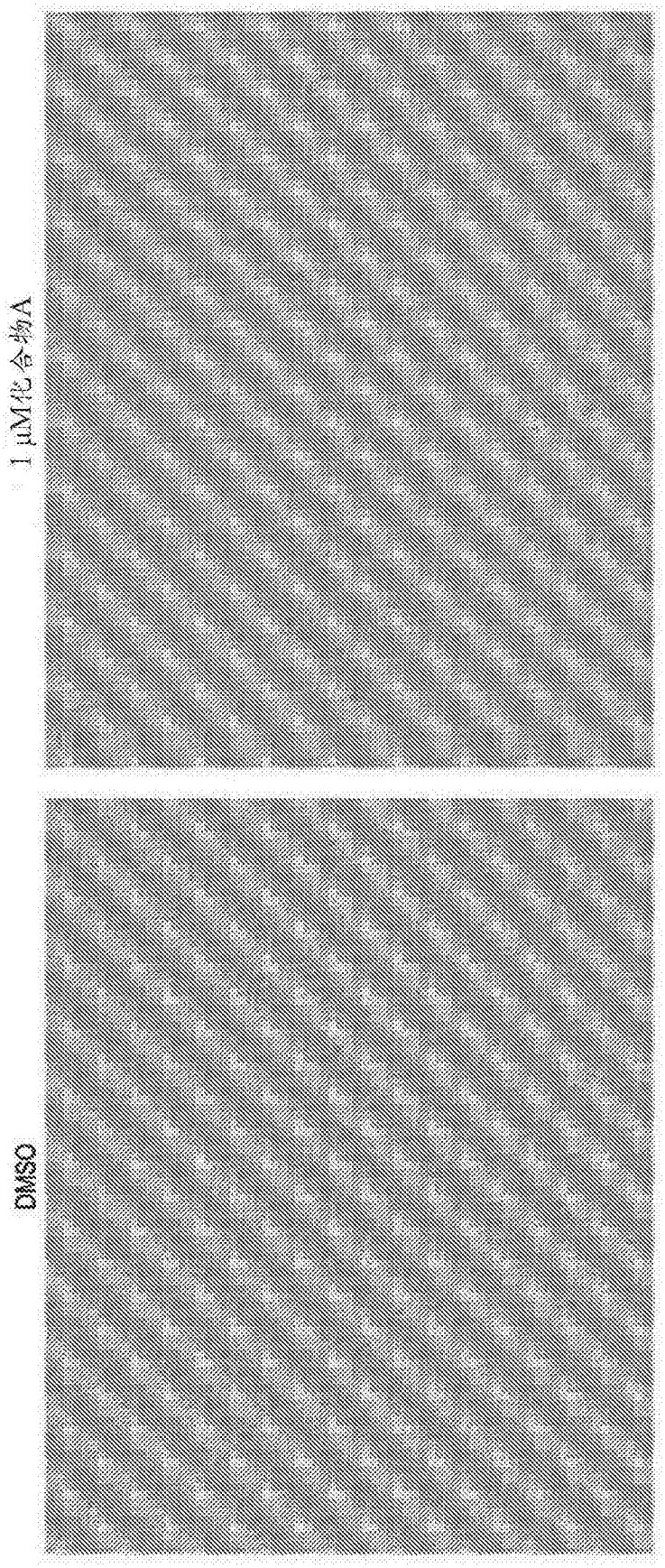


图14C

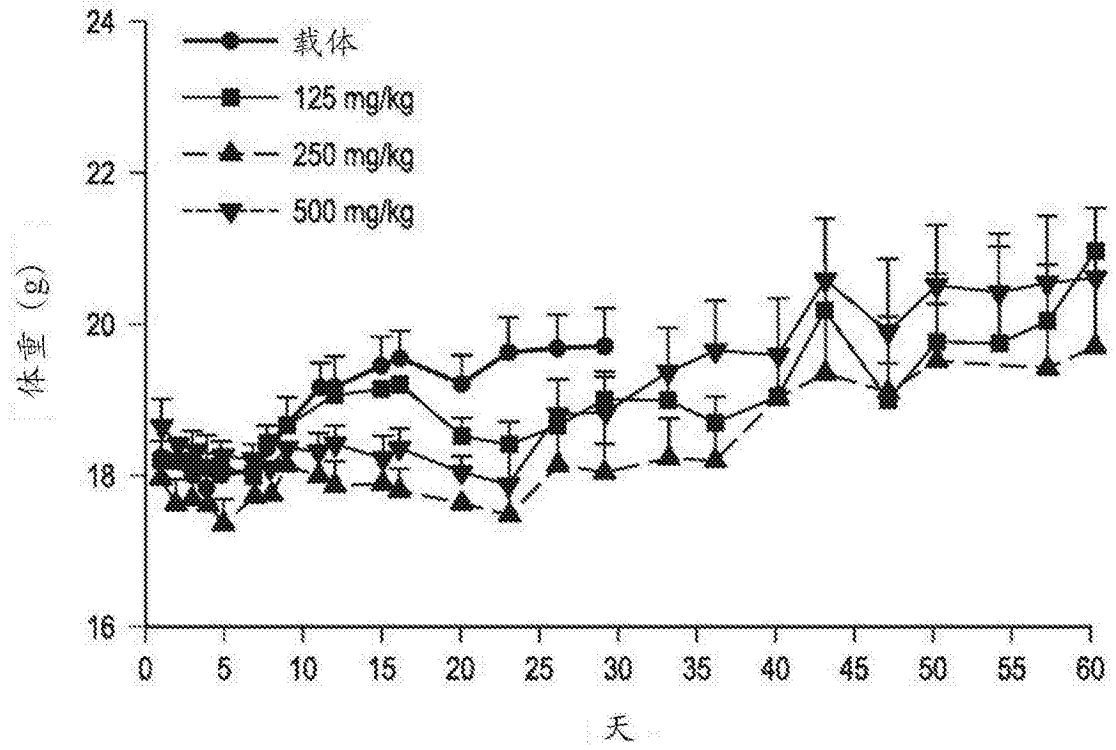

载体
125 mg/kg
250 mg/kg
500 mg/kg
体重（g）
24
22
20
18
16
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
天

图15A

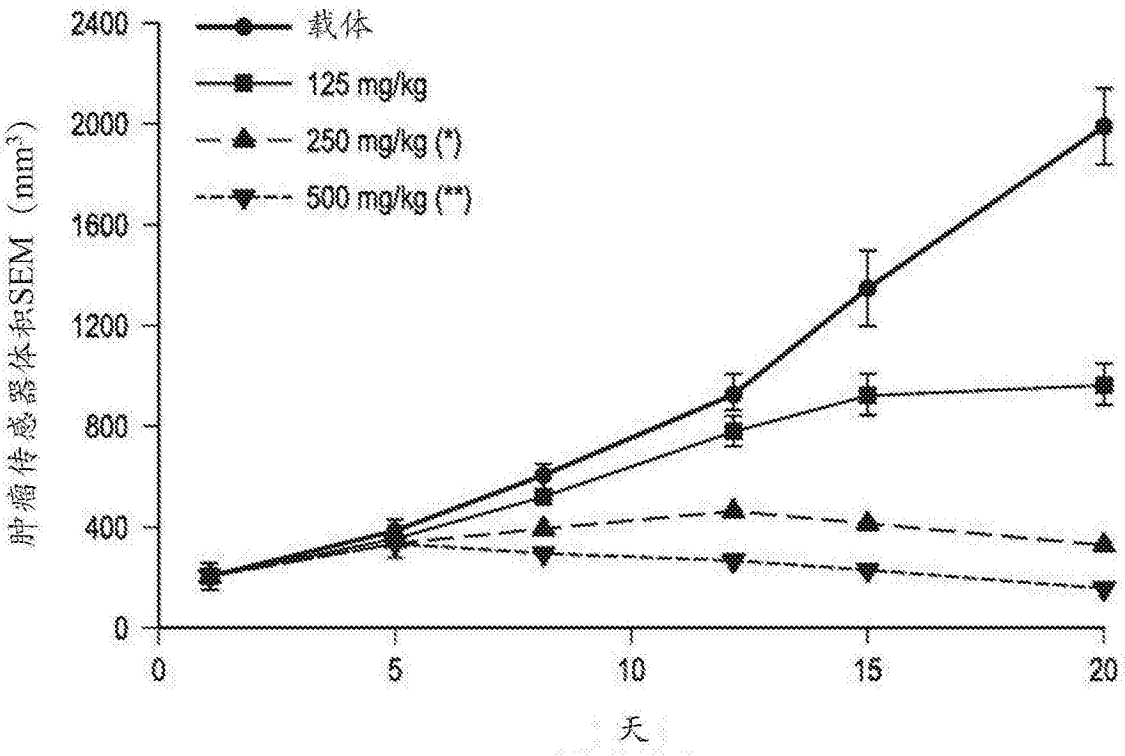

载体
125 mg/kg
250 mg/kg (*)
500 mg/kg (**)
肿瘤传感器体积SEM（mm³）
2400
2000
1600
1200
800
400
0
0
5
10
15
20
天

图15B

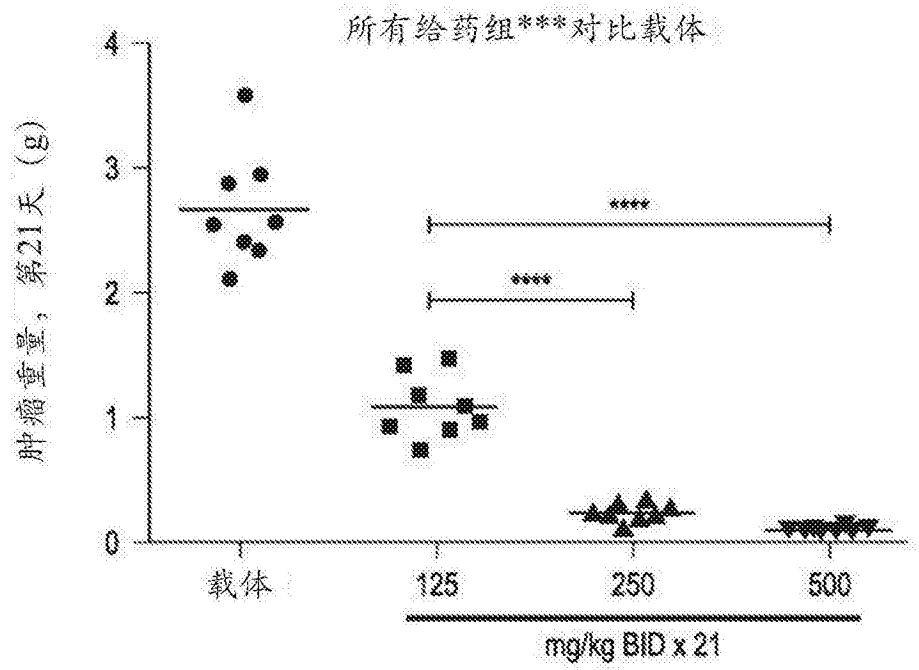

所有给药组***对比载体
肿瘤重量，第21天（g）
4
3
2
1
0
****
****
载体
125
250
500
mg/kg BID x 21

图15C

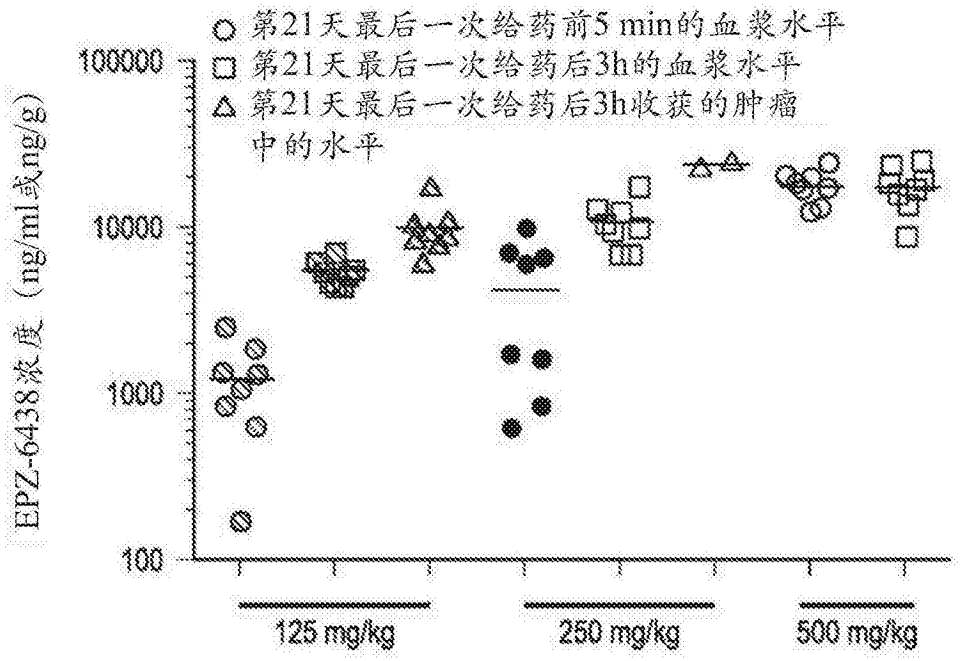

第21天最后一次给药前5 min的血浆水平
第21天最后一次给药后3h的血浆水平
第21天最后一次给药后3h收获的肿瘤中的水平
EPZ-6438浓度（mg/ml或ng/g）
100000
10000
1000
100
125 mg/kg
250 mg/kg
500 mg/kg

图15D

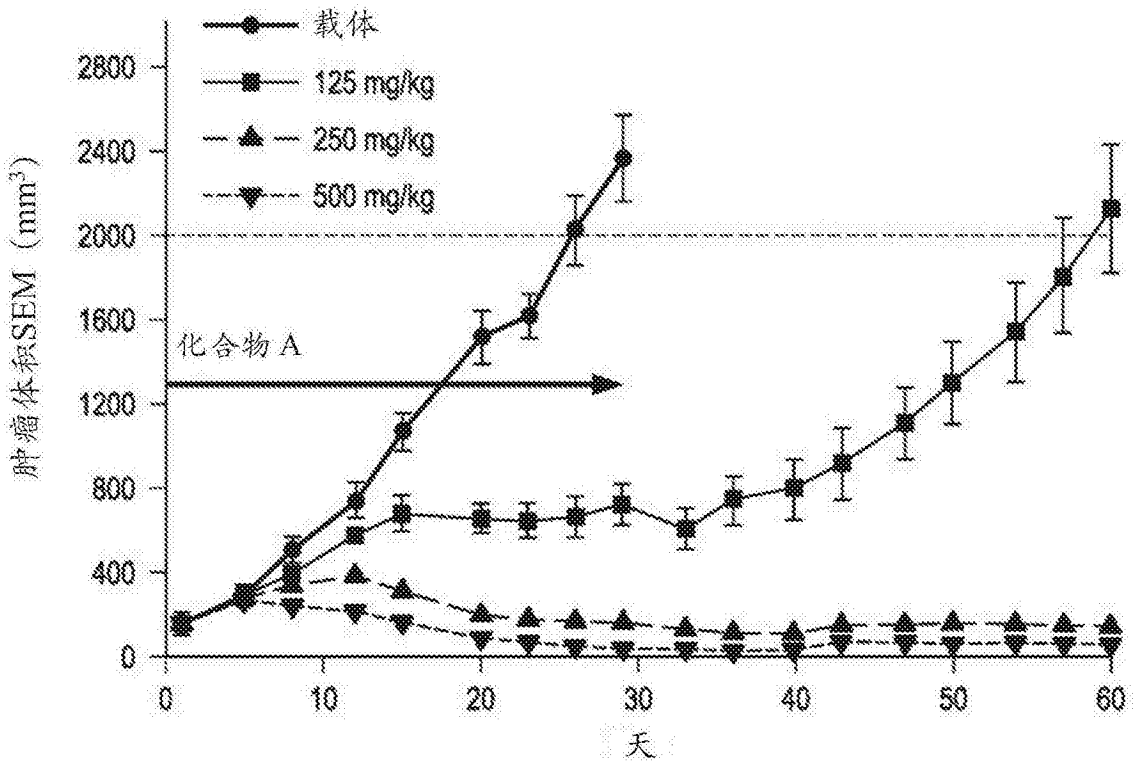

载体
125 mg/kg
250 mg/kg
500 mg/kg
肿瘤体积SEM（mm³）
化合物 A
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
0
0
10
20
30
40
50
60
天

图16A

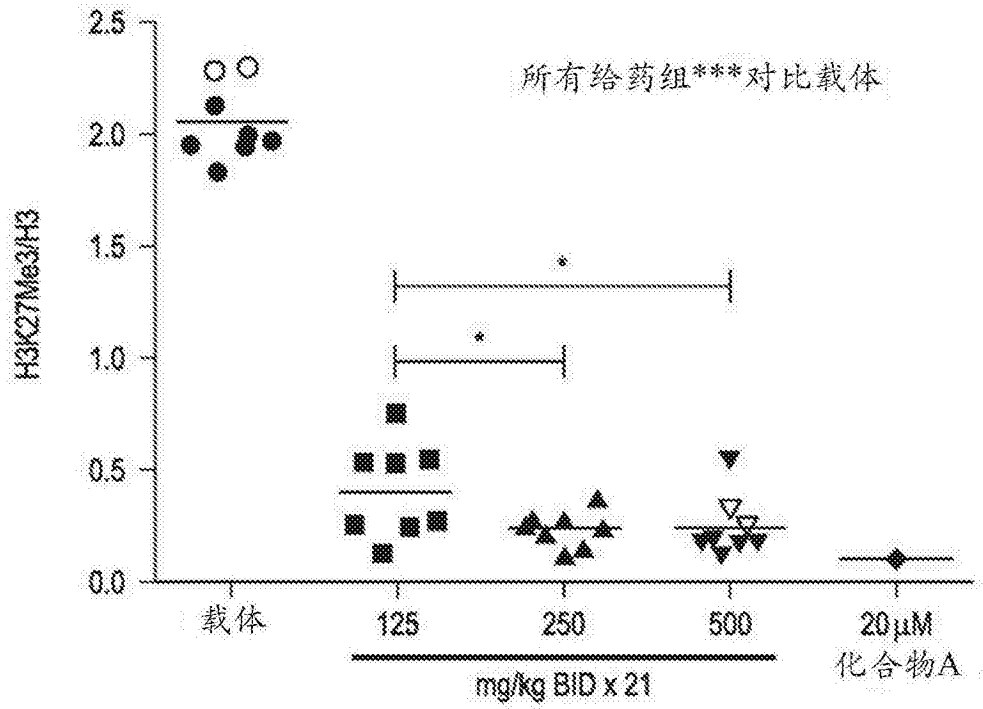

所有给药组***对比载体
H3K27Me3/H3
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
*
*
载体
125
250
500
20μM
化合物A
mg/kg BID x 21

图16B

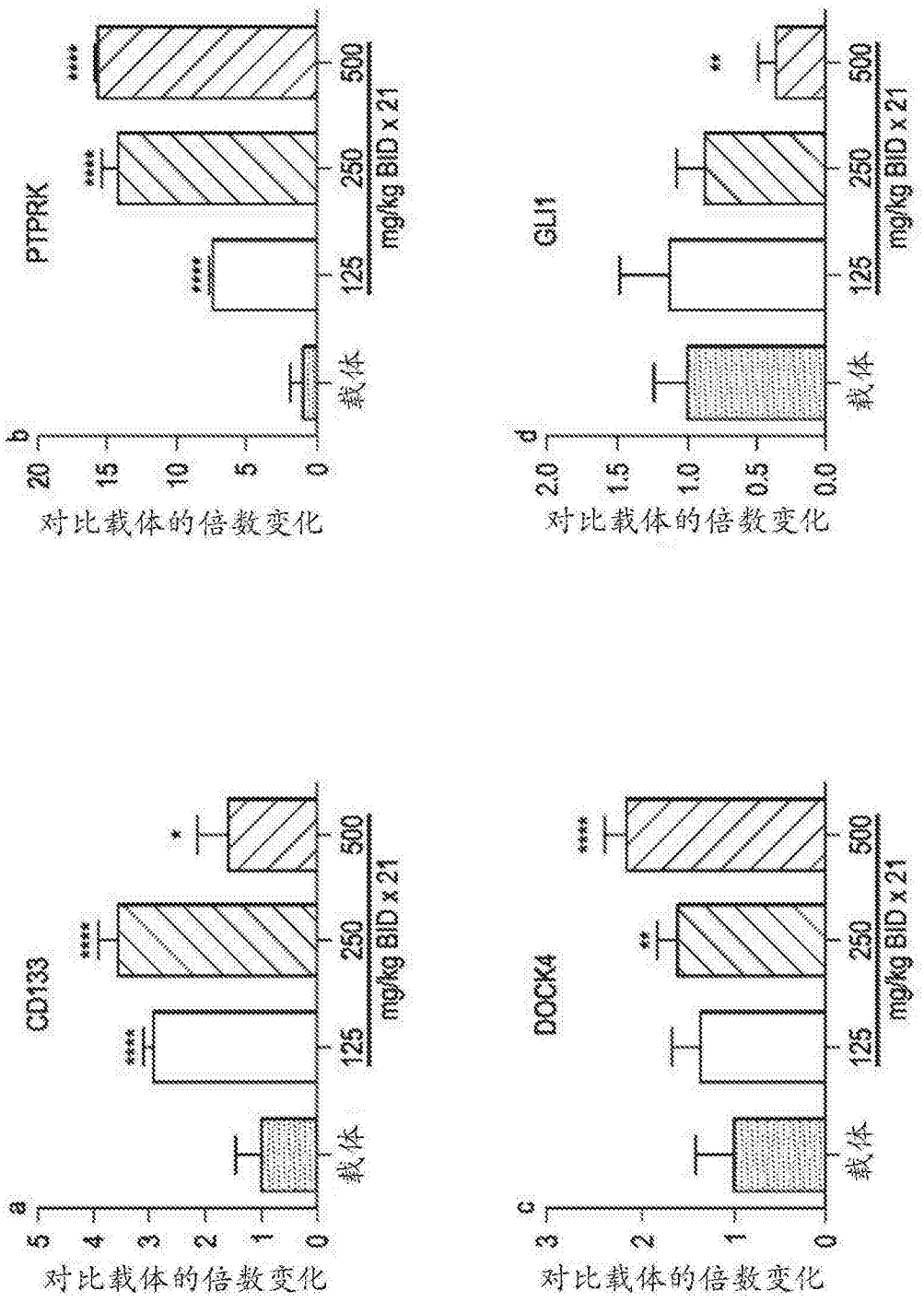


图16C

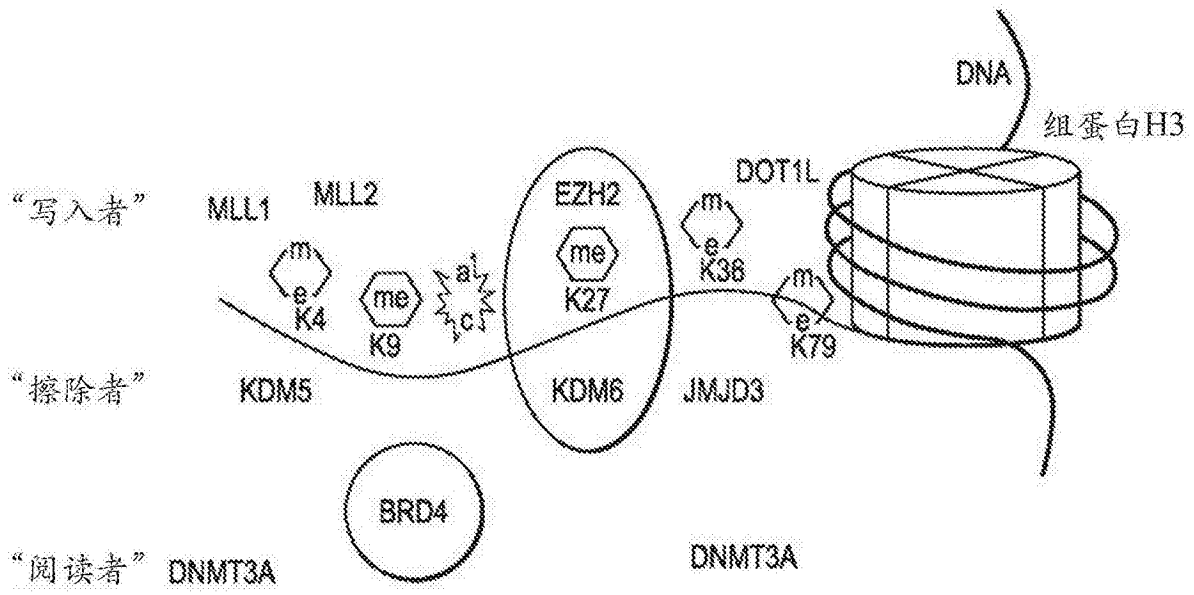

DNA
组蛋白H3
“写入者”
MLL1
MLL2
EZH2
DOT1L
m
e
K4
me
K9
a
c
me
K27
m
e
K36
m
e
K79
“擦除者”
KDM5
KDM6
JMJD3
BRD4
“阅读者”
DNMT3A
DNMT3A

图17

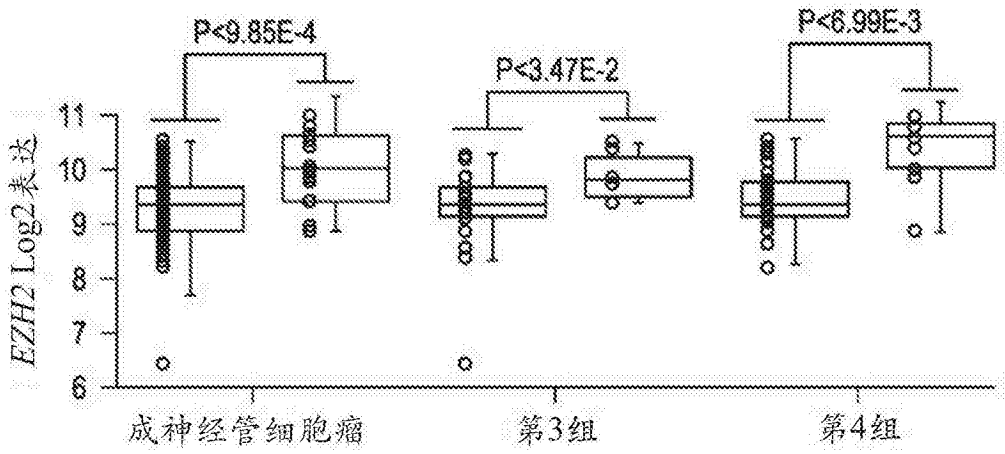

P<9.85E-4
P<3.47E-2
P<6.99E-3
EZH2 Log2表达
11
10
9
8
7
6
成神经管细胞瘤
第3组
第4组

图18

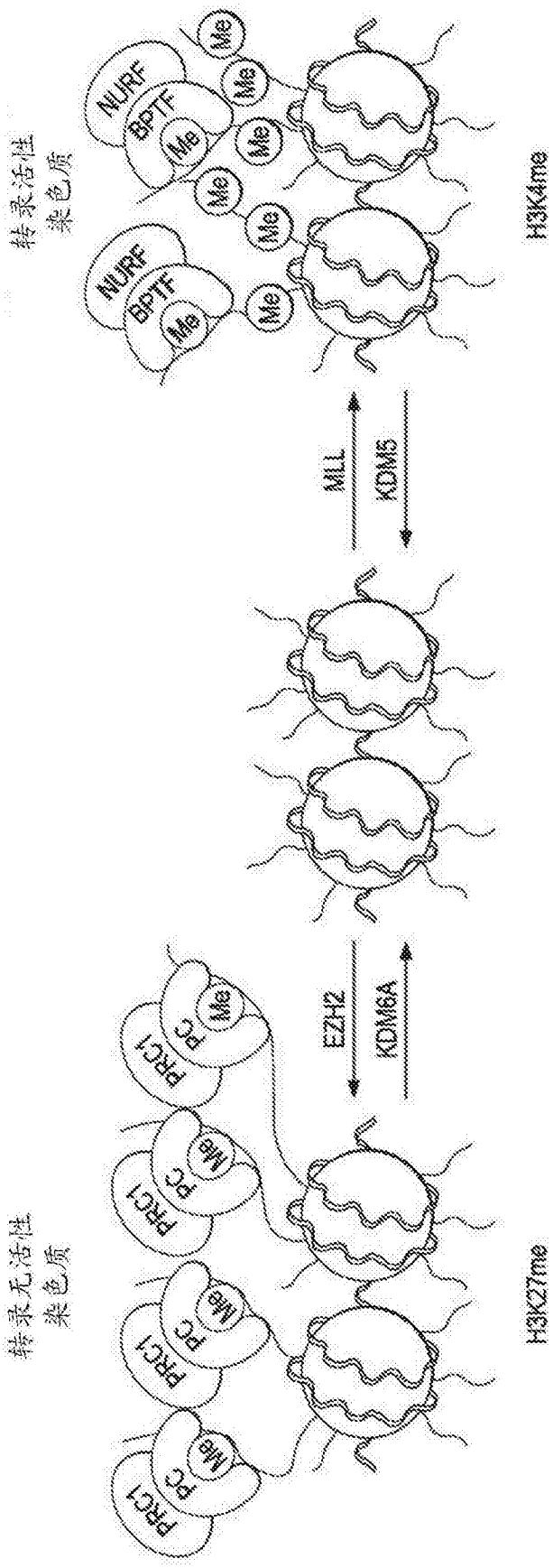

转录活性
染色质
NURF
BPTF
Me
H3K4me
MLL
KDM5
EZH2
KDM6A
转录无活性
染色质
PRC1
PC
H3K27me

图19

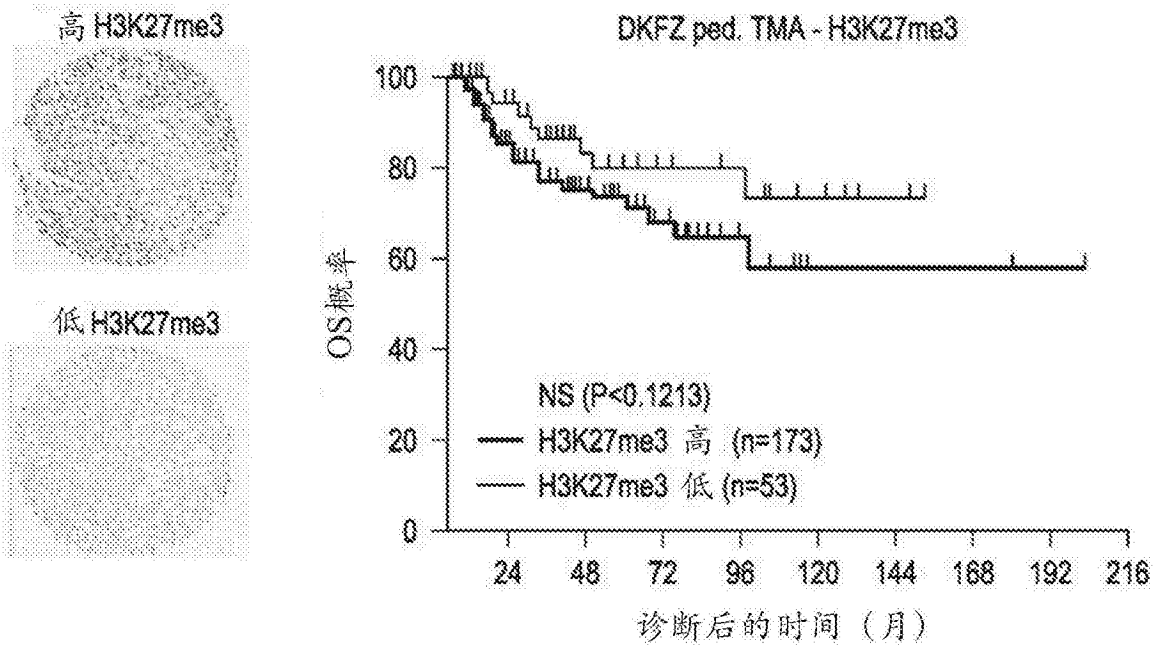

高 H3K27me3
低 H3K27me3
DKFZ ped. TMA - H3K27me3
OS概率
100
80
60
40
20
0
NS (P<0.1213)
H3K27me3 高 (n=173)
H3K27me3 低 (n=53)
24
48
72
96
120
144
168
192
216
诊断后的时间（月）

图20A

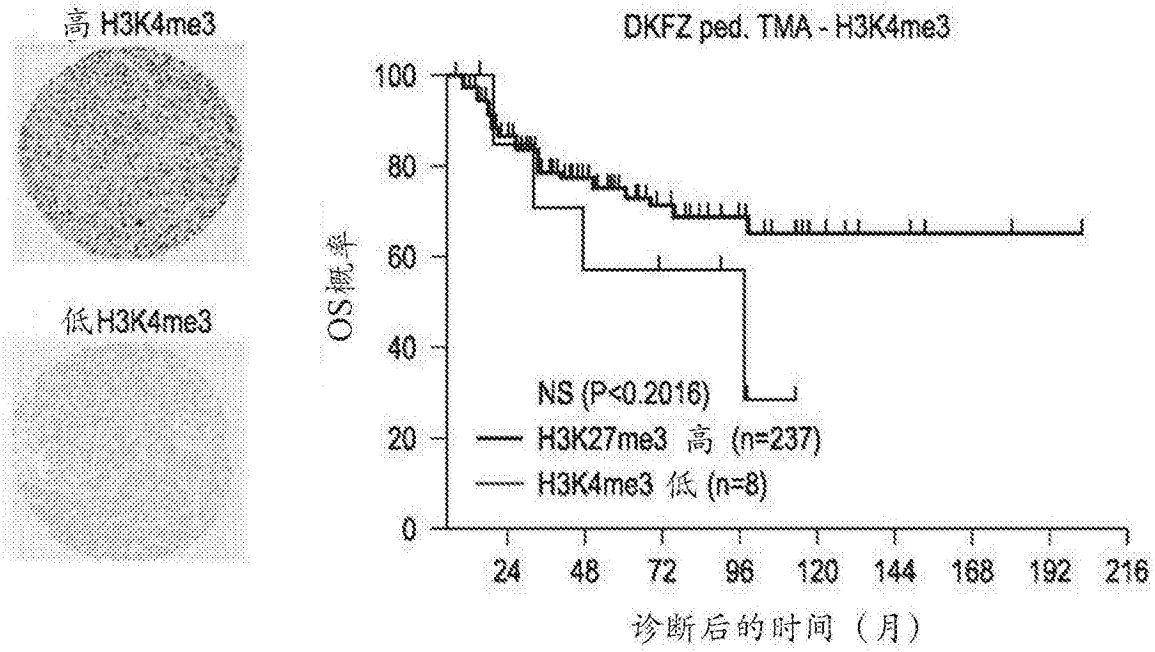

高 H3K4me3
低 H3K4me3
DKFZ ped. TMA - H3K4me3
OS概率
100
80
60
40
20
0
NS (P<0.2016)
H3K27me3 高 (n=237)
H3K4me3 低 (n=8)
24
48
72
96
120
144
168
192
216
诊断后的时间（月）

图20B

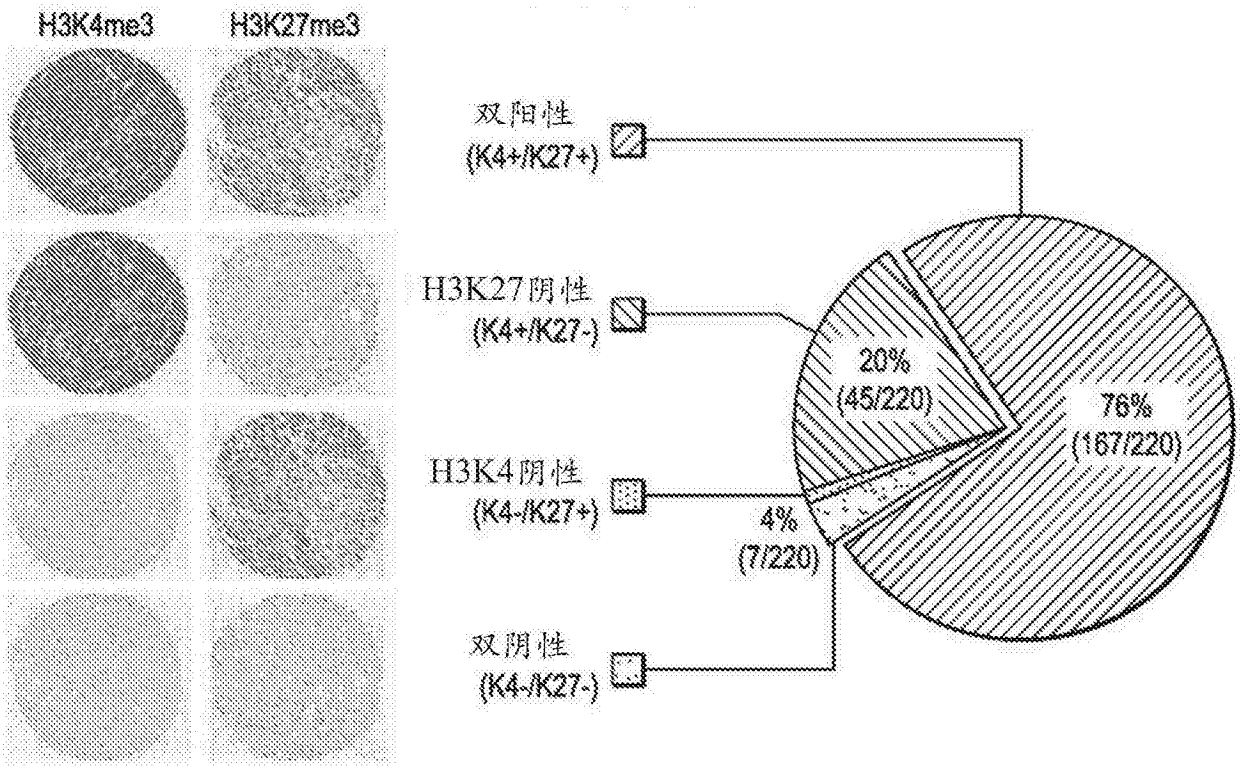

H3K4me3
H3K27me3
双阳性
(K4+/K27+)
H3K27阴性
(K4+/K27-)
H3K4阴性
(K4-/K27+)
双阴性
(K4-/K27-)
20%
(45/220)
76%
(167/220)
4%
(7/220)

图21A

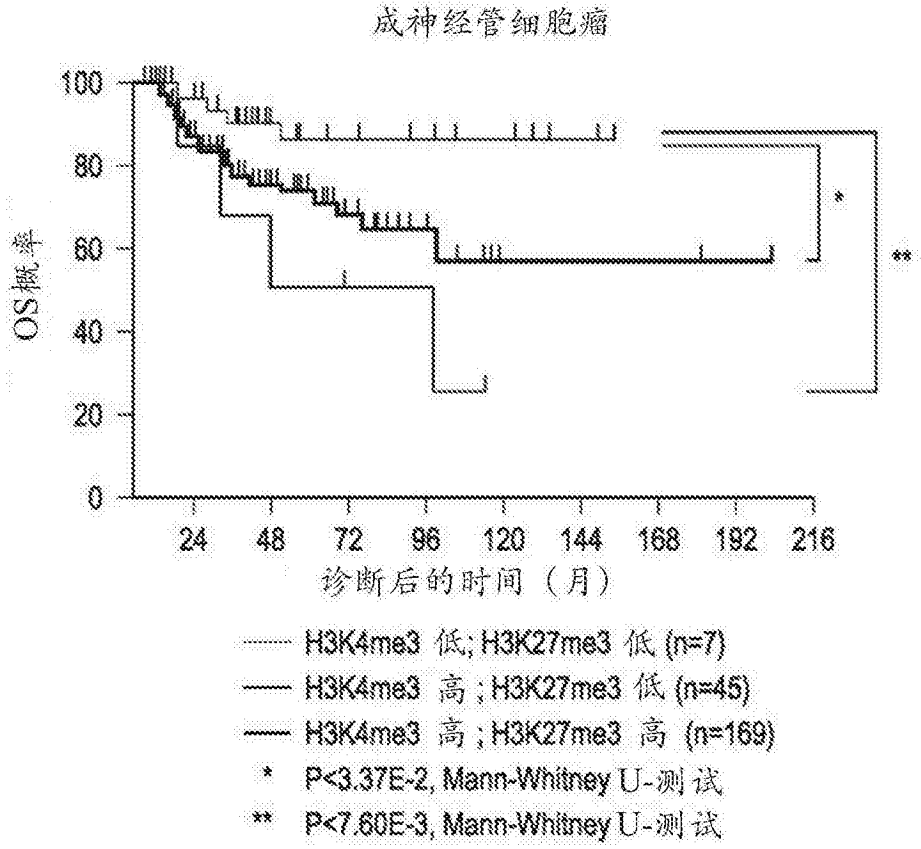

成神经管细胞瘤
100
80
60
40
20
0
OS概率
24
48
72
96
120
144
168
192
216
诊断后的时间（月）
H3K4me3 低; H3K27me3 低 (n=7)
H3K4me3 高 ; H3K27me3 低 (n=45)
H3K4me3 高 ; H3K27me3 高 (n=169)
* P<3.37E-2, Mann-Whitney U-测试
** P<7.60E-3, Mann-Whitney U-测试

图21B

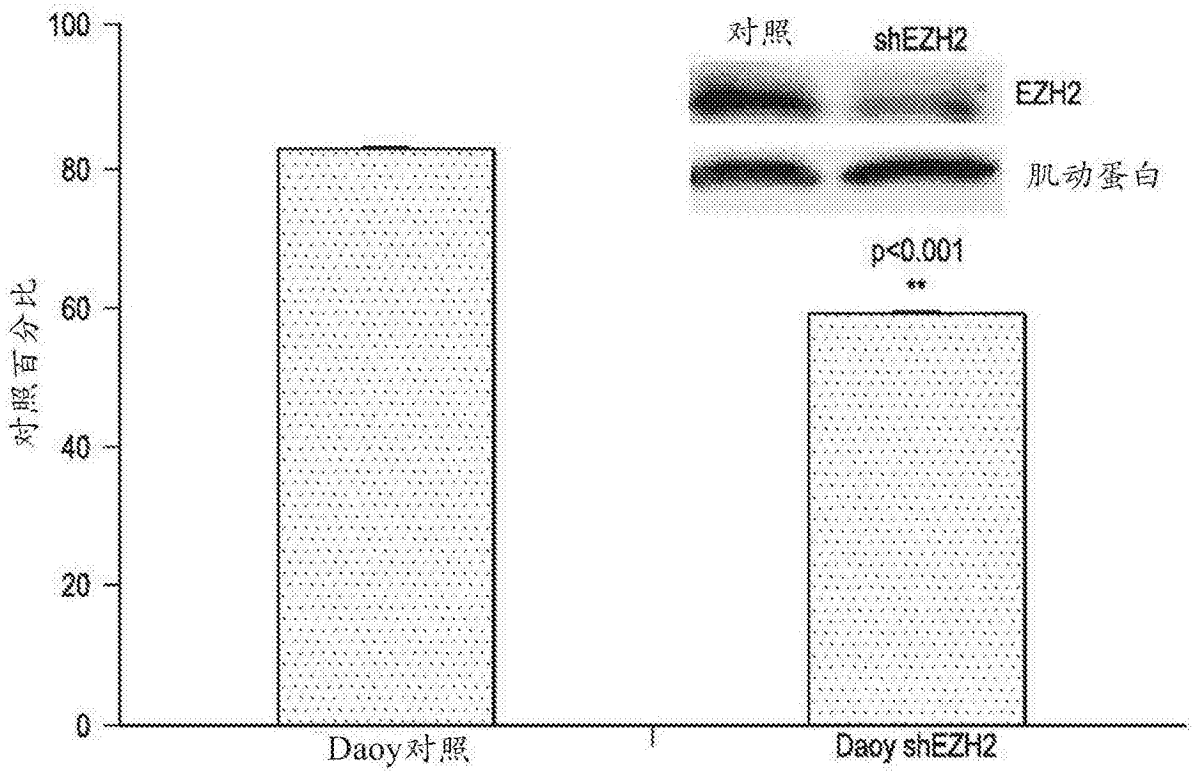

100
80
60
40
20
0
对照百分比
对照
shEZH2
EZH2
肌动蛋白
p<0.001
**
Daoy对照
Daoy shEZH2

图22A

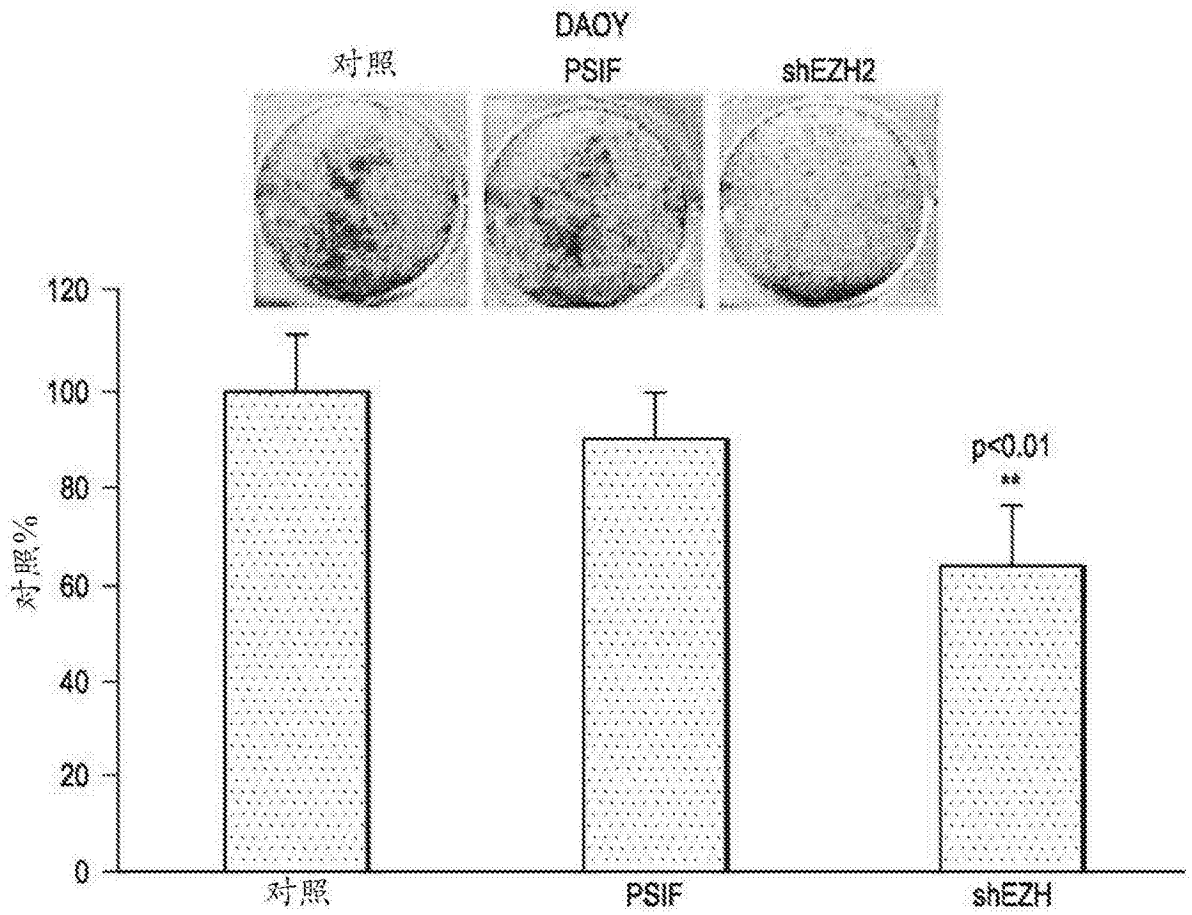


图22B

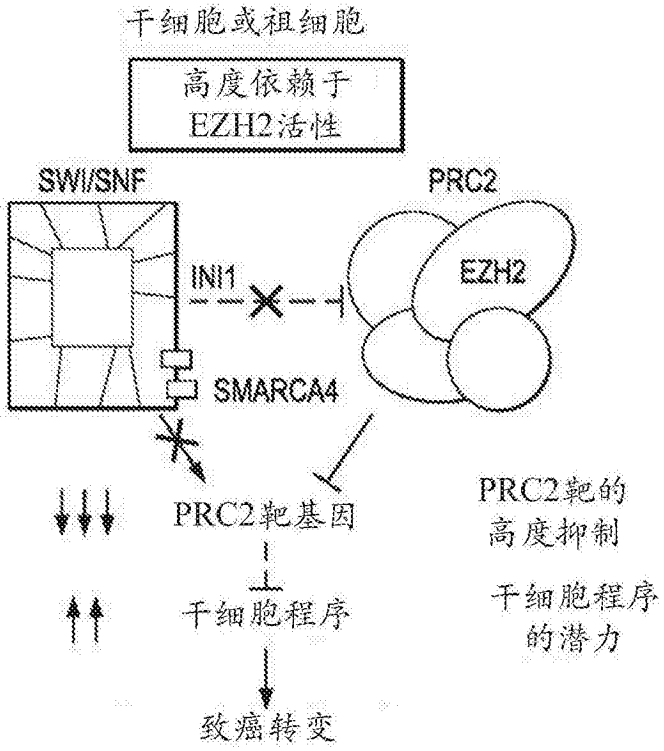

干细胞或祖细胞
高度依赖于
EZH2活性
SWI/SNF
PRC2
INI1
EZH2
SMARCA4
PRC2靶基因
PRC2靶的
高度抑制
干细胞程序
干细胞程序
的潜力
致癌转变

图23A

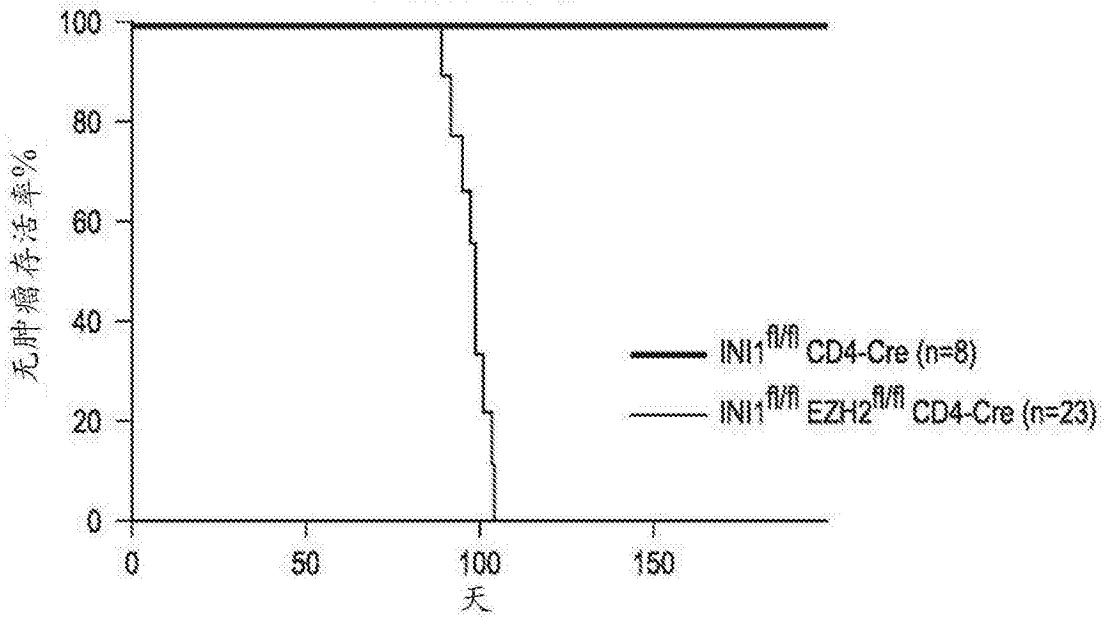

100
80
60
40
20
0
无肿瘤存活率%
0
50
100
150
天
INI1fl/fl CD4-Cre (n=8)
INI1fl/fl EZH2fl/fl CD4-Cre (n=23)

图23B

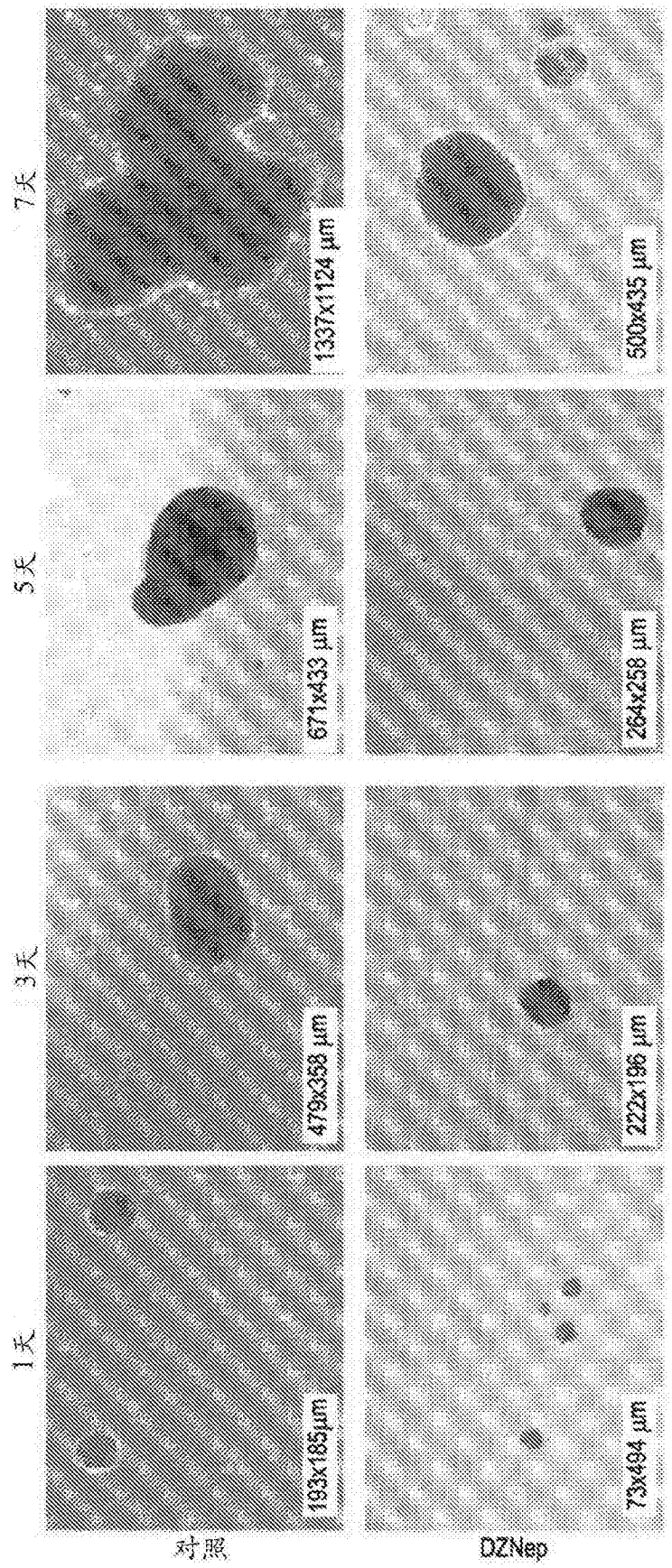

1天
3天
5天
7天
193x185μm
479x358 μm
671x433 μm
1337x1124 μm
73x494 μm
222x196 μm
264x258 μm
500x435 μm
对照
DZNep

图24A

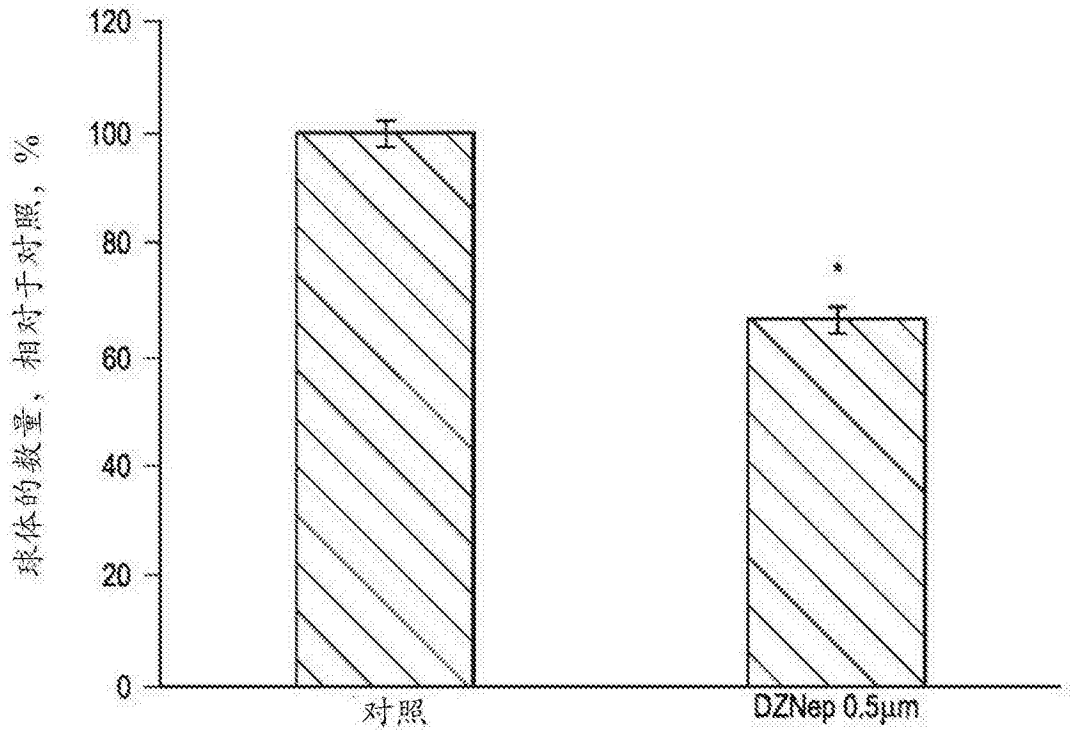

120
100
80
60
40
20
0
球体的数量，相对于对照，%
*
对照
DZNep 0.5μm

图24B

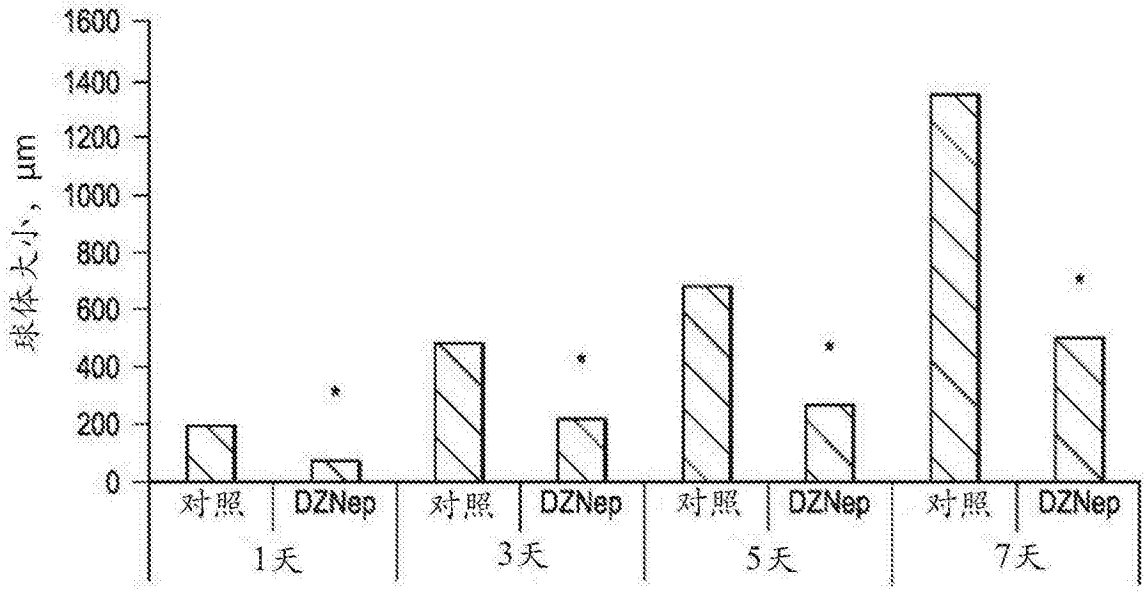

1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
球体大小，μm
*
*
*
*
对照
DZNep
对照
DZNep
对照
DZNep
对照
DZNep
1天
3天
5天
7天

图24C

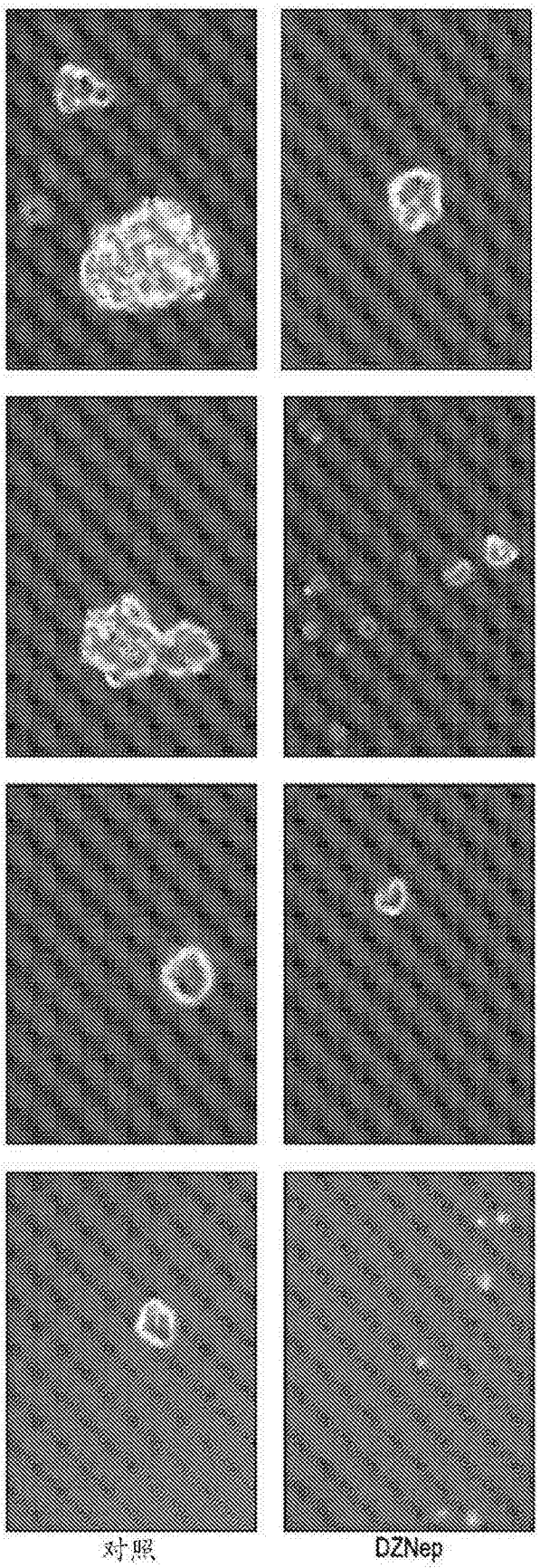


图24D

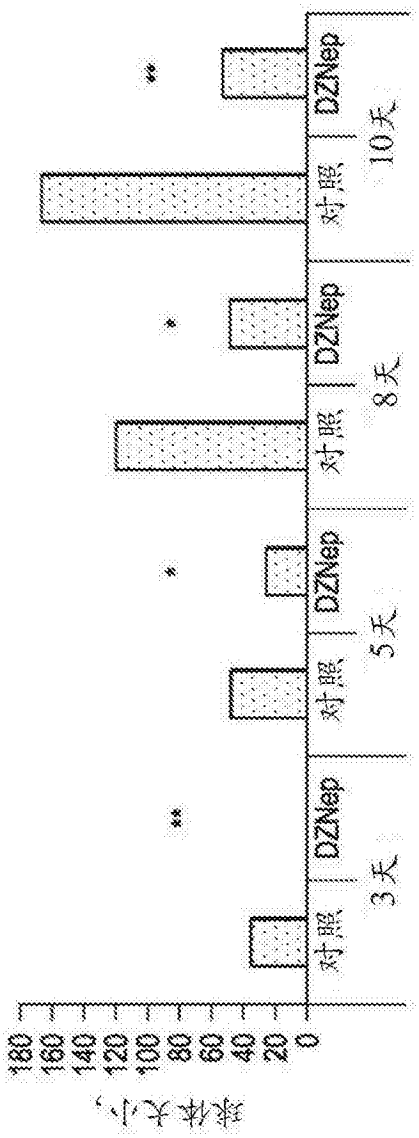

球体大小，
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
对照
DZNep
3天
对照
DZNep
5天
对照
DZNep
8天
对照
DZNep
10天
**
**
**
**

图24E

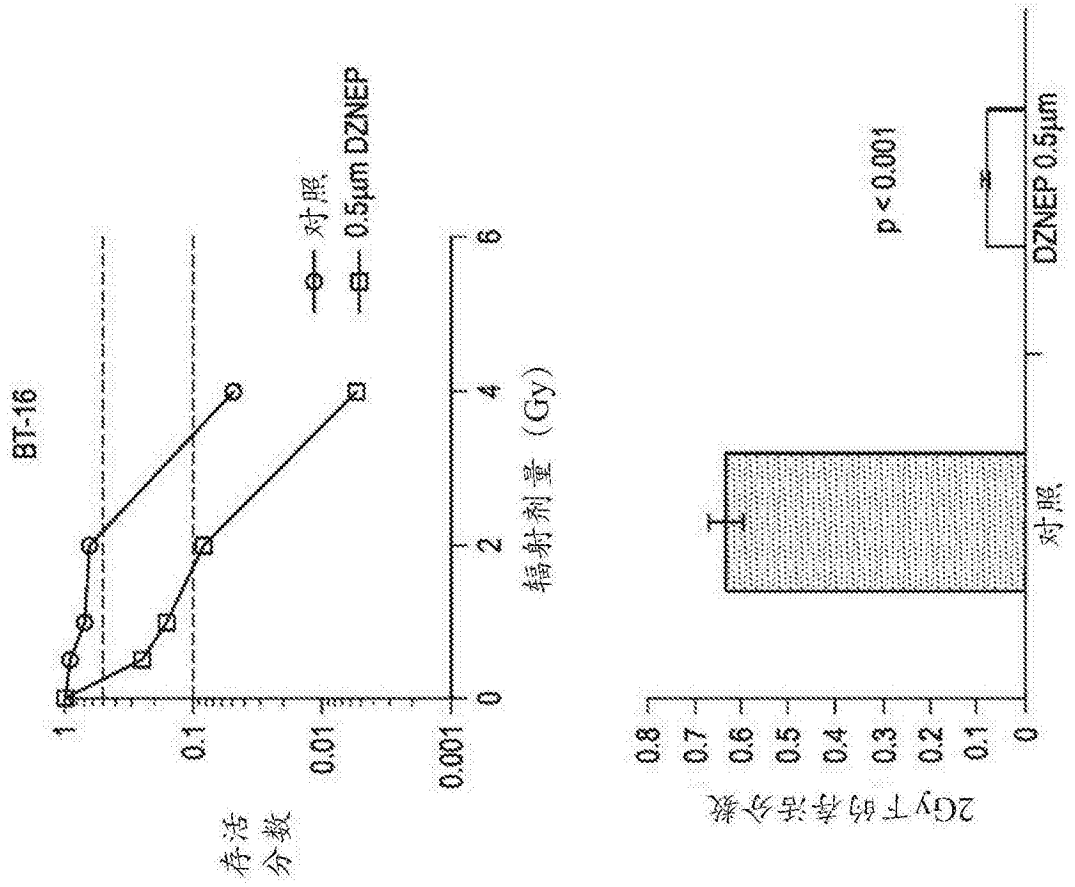

BT-16
对照
0.5μm DZNEP
存活分数
1
0.1
0.01
0.001
0
2
4
6
辐射剂量（Gy）
2Gy下的存活分数
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
p < 0.001
对照
DZNEP 0.5μm

图25A

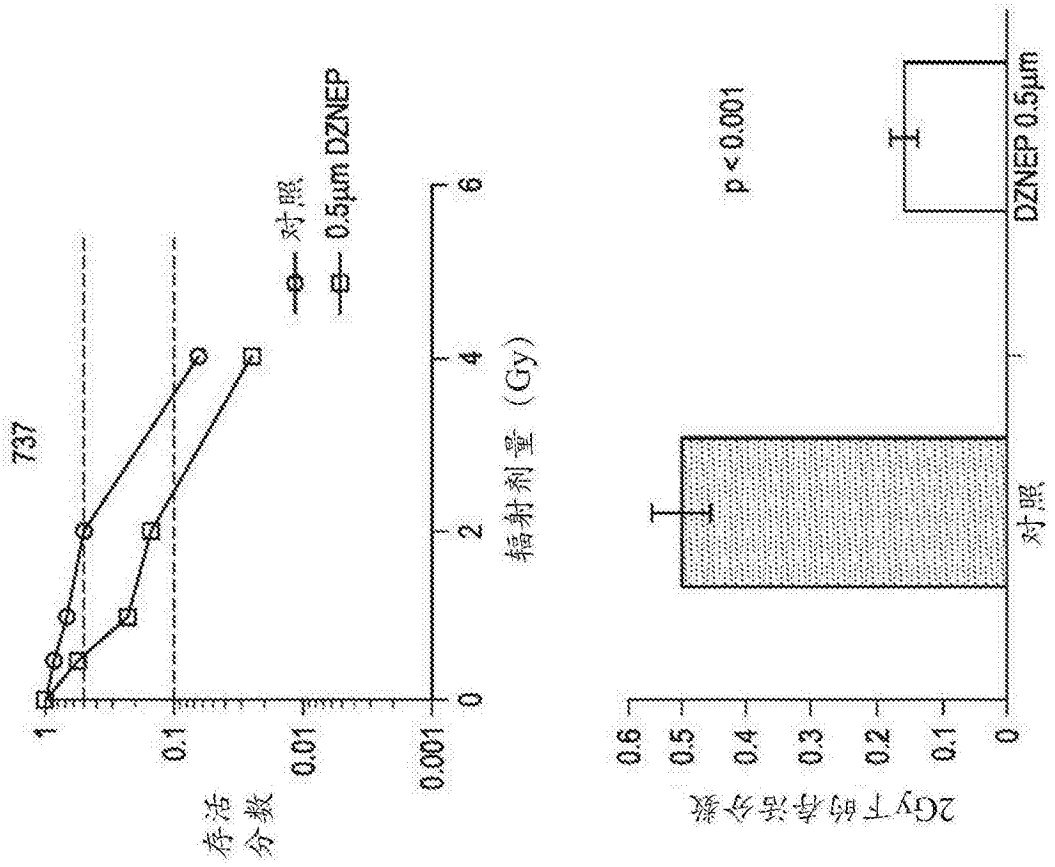

737
对照
0.5μm DZNEP
存活分数
辐射剂量（Gy）
2Gy下的存活分数
p < 0.001
对照
DZNEP 0.5μm

图25B

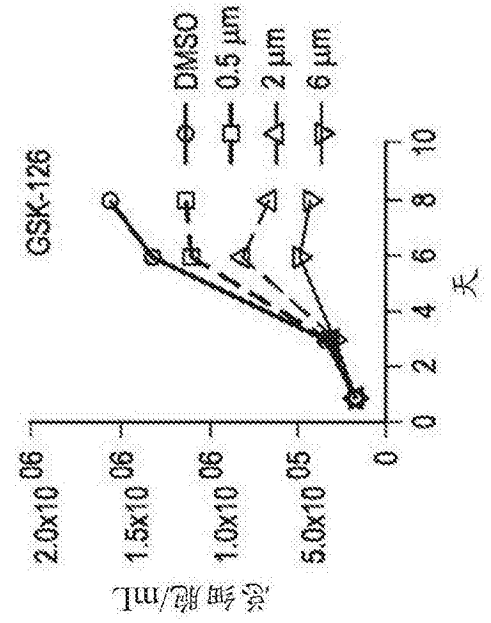

GSK-126
DMSO
0.5 μm
2 μm
6 μm
总细胞/mL
天

图26A

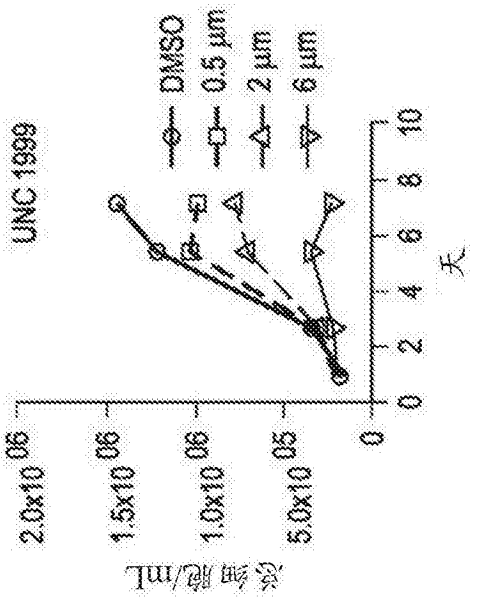

UNC 1999
DMSO
0.5 μm
2 μm
6 μm
总细胞/mL
2.0x10 06
1.5x10 06
1.0x10 06
5.0x10 05
0
0 2 4 6 8 10
天

图26B

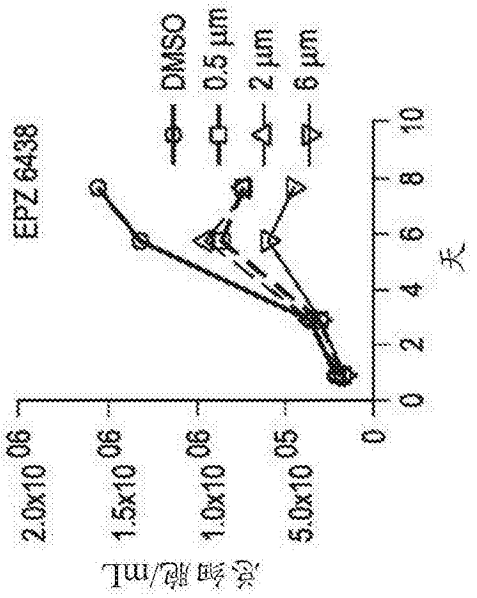

EPZ 6438
DMSO
0.5 μm
2 μm
6 μm
总细胞/mL
2.0x10 06
1.5x10 06
1.0x10 06
5.0x10 05
0
0 2 4 6 8 10
天

图26C

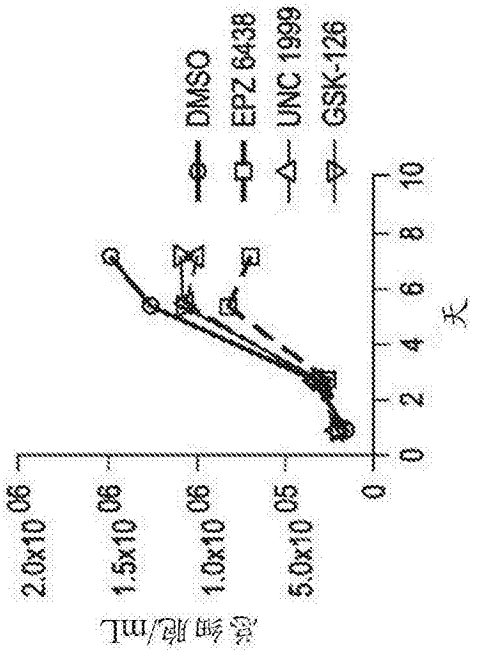

DMSO
EPZ 6438
UNC 1999
GSK-126
0
2
4
6
8
10
天
0
5.0x10 05
1.0x10 06
1.5x10 06
2.0x10 06
总细胞/mL

图26D

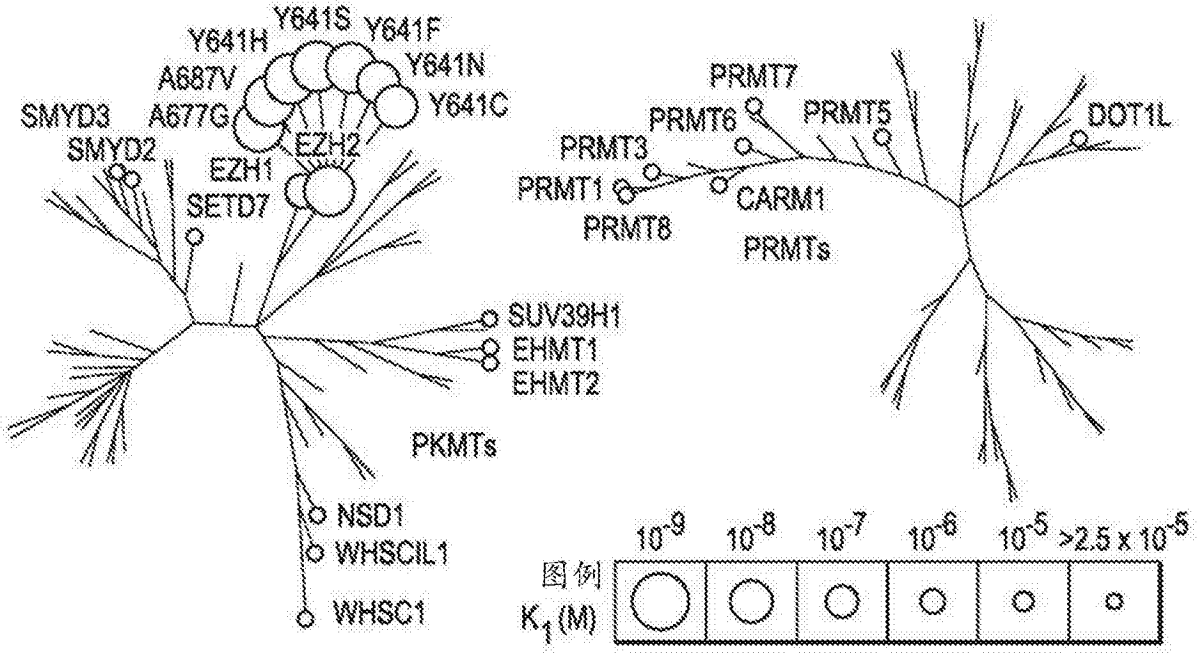

Y641S
Y641F
Y641H
Y641N
A687V
Y641C
SMYD3
A677G
EZH2
SMYD2
EZH1
SETD7
SUV39H1
EHMT1
EHMT2
PKMTs
NSD1
WHSCIL1
WHSC1
PRMT7
PRMT6
PRMT5
DOT1L
PRMT3
PRMT1
CARM1
PRMT8
PRMTs
图例
K_1 (M)
10^{-9}
10^{-8}
10^{-7}
10^{-6}
10^{-5}
>2.5 x 10^{-5}

图27

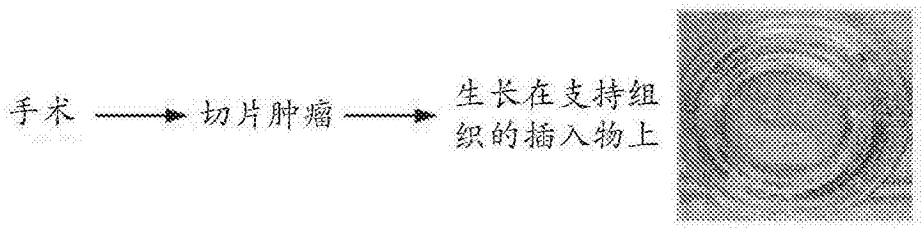

手术
切片肿瘤
生长在支持组织的插入物上

图28A

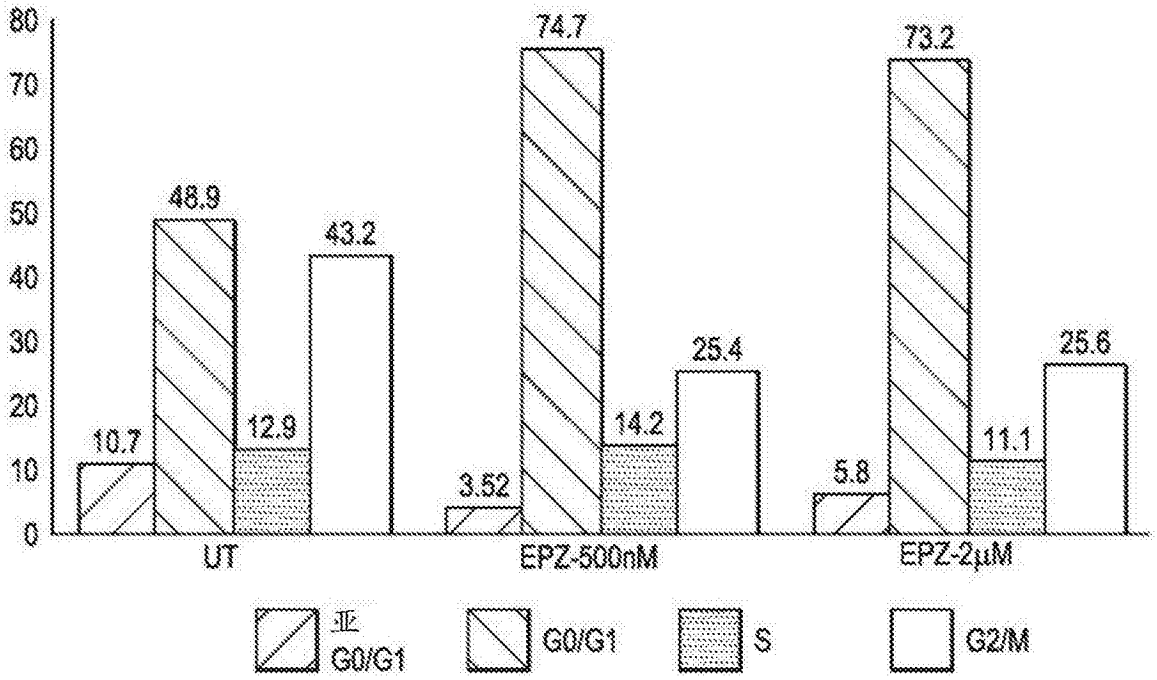

80
70
60
50
40
30
20
10
0
10.7
48.9
12.9
43.2
3.52
74.7
14.2
25.4
5.8
73.2
11.1
25.6
UT
EPZ-500nM
EPZ-2μM
亚G0/G1
G0/G1
S
G2/M

图28B

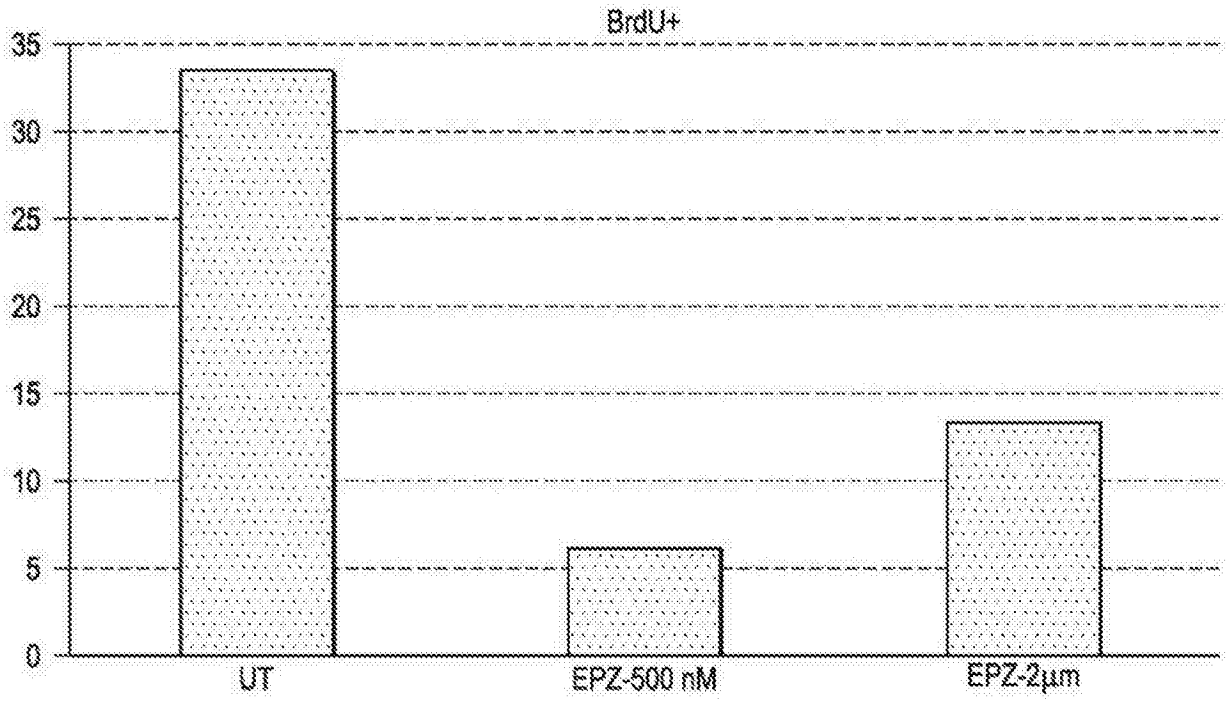

BrdU+
35
30
25
20
15
10
5
0
UT
EPZ-500 nM
EPZ-2μm

图28C

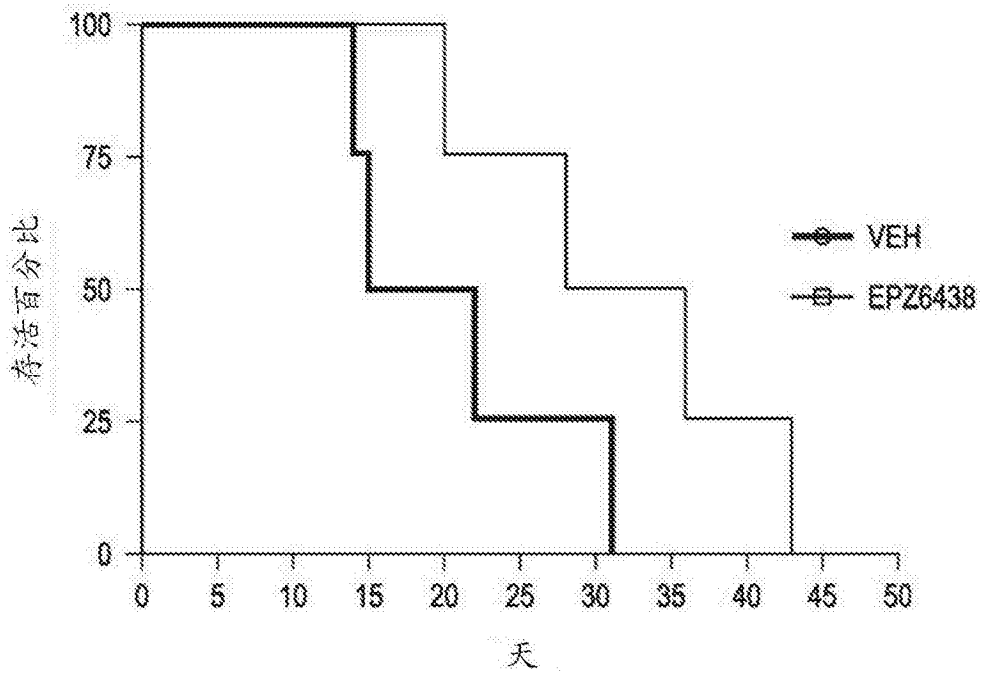

100
75
50
25
0
存活百分比
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
天
VEH
EPZ6438

图29A

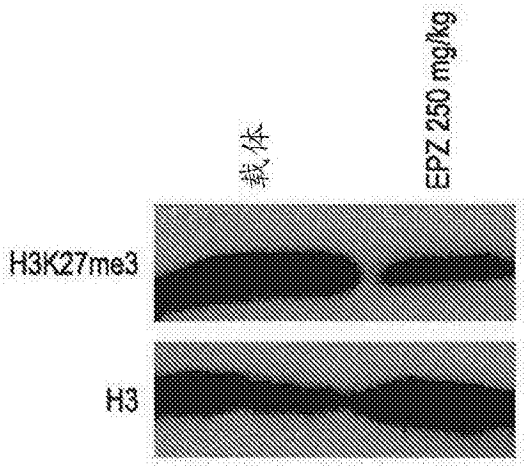


图29B