



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110366418 A

(43)申请公布日 2019.10.22

(21)申请号 201880014651.2

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(22)申请日 2018.02.28

有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 刘小立 郑霞

62/464,811 2017.02.28 US

(51)Int.Cl.

62/542,241 2017.08.07 US

A61K 31/70(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/7088(2006.01)

2019.08.28

A61K 38/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07H 21/02(2006.01)

PCT/US2018/020124 2018.02.28

C07H 21/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C12N 5/00(2006.01)

W02018/160636 EN 2018.09.07

(71)申请人 埃皮兹姆公司

权利要求书2页 说明书49页 附图16页

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 亚历山德拉·罗斯·格拉西安

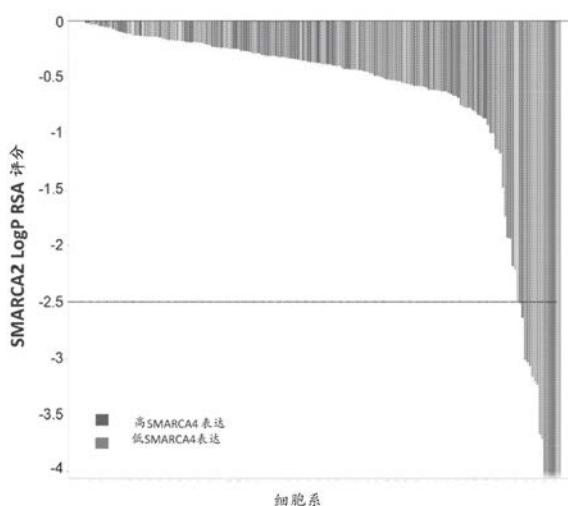
艾利森·德鲁

(54)发明名称

抑制SMARCA2用于治疗癌症

(57)摘要

本披露内容提供了治疗方式,例如可用于治疗障碍,例如增殖性障碍,如某种癌症的策略、治疗方法、患者分级方法、组合和组合物。本披露内容的一些方面提供了使用SMARCA2拮抗剂的治疗方式、方法、策略、组合物、组合和剂型,用于治疗细胞增殖性障碍,例如SMARCA4的活性或功能降低或者功能丧失的癌症。



1. 一种方法, 该方法包括调节细胞内的SMARCA2活性, 该细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

2. 如权利要求1所述的方法, 其中该细胞是体内、离体、体外或原位的。

3. 如权利要求1-2中任一项所述的方法, 其中该细胞在受试者中, 并且该方法包括向该受试者给予SMARCA2拮抗剂。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中, 该细胞是离体或体外的, 且其中该细胞是从患有肿瘤的受试者中分离或衍生的。

5. 如权利要求4所述的方法, 其中该肿瘤是恶性的。

6. 如权利要求4或权利要求5所述的方法, 其中该肿瘤是转移性的。

7. 一种治疗有需要的受试者中的癌症的方法, 该方法包括向该受试者或该受试者的细胞给予治疗有效量的SMARCA2拮抗剂, 其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时, 所述受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

8. 如权利要求7所述的方法, 其中该对照水平是未患癌症的受试者中的SMARCA4活性或功能水平。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法, 其中该方法包括基于该细胞或该受试者中降低的SMARCA4活性或功能, 将该SMARCA2拮抗剂向该细胞或该受试者给予。

10. 一种鉴定患有癌症的受试者作为用SMARCA2拮抗剂治疗的候选者的方法, 该方法包括

检测该受试者中癌细胞中SMARCA4的活性或功能水平,

将在该癌细胞中检测到SMARCA4的活性或功能水平与对照或参考水平相比较, 其中如果与该对照或参考水平相比, 该癌细胞中SMARCA4的活性或功能水平降低, 则该受试者被鉴定为用SMARCA2拮抗剂治疗的候选者。

11. 如权利要求10所述的方法, 其中该方法包括从该受试者获得包含癌细胞的样品。

12. 一种鉴定癌细胞为对用SMARCA2拮抗剂治疗敏感的方法, 该方法包括

检测该癌细胞中SMARCA4的活性或功能水平,

将在该癌症中检测到SMARCA4的活性或功能水平与对照或参考水平相比较,

其中如果与该对照或参考水平相比, SMARCA4的活性或功能水平降低, 则该细胞被鉴定为对用SMARCA2拮抗剂治疗敏感。

13. 如权利要求10-12中任一项所述的方法, 其中SMARCA4活性或功能的对照或参考水平是在与该癌细胞相同来源的健康细胞中观察到的或预期的SMARCA4水平。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的方法, 其中该SMARCA2拮抗剂抑制SMARCA2解旋酶活性的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、或至少99%, 或者消除SMARCA2活性。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法, 其中该SMARCA2拮抗剂抑制SMARCA2 ATP酶活性的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、或至少99%, 或者消除SMARCA2活性。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法, 其中该SMARCA2拮抗剂是选择性SMARCA2拮抗剂。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的方法, 其中该SMARCA2拮抗剂抑制SMARCA2活性, 比

抑制SMARCA4活性有效至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少1000倍、至少10000倍、或至少100000倍。

18. 如权利要求16或17中任一项所述的方法,其中该SMARCA2拮抗剂不抑制SMARCA4。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中该SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的解旋酶结构域。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的方法,其中该SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的ATP酶结构域。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中该SMARCA2拮抗剂不靶向SMARCA2的溴结构域活性。

22. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中SMARCA4的活性降低是由基因突变引起的。

23. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中SMARCA4的活性降低是由表观遗传改变引起的。

24. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中,SMARCA4的活性降低是由SMARCA4基因转录的降低、SMARCA4基因转录物翻译的降低、翻译后修饰、蛋白质-蛋白质相互作用的丧失或其组合引起的。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中该SMARCA2拮抗剂是SMARCA2抑制剂。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法,其中该SMARCA2拮抗剂选自下组,该组由以下组成:反义RNA、shRNA、siRNA、CRISPR/Cas9、转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶(ZFN)、抗体、抗体片段和抗体模拟物。

27. 如权利要求1-15和22-26中任一项所述的方法,其中该SMARCA2拮抗剂是PFI-3。

28. 一种SMARCA2拮抗剂,其用于治疗有需要的受试者中的癌症,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,所述受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

29. 一种SMARCA2拮抗剂,其用作用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,所述受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

30. SMARCA2拮抗剂在制备用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物中的用途,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,所述受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

抑制SMARCA2用于治疗癌症

相关申请

[0001] 本申请要求于2017年2月28日提交的美国临时申请号62/464,811和2017年8月7日提交的美国临时申请号62,542,241的优先权,将其各自的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本披露内容涉及调节(例如,抑制)SMARCA2用于治疗癌症。

发明内容

[0003] 本披露内容提供了治疗方式,例如可用于治疗障碍,例如增殖性障碍,如某种癌症的策略、治疗方法、患者分级方法、组合和组合物。本披露内容的一些方面提供了用于治疗与某种生物标志物相关的细胞增殖性障碍(例如癌症)的治疗方式、方法、策略、组合物、组合和剂型,或者基于生物标志物检测的患者分级方法。

[0004] 本披露内容的一些方面提供了包括调节(例如,抑制)细胞内SMARCA2活性的方法,该细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低(例如,SMARCA4的功能丧失)。

[0005] 本披露内容的一些方面提供了治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括向该受试者或该受试者的细胞给予治疗有效量的SMARCA2拮抗剂。在一些实施例中,当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

[0006] 本披露内容的一些方面涉及用于治疗细胞或受试者中的癌症的SMARCA2拮抗剂,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,该细胞或受试者表现出SMARCA4的活性或功能降低。

[0007] 本披露内容的一些方面涉及SMARCA2拮抗剂,其用作用于治疗细胞或受试者中的癌症的药物,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,该细胞或受试者表现出SMARCA4的活性或功能降低。

[0008] 本披露内容的一些方面涉及SMARCA2拮抗剂在制备用于治疗细胞或受试者中的癌症的药物中的用途,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,该细胞或受试者表现出SMARCA4的活性或功能降低。

[0009] 本披露内容的一些方面提供了抑制SMARCA2活性的方法,这些方法包括使SMARCA2酶与SMARCA2拮抗剂接触。在一些实施例中,SMARCA2酶在细胞内,例如癌细胞,并且该方法包括使该细胞与SMARCA2抑制剂接触,其中该细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0010] 本披露内容的一些方面提供了SMARCA2拮抗剂,其用于抑制SMARCA2的活性,其中该SMARCA2拮抗剂与SMARCA2酶接触。在一些实施例中,SMARCA2酶在细胞内,例如癌细胞,其中该细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0011] 本披露内容的一些方面提供了SMARCA2拮抗剂,其用作用于抑制SMARCA2活性的药物,其中该药物与SMARCA2酶接触。在一些实施例中,SMARCA2酶在细胞内,例如癌细胞,其中

该细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0012] 本披露内容的一些方面提供了SMARCA2拮抗剂在制备用于抑制SMARCA2活性的药物中的用途,其中该药物与SMARCA2酶接触。在一些实施例中,SMARCA2酶在细胞内,例如癌细胞,其中该细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0013] 本披露内容的一些方面提供了治疗有需要的受试者中的癌症的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的SMARCA2拮抗剂,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0014] 本披露内容的一些方面提供了用于治疗有需要的受试者中的癌症的SMARCA2拮抗剂,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0015] 本披露内容的一些方面提供了用作用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物的SMARCA2拮抗剂,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0016] 本披露内容的一些方面提供了SMARCA2拮抗剂在制备用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物中的用途,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0017] 在一些实施例中,该生物标志物是SMARCA4的活性或功能降低。在某些实施例中,该生物标志物是SMARCA4的功能丧失。

[0018] 本披露内容的一些方面提供了鉴定对用SMARCA2拮抗剂治疗敏感的受试者的方法,这些方法包括检测与受试者中SMARCA4的活性或功能的对照水平相比SMARCA4的活性或功能降低,并给予该受试者SMARCA2拮抗剂,其中该受试者患有癌症,并且其中该癌症的体征或症状的改善表明该受试者或该受试者的癌细胞对SMARCA2拮抗剂敏感。

[0019] 在一些实施例中,该对照水平是未患癌症的受试者中SMARCA4的活性水平。

[0020] 在一些实施例中,该受试者是临床试验的参与者。在一些实施例中,受试者参与临床试验的标准是所述受试者或所述受试者的细胞中SMARCA4的活性或功能降低,或者SMARCA4的功能丧失。

[0021] 在一些实施例中,本披露内容的特征在于如下方法,该方法包括抑制表现出SMARCA4功能丧失的细胞中的SMARCA2活性。

[0022] 在本文披露的方法的某些实施例中,SMARCA2活性是ATP酶活性。

[0023] 在本文披露的方法、用途或药物的某些实施例中,SMARCA2活性不是溴结构域活性。

[0024] 在一些实施例中,本披露内容的方法包括使细胞与SMARCA2拮抗剂接触。在某些实施例中,该细胞是体内、离体、体外或原位的。在本文披露的方法的某些实施例中,该细胞在受试者中。

[0025] 在一些实施例中,该细胞是离体或体外的。在进一步的实施例中,该细胞是从患有肿瘤的受试者中分离或衍生的。

[0026] 在一些实施例中,该肿瘤是恶性的。在一些实施例中,该肿瘤是转移性的。

[0027] 在一些实施例中,本披露内容的方法包括向受试者给予SMARCA2拮抗剂。

[0028] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂不调节SMARCA4。例如,SMARCA2拮抗剂不抑制SMARCA4。

- [0029] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的解旋酶结构域。
- [0030] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的ATP酶结构域。
- [0031] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂不靶向SMARCA2的溴结构域活性。
- [0032] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由基因突变引起的。
- [0033] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由表观遗传改变引起的。
- [0034] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由SMARCA4基因转录的降低、SMARCA4基因转录物翻译的降低或其组合引起的。
- [0035] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂选自下组,该组由以下组成:反义RNA、shRNA、siRNA、CRISPR/Cas9、转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶(ZFN)、抗体、抗体片段和抗体模拟物。
- [0036] 在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂是SMARCA2抑制剂。在某些实施例中,SMARCA2抑制剂是选择性SMARCA2抑制剂。
- [0037] 在本文披露的方法的某些实施例中,该细胞在受试者中,并且该方法包括向该受试者给予SMARCA2抑制剂。
- [0038] 在本披露内容的某些实施例中,SMARCA2抑制剂抑制SMARCA2的ATP酶活性。
- [0039] 在本披露内容的某些实施例中,SMARCA2抑制剂选择性地抑制SMARCA2的ATP酶活性。
- [0040] 在一些方面,本披露内容的特征在于治疗癌症的方法,这些方法包括抑制有需要的受试者中的SMARCA2活性,其中该受试者患有以SMARCA4功能丧失为特征的癌症。
- [0041] 在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂是SMARCA2抑制剂。在一些实施例中,SMARCA2抑制剂选自下组,该组由以下组成:BMCL 2968、I-BET151、JQ1、和PFI-3。在一些实施例中,SMARCA2抑制剂是PFI-3。
- [0042] 在一些方面,本披露内容的特征在于治疗癌症的方法,这些方法包括抑制有需要的受试者中的SMARCA2活性,例如,SMARCA2解旋酶活性或SMARCA2ATP酶活性,其中该受试者患有以SMARCA4功能丧失为特征的癌症。
- [0043] 本披露内容的一些方面提供了如下方法,这些方法包括调节细胞内SMARCA2活性,该细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。在一些实施例中,该细胞是体内、离体、体外或原位的。在一些实施例中,该细胞在受试者中,并且该方法包括向该受试者给予SMARCA2拮抗剂。在一些实施例中,该细胞是离体或体外的,且其中该细胞是从患有肿瘤的受试者中分离或衍生的。在一些实施例中,该肿瘤是恶性的。在一些实施例中,该肿瘤是转移性的。
- [0044] 本披露内容的一些方面提供了治疗有需要的受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者或该受试者的细胞给予治疗有效量的SMARCA2拮抗剂,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,所述受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。
- [0045] 本披露内容的一些方面提供了一种SMARCA2拮抗剂,其用于治疗有需要的受试者中的癌症,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,所述受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。
- [0046] 本披露内容的一些方面提供了一种SMARCA2拮抗剂,其用作用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,所述受试者或受

试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

[0047] 本披露内容的一些方面提供了SMARCA2拮抗剂在制备用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物中的用途,其中当与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比时,所述受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

[0048] 在一些实施例中,该对照水平是未患癌症的受试者中SMARCA4的活性或功能水平。在一些实施例中,该方法包括基于该细胞或该受试者中降低的SMARCA4活性或功能,将该SMARCA2拮抗剂向该细胞或该受试者给予。

[0049] 本披露内容的一些方面提供了鉴定患有癌症的受试者为用SMARCA2拮抗剂治疗的候选者的方法,这些方法包括检测该受试者的癌细胞中SMARCA4的活性或功能水平,将在癌细胞中检测到SMARCA4的活性或功能水平与对照或参考水平相比较,其中如果与对照或参考水平相比,癌细胞中SMARCA4的活性或功能水平降低,则该受试者被鉴定为用SMARCA2拮抗剂治疗的候选者。在一些实施例中,该方法包括从受试者获得包含癌细胞的样品。

[0050] 本披露内容的一些方面提供了鉴定癌细胞为对用SMARCA2拮抗剂治疗敏感的方法,这些方法包括检测癌细胞中SMARCA4的活性或功能水平,将在癌症中检测到SMARCA4的活性或功能水平与对照或参考水平相比较,其中如果与对照或参考水平相比,SMARCA4的活性或功能水平降低,则该细胞被鉴定为对用SMARCA2拮抗剂治疗敏感。在一些实施例中,SMARCA4活性或功能的对照或参考水平是在与该癌细胞相同来源的健康细胞中观察到的或预期的SMARCA4水平。

[0051] 在一些实施例中,该SMARCA2拮抗剂抑制SMARCA2解旋酶活性的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、或至少99%,或者消除SMARCA2活性。在一些实施例中,该SMARCA2拮抗剂抑制SMARCA2ATP酶活性的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%、或至少99%,或者消除SMARCA2活性。在一些实施例中,该SMARCA2拮抗剂是选择性SMARCA2拮抗剂。在一些实施例中,该SMARCA2拮抗剂抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少1000倍、至少10000倍、或至少100000倍。在一些实施例中,该SMARCA2拮抗剂不抑制SMARCA4。

[0052] 在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的解旋酶结构域。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的ATP酶结构域。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂不靶向SMARCA2的溴结构域活性。

[0053] 在一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由基因突变引起的。在一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由表观遗传改变引起的。在一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由SMARCA4基因转录的降低、SMARCA4基因转录物翻译的降低、翻译后修饰、蛋白质-蛋白质相互作用的丧失或其组合引起的。

[0054] 在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂是小分子SMARCA2抑制剂。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂选自下组,该组由以下组成:反义RNA、shRNA、siRNA、CRISPR/Cas9、转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶(ZFN)、抗体、抗体片段和抗体模拟物。

[0055] 任何以上方面和实施例都可以与任何其他方面或实施例组合。

[0056] 根据以下图、详细描述和权利要求书,本发明的其他特征和优点将变得显而易见。

附图说明

[0057] 本专利或申请文件含有至少一幅彩色附图。在请求并支付必要的费用后，官方将会提供带有一幅或多幅彩色附图的本专利或专利申请公开物的副本。

[0058] 以上和另外特征将从结合附图时进行的以下详细描述而得以更清楚理解。

[0059] 图1是显示CRISPR合并筛选数据的图，说明对SMARCA2敲除的敏感性 (LogP RSA)。细胞系通过SMARCA4表达着色：蓝色代表高SMARCA4表达，红色代表低SMARCA4表达。对SMARCA2敲除敏感的细胞系倾向于具有低SMARCA4表达。

[0060] 图2是显示具有癌细胞系百科全书 (CCLE) 中可获得的RNA序列数据的NSCLC细胞系的转录组学分析的图。该图表明只有具有低SMARCA4表达的细胞系对SMARCA2敲除敏感。

[0061] 图3是非小细胞肺癌肿瘤样品 (针对SMARCA2/4蛋白质表达对其进行筛选) 的免疫组织化学 (IHC) 载玻片的一系列图像。图A-F显示具有如下蛋白质表达的样品：图A：双阴性样品 (SMARCA2和SMARCA4丧失)；图B：SMARCA4阴性样品；图C：SMARCA2阴性样品；图D：野生型样品；图E：双阳性样品 (存在SMARCA2和SMARCA4表达)。

[0062] 图4是验证SMARCA2敲除在SMARCA4突变细胞系中的抗增殖作用的图。该图显示了用SMARCA4突变细胞系中CRISPR构建体的病毒递送载体感染后靶CRISPR细胞系随时间的百分比变化。

[0063] 图5是显示ATP酶结构域的抑制驱动细胞中抗增殖作用的图。该图显示了SMARCA2敲除的抗增殖作用作为CRISPR指导靶标的函数。

[0064] 图6是说明溴结构域抑制剂PFI-3的抗增殖作用的一系列图。图A显示PFI-3以纳摩尔级亲和力结合SMARCA2。图B显示PFI-3不影响SMARCA4-wt或突变细胞系中的细胞生长。

[0065] 图7是一系列图表，证明分离的全长SMARCA2在活性测定中表现良好。图A总结了ATP酶高通量生物发光测定中的信号与背景比 (S:B)。发现S:B比率在90分钟内一直保持线性，在5nM的SMARCA2下值为10。图B是发光作为SMARCA2浓度的函数的图。图C是显示生物基质分析结果的图。对于ATP和单核小体， K_M 的值分别确定为640 μ M和5.8mM。图D显示了DMSO耐受性。图E说明了测定的统一性。z因子确定为0.70。图F说明了参考抑制剂的IC₅₀值的测定。

[0066] 图8是一系列图表，证明SMARCA4在活性测定中的表现。图A总结了ATP酶高通量生物发光测定中的信号与背景比 (S:B)。发现S:B比率在90分钟内一直保持线性，在5nM的SMARCA4下值为7。图B是发光作为SMARCA4浓度的函数的图。图C是显示针对ATP的生物基质分析结果的图。 K_M 的值确定为133mM。图D是显示针对单核小体的生物基质分析结果的图。 K_M 的值确定为2.1mM。图E说明了测定的统一性。z因子确定为0.71。图F说明了参考抑制剂的IC₅₀值的测定。

[0067] 图9是一系列图，说明了纯化的SWI/SNF复合物在ATP酶测定中的表现。图A是使用SMARCB-1 flag从HEK293细胞纯化SWI/SNF复合物的图示。

[0068] 图10是一系列图，说明纯化的SWI/SNF蛋白质复合物显示出与SMARCA2相似的动力学参数。图A是作为单核小体浓度的函数的SWI/SNF和SMARCA2活性的图。图B是作为ATP浓度的函数的SWI/SNF和SMARCA2活性的图。图C是各种浓度的SWI/SNF蛋白质复合物的ATP水平作为时间的函数的图。图D是发光作为SWI/SNF蛋白质复合物浓度的函数的图。

[0069] 图11显示了小分子SMARCA2ATP酶抑制剂 (ADP) 的检测和验证。图A是SMARCA2抑制剂与截短的SMARCA2的结合亲和力的表面等离子体共振应答作为时间的函数的图。图B是

SMARCA2抑制剂与截短的SMARCA2的结合亲和力的表面等离子体共振应答作为抑制剂浓度的函数的图。 K_d 的值确定为7 μM 。图C是使用2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤核糖核苷/嘌呤核苷磷酸化酶(MESG/PNP)测定法测量的全长(FL)和截短(TR)SMARCA2中ATP酶抑制的图。对于FL-SMARCA2和TR-SMARCA2 IC_{50} ,SMARCA2抑制剂的 IC_{50} 值分别测定为28 μM 和23 μM 。

[0070] 图12是针对各种非小细胞肺癌细胞系的SMARCA4和SMARCA2的蛋白质印迹分析。

具体实施方式

[0071] 本披露内容提供了用于治疗与SMARCA4的活性或功能降低(例如,SMARCA4的功能丧失)相关的细胞增殖性障碍(例如癌症)的治疗方式、方法、策略、组合物、组合、和剂型。本披露内容的一些方面提供了基于检测SMARCA4的活性或功能降低或者功能丧失的患者分级方法。

[0072] 在一些方面,本披露内容的特征在于包括调节细胞中SMARCA2活性的方法,该细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低(例如,SMARCA4的功能丧失)。

[0073] 在一些方面,本披露内容的特征在于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者或该受试者的细胞给予治疗有效量的SMARCA2拮抗剂。

[0074] 在一些方面,本披露内容的特征在于用于治疗有需要的受试者中的癌症的SMARCA2拮抗剂。

[0075] 在一些方面,本披露内容的特征在于SMARCA2拮抗剂,其用作用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物。

[0076] 在一些方面,本披露内容的特征在于SMARCA2拮抗剂在制备用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物中的用途。

[0077] 在一些实施例中,与SMARCA4的活性或功能的对照水平相比,受试者或受试者的细胞表现出SMARCA4的活性或功能降低。

[0078] 在一些方面,本披露内容的特征在于调节SMARCA2活性的方法,这些方法包括使细胞与SMARCA2拮抗剂接触,其中该细胞包含对SMARCA2抑制敏感的生物标志物。

[0079] 在一些方面,本披露内容的特征在于用于调节SMARCA2活性的SMARCA2拮抗剂,其中所述用途包括使细胞与SMARCA2拮抗剂接触,其中该细胞包含对SMARCA2抑制敏感的生物标志物。

[0080] 在一些方面,本披露内容的特征在于作为用于调节SMARCA2活性的药物的SMARCA2拮抗剂,其中所述药物用于与细胞接触,其中该细胞包含对SMARCA2抑制敏感的生物标志物。

[0081] 在一些方面,本披露内容的特征在于SMARCA2拮抗剂在制备用于调节SMARCA2活性的药物中的用途,其中所述药物用于与细胞接触,其中该细胞包含对SMARCA2抑制敏感的生物标志物。

[0082] 在一些方面,本披露内容的特征在于治疗有需要的受试者中的癌症的方法,这些方法包括向该受试者给予治疗有效量的SMARCA2拮抗剂,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0083] 在一些方面,本披露内容的特征在于用于治疗有需要的受试者中的癌症的SMARCA2拮抗剂,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志

物。

[0084] 在一些方面,本披露内容的特征在于用作用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物的SMARCA2拮抗剂,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0085] 在一些方面,本披露内容的特征在于SMARCA2拮抗剂在制备用于治疗有需要的受试者中的癌症的药物中的用途,其中该受试者或该受试者的细胞包含对SMARCA2拮抗剂敏感的生物标志物。

[0086] 在一些实施例中,该生物标志物是SMARCA4的活性或功能降低。在某些实施例中,该生物标志物是SMARCA4的功能丧失。

[0087] 在一些方面,本披露内容的特征在于鉴定对用SMARCA2拮抗剂治疗敏感的受试者的方法,这些方法包括检测与受试者中SMARCA4的活性或功能的对照水平相比SMARCA4的活性或功能降低,并给予该受试者SMARCA2拮抗剂,其中该受试者患有癌症,并且其中该癌症的体征或症状的改善表明该受试者或该受试者的癌细胞对SMARCA2拮抗剂敏感。

[0088] 在一些实施例中,该受试者是临床试验的参与者。在一些实施例中,受试者参与临床试验的标准是所述受试者或所述受试者的细胞中SMARCA4的活性或功能降低,或者SMARCA4的功能丧失。

[0089] 在一些实施例中,该对照水平是未患癌症的受试者中SMARCA4的活性水平。

[0090] 在一些实施例中,本披露内容的特征在于如下方法,该方法包括抑制表现出SMARCA4功能丧失的细胞中的SMARCA2活性。

[0091] 在本文披露的方法的某些实施例中,SMARCA2活性是ATP酶活性。

[0092] 在本文披露的方法的某些实施例中,SMARCA2活性不是溴结构域活性。

[0093] 在一些实施例中,本披露内容的方法包括使细胞与SMARCA2拮抗剂接触。在某些实施例中,该细胞是体内、离体、体外或原位的。在本文披露的方法的某些实施例中,该细胞在受试者中。

[0094] 在一些实施例中,该细胞是离体或体外的。在进一步的实施例中,该细胞是从患有肿瘤的受试者中分离或衍生的。

[0095] 在一些实施例中,该肿瘤是恶性的。在一些实施例中,该肿瘤是转移性的。

[0096] 在一些实施例中,本披露内容的方法包括向该受试者给予SMARCA2拮抗剂。

[0097] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂不调节SMARCA4。例如,SMARCA2拮抗剂不抑制SMARCA4。

[0098] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的解旋酶结构域。

[0099] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂靶向SMARCA2的ATP酶结构域。

[0100] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂不靶向SMARCA2的溴结构域活性。

[0101] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由基因突变引起的。

[0102] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由表观遗传过程引起的,例如SMARCA4基因的沉默、SMARCA4基因产物半衰期的转录后或翻译后调节(例如抑制SMARCA4转录物翻译成SMARCA4蛋白质)或SMARCA4蛋白质的周转增加。

[0103] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA4的活性降低是由SMARCA4基因转录的降低、SMARCA4基因转录物翻译的降低或其组合引起的。

[0104] 在本披露内容的一些实施例中,SMARCA2拮抗剂选自下组,该组由以下组成:反义RNA、shRNA、siRNA、CRISPR/Cas9、转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)、锌指核酸酶(ZFN)、抗体、抗体片段和抗体模拟物。

[0105] 在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂是小分子SMARCA2抑制剂(例如,ADP)。在某些实施例中,SMARCA2抑制剂是选择性SMARCA2抑制剂,例如,它抑制SMARCA2,但不抑制SMARCA4或不同的解旋酶,或者它抑制SMARCA2比抑制SMARCA4更有效。

[0106] 在本文披露的方法的某些实施例中,该细胞在受试者中,并且该方法包括向该受试者给予SMARCA2抑制剂。

[0107] 在本文披露的方法的某些实施例中,SMARCA2抑制剂抑制SMARCA2的ATP酶活性。

[0108] 在本文披露的方法的某些实施例中,SMARCA2抑制剂选择性地抑制SMARCA2的ATP酶活性。

[0109] 本披露内容的一些方面提供了治疗癌症的方法,这些方法包括抑制有需要的受试者中的SMARCA2活性,其中该受试者患有以SMARCA4功能丧失为特征的癌症。

[0110] 在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂是SMARCA2抑制剂。在一些实施例中,SMARCA2抑制剂选自下组,该组由以下组成:BMCL 2968、I-BET151、JQ1、和PFI-3。在一些实施例中,SMARCA2抑制剂是PFI-3。

[0111] 本披露内容的一些方面提供了治疗癌症的方法,这些方法包括抑制有需要的受试者中的SMARCA2活性,例如,SMARCA2解旋酶活性或SMARCA2ATP酶活性,其中该受试者患有以SMARCA4功能丧失为特征的癌症。

SMARCA2/SMARCA4

[0112] 本披露内容的一些方面基于以下认识:SMARCA2是SMARCA4突变的癌症或与SMARCA4的活性或功能的降低或丧失相关的癌症中的合成的致死靶标。因此,本披露内容的一些方面提供了用于通过抑制此类细胞中的SMARCA2来降低或消除表现出SMARCA4功能丧失的癌细胞的存活和/或增殖的方法或药物。

[0113] SMARCA2和SMARCA4是SWI/SNF相关的、基质相关的、肌动蛋白依赖的染色质调节因子并且是SWI/SNF复合物中的互斥旁系同源物。SWI/SNF复合物通过直接调节核小体结构来调节许多细胞过程。催化亚基SMARCA2和SMARCA4具有ATP依赖性解旋酶活性,该活性使核小体复位。

[0114] SWI/SNF复合物成员在约20%的人类癌症中发生突变(Kardoch等人Nat. Genet.[自然遗传学],2013,45 (6),592-601,其通过引用整体并入本文)。例如,SMARCA4突变发生在广泛的癌症类型中,具有不同的群体大小和临床需求。

[0115] 下表1提供了某些癌症类型中SMARCA4突变频率的总结。

表1:某些癌症中SMARCA4突变

癌症类型	SMARCA4 突变 (%)	美国病例 数/年	5 年生存率 (%)	估计 SMARCA4 突变患者/年
卵巢 - SCCOHT	> 95%	< 300	33%	< 300
膀胱	8%	75,000	77%	6000
胃	6%	22,000	28%	1320

肺	4%-5% (NSCLC)	220,000	17%	约 10,000
胶质瘤 /GBM	2%-5%	20,000	变量	约 360
头和颈	4%	36,000	56%	1440
肾	3%-4% (透 明细胞, 乳 头状)	64,000	72%	约 2000
子宫/子宫 颈	3%-4%	12,000	68%	约 400
胰腺	3%	46,000	7%	1380

[0116] 然而, SMARCA4表达也可以通过转录后和翻译后机制来调节。因此, 仅分析突变频率可能低估蛋白质损失, 并且仅观察SMARCA4的突变可能低估患者钟SMARCA4的活性或功能降低或丧失。在不具有SMARCA4突变的患者中可出现SMARCA4活性或功能降低或丧失。这些患者可以通过诸如mRNA或蛋白质测定的方法鉴定。在本披露内容的一些实施例中, 包括检测细胞或组织中SMARCA4的活性或功能丧失的方法包括通过合适的方法(例如像允许在细胞或组织中定量表达的蛋白质的基于抗体的测定(如蛋白质印迹、免疫组织化学、ELISA等))测定SMARCA4蛋白质表达水平。

[0117] SMAC2和SMARCA4的示例性序列提供如下:

SMARCA2

人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 2
(SMARCA2)、转录物变体 3 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001289396.1)

TCAGAAGAAAGCCCCGAGATCACAGAGACCCGGCGAGATCACAGAGACCCGGCCTGAAGGAACGTGGAAA
GACCAATGTACCTGTTGACCGGTTGCCTGGAGCAAGAAGTCCAGTTGGGGAGAATTTCAGAAGATA
AAGTCGGAGATTGTGGAAAGACTTGACTTGCAGCATTACTCTACTGACTGGCAGAGACAGGGAGAGGTAGA
TGTCCACGCCACAGACCCCTGGTGCATGCCACCCAGGGCCTTCGCCGGGCCTGGGCCTTCCCCTGG
GCCAATTCTGGCCTAGTCCAGGACCAGGACCATCCCCAGGTTCCACAGCATGATGGGGCCAAGT
CCTGGACCTCCAAGTGTCTCCATCCTATGCCGACGATGGGGTCCACAGACTTCCCACAGGAAGGCATGC
ATCAAATGCATAAGCCCATCGATGGTATACTGACAAGGGGATTGTAGAAGACATCCATTGTGGATCCAT
GAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGCCTCCCCAGAGTCCAATGGATCAACACAGC
CAAGGTTATATGTCACCACACCCTCTCCATTAGGAGCCCCAGAGCACGTCTCCAGCCTATGTCTGGAG
GAGGCCAACCTCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCCGGGGCCCTCATCCCAGGTGATCCGCAGGCCAT
GAGCCAGCCAACAGAGGTCCCTCACCTTCAGTCCTGTCCAGCTGCATCAGCTCGAGCTCAGATTTA
GCTTATAAAATGCTGGCCCGAGGCCAGCCCCCTCCCCGAAACGCTGCAGCTGCAGTCCAGGGGAAAAGGA
CGTTGCCTGGCTTGCAGCAACAAACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCA
GCAGCAACAGCAGCCGAGCAGCCGCCAACACAGACGCAGCAACAAACAGCAGCCGGCCCTTGT

AACTACAACAGACCATCTGGCCCAGGGCCGGAGCTGAGCGGGCCGAGCACCCCGCAGAAGCTGCCGGTGC
 CCGCGCCCGGGCGGCCCTCGCCCGCAGCCCCCGCAGCCGCGCAGCCGCCGCCGCAGTGC
 GCCCTCAGTGCAGCCGGCCCGGGCAGCCCTGCCGTCCAGCTGCAGCAGAAGCAGAGCCGC
 ATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCTGGACCCCGTGGAAATTCTGCAAGAGCGGGAAATACAGACTTC
 AGGCCCGCATAGCTCATAGGATAACAAGAACTGGAAAATCTGCGCTTGCACCAAGGATTTAAGAAC
 CAAAGCAACCGTGGAACTAAAAGCACCTCGTTACTCAATTCCAGCAGCTGAGACAGGAGGTGGTG
 GCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCAAAGCATAACAAACGGAGCAAGCGCC
 AGACTCTGAGAGAAGCTCGATGACCGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATTGAGCAGGAGAGGAAACG
 CCGTCAGAAACACCAGGAATACCTGAACAGTATTGCAACATGCAAAGAGATTAAAGAATATCATCGG
 TCTGTGGCCGGAAAGATCCAGAAGCTCTCAAAGCAGTGGCAACTTGGCATGCCAACACTGAAGAGAGC
 AGAAGAAGGAGACAGAGCGATTGAAAAGGAGAGAATGCGGCAGTGTGGCTGAAGATGAGGAGGGTTA
 TAGAAAAGTGTGATCAAAGAAAGACAGGCGTTAGCTTACCTTTGAGCAGCAGACCGATGAGTATGTA
 GCCAATCTGACCAATCTGGTTGGAGCACAAGCAAGCCCAGGCAGCAAAGAGAAGAAGAGGAGGA
 GGAGGAAGAAGAAGGCTGAGGAGAATGAGGAGGGTGGAGCTGCGCTGGGACCCGATGGAGAGGCCAT
 AGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGCACCTCCCTGTCAAAGTGCACACAGAAACCCGCAAGGTTCTGTC
 GGACAGAAGCACCAGCAAGCAAGTCAGCTGGACGCCCTGGAAATGAATCTGTTATGAAGTGTGCCCC
 CTAGATCTGACAGTGAAGAGAGTGTGATTATGAGGAAGAGGATGAGGAAGAAGAGTCCAGTAGGCA
 GGAAACCGAAGAGAAAATACTCCTGGATCCAATAGCGAAGAAGTTCTGAGAAGGATGCTAACGAGATC
 ATTGAGACAGCTAACGCAAGACGTGGATGATGAATACAGCATGCAGTACAGTGCAGCAGGGCTCCAGTCT
 ACTACACCGTGGCTCATGCCATCTGGAGAGGGTGGAGAAACAGTCTGCCCTCTAATTATGGACCCCT
 AAAGCATTACCAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTCCCTGTATAATAACAACCTGAACGGAATCTTA
 GCGATGAAATGGGCTTGGAAAGACCATACAGACCATTCGACTCATCACTTATCTGATGGAGCACAAA
 GACTCAATGGCCCTATCTCATCATTGTTCCCTTCGACTCTATCTAAGTGGACATATGAATTGACAA
 ATGGGCTCTCTGTGGTGAAGATTCTTACAAGGGTACTCTGAGCAGTGGTAAAGGGTGGACTTAATGAAGAAGAA
 ACTTAAAGACAAGCACATTCTGAGTGTGACTTATGAGTATATTATAAGACAAGCAGATTCTG
 CAAAGATTGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAATGAAGAATCACCAGTGCAGCTGAC
 TCAGGTCTGAACACTCACTATGTGGCCCCCAGAAGGATCCTCTGACTGGGACCCGCTGCAGAATAAG
 CTCCCTGAACTCTGGGCCCTCCTCAACTTCCCTCCAAACAATTAAAGAGCTGCAGCACATTGAAC
 AATGGTTCAATGCTCCATTGCCATGACTGGTGAAGGGTGGACTTAATGAAGAAGAAACTATATTGAT
 CATCAGCGTCTACATAAGGTGTTAACGACATTAAAGGAGACTGAAGAAGAAGTTGAATCCCAG
 CTTCCGAAAAAGTGGAAATATGTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTCTGAGAAGATTCTGATCGCCATA
 TGCAAGCCAAGGGGATCCTCTCACAGATGGTTGAGAAAGATAAGAAGGGGAAAGGAGGTGCTAAGAC
 ACTTATGAACACTATTATGCAAGTGTGAGAAAATCTGCAACCCACCATATATGTTGAGCAGATTGAGGAA
 TCCTTGCTGAACACCTAGGCTATTCAAATGGGTCATCAATGGGCTGAAGTGTATGGGCCCTCAGGG
 AGTTTGAGCTGCTTGTGATGTTCTGCCAAATTGAGAGCGACTAATCACCGAGTGTGCTTTCTGCCA
 GATGACATCTCATGACCATCATGGAGGATTATTTGCTTTCGGAACCTCTTACCGCCCTGAT
 GGCACCAAGCTGAAGATGCTGCTTGTGAAGAAATTCAATGAACCTGGATCCCAGTATT
 TTTCTGCTGAGCACAAGAGCTGGTGGCTGGCTTAAATCTCAGGAGCTGATACAGTGGTCATCTT
 TGACAGCGACTGGAATCCTCATCAGGATCTGAGGCCAAGACCGAGCTCACCGCATGGGAGCAGAAC
 GAGGTCCGGGTACTGAGGCTCTGTACCGTGACAGCGTGGAGGAAAAGATCTCGCAGGCCGCAAATACA
 AGCTGAACGTGGATCAGAAAGTGTGATCAGGCCATGTTGACCAAAGTCTTCAAGCCACGAGCGGAG
 GGCATTCTGCAGGCCATCTGGAGCATGAGGAGGAAAATGAGGAAGAAGATGAAGTACCGGAGCATGAG
 ACTCTGAACCAAATGATTGCTCGACGAGAAGAAGAATTGACCTTTATGCGGAGATGGACATGGACCGGC
 GGAGGGAAAGATGCCGAAACCGAAGGCCGTTAATGGAGGAGGATGAGCTGCCCTCTGGAT
 CATTAGGATGACGCTGAAGTAGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAGGAGGAGAAAATATTGGGAGGGGG
 TCCCGCCAGCGCCGTGACGTGGACTACAGTGACGCCCTCAGGAGAAGCAGTGGCTAAGGGCCATCGAAG
 ACGGCAATTGGAGGAAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCGAAAAGACGAAGAAATGTGGATAA
 AGATCCTGCAAAGAAGATGTGGAAAAGCTAAGAAGAGAAGGCCGCTCCGCTGAGAAACTGTCA
 CCAAATCCCCCCTAAACTGACAAGCAGATGAACGCTATCATCGATACTGTGATAAAACTACAAAGATAGGT
 GTAACGTGGAGAAGGTGCCAGTAATTCTCAGTGGAAATAGAAGGAAACAGTTCAGGGCGACAGCTCAG
 TGAAGTCTTCATTCACTGTTACCTCAAGGAAAGAATTACCGAGAATACTGAAATTATAGGAAGCCAGTG
 GATTCAAAAAAAATAAAGGAAAGGATCGTAATCATAGTACCGGAGCCTAGGCAGCTGGAGAAGGATG
 TCATGCTTCTGTACAACGCTCAGACGTTCAACCTGGAGGGATCCCAGATCTATGAAGACTCCATCGT
 CTTACAGTCAGTGTAAAGAGTGCCTGGAGAAAATTGCCAAAGAGGAAGAGGAGTGGAGGATGAAAGCAAT
 GAAGAGGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAGTCAGAGTCCGAGGCAAATCAGTCAAGGTGAAATTAAGC
 TCAATAAAAAGATGACAAGGCCGGACAAAGGGAAAGGCAAGAAAAGGCCAATCGAGGAAAGCCAA
 ACCTGTAGTGAGCGATTGGACAGCGATGAGGAGCAGGATGAACGTGAACAGTCAGAAGGAAGTGGGACG
 GATGATGAGTGTGAGTGTGATGGACCTTTCTGGTAGAAGTGAATTCTCCTCCCTGTCTCATTTCT
 ACCCAGTGTGAGTTCAATTGTGATAGGCACGGGTTGTTCTATATCATCGTCTATAAAACTAGCTT
 AGGATAGTGTGAGACAAACATATGATGATCATGGTGTAAAAAACACACACATACACAAATATTGTAACAT

```

ATTGTGACCAAAATGGGCCTAAAGATTGAGATTGAAACAAACAAAAGCTTTGATGGAAAATATGTGGG
TGGATAGTATATTCTATGGGTGGTCTAATTGGTAACGGTTGATTGTGCCTGGTTTATCACCTGTT
CAGATGAGAAGATTTGCTTTGACTGATAACCAGGAGAACGCCATTAAAGCCACTGGTTATTT
TATTTTCATCAGGCAATTTCGAGGTTTTATTGTCGGTATTGTTTACACTGTGGTACATATA
AGCAACTTTAATAGGTGATAAAATGTACAGTAGTTAGATTCACCTGCATATACATTTCCATTTATGC
TCTATGATCTGAACAAAGCTTTGAAATTGTATAAGATTTATGTCTACTGTAAACATTGCTTAATT
TTGCTCTGATTAAAAAAAGTTGAAAGCGCTATTGAATATTGCAATCTATATAGTGTATTGGA
TGGCTCTTGTACCCCTGATCTCTATGTTACCAATGTATCGTCTCCTCTCCCTAAAGTGTACTT
AATCTTGCTTCTTGCACAATGTCTTGGTTGCAAGTCATAAGCCTGAGGCAAATAATTCCAGTAA
TTTCGAAGAATGTGGTGGTGTGCTTCTAATAAGAAATAATTAGCTGACAAAAAA

```

**人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 2
(SMARCA2)、转录物变体 2 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_139045.3)**

```

GGCGCTTCCGGCGCCCGCGGAGGAGGGCGAGGGTGGGACGCTGGCGGAGCCCGAGTTAGGAAGAGGAGG
GGACGGCTGTCAATGAAGTCATATTCTATAATCTAGTCCTCTCCCTCTGTTCTGTACTCTGGGTG
ACTCAGAGAGGGAAAGAGATTGAGCCAGCACA CTCCTCGCAGCAAGCATTACTCTACTGACTGGCAGAGA
CAGGAGAGGTAGATGTCCACGCCACAGACCCCTGGTGCATGCCACCCAGGGCCTCGCCGGGGCTG
GCCCTCCCTGGGCCAATTCTGGGCCCTAGTCCAGGACCACAGGACATCCCAGGTTCCGTCCACAGCAT
GATGGGGCCAAGTCCTGGACCTCCAAGTGTCTCCATCCTATGCCACGATGGGTCCACAGACTTCCA
CAGGAAGGCATGCATCAAATGCATAAGCCATCGATGGTATACATGACAAGGGGATTGTAGAAGACATCC
ATTGTGGATCCATGAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGGCCCTCCCCAGAGTCCAAT
GGATCAACACAGCAAGGTTATATGTCACCACACCCATCTCATTAGGAGCCCAGAGCACGTCTCCAGC
CCTATGTCTGGAGGAGGCCAACCTCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCGCCGGGGCCCTCATCCAGGTG
ATCCGCAGGCCATGAGCCAGCCAACAGAGGTCCCTACCTTCAGTCCTGTCCAGCTGCATCAGCTTCG
AGCTCAGATTAGCTTATAAAATGCTGGCCGAGGCAGCCCTCCCCGAAACGCTGCAGCTTGAGTC
CAGGGAAAAGGACGTTGCCTGGCTTGAGCAACAAACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCAGCAGCAGC
AGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAGCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAACAAACAGCA
GCCGGCCCTTGTAACTACAACAGACCATCTGGCCGGGGCCGGAGCTGAGCGGCCAGCAGCACCCGAG
AAGCTGCCGTGCCCGCGCCGGCCGGCCCTGCCCGCAGCCCCCGCAGCCGCGCAGCCGCCCGCG
CCGAGTGCCCGGCCCTCAGTCCGCAGCCGGCCCCGGGAGCCCTGCCGTCTCCAGCTGCAGCA
GAAGCAGAGCCGCATGCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCCTGGACCCCGTGGAAATTCTGCAAGAGCGG
GAATACAGACTTCAGGCCGCATAGCTCATAGGATAAGAACTGGAAATCTGCTGGCTTTGCCAC
CAGATTAAGAACCAAAGCAACCGTGGAACTAAAGCACTTCGTTACTCAATTCCAGCGTCAGCTGAG
ACAGGAGGTGGTGGCCTGCATGCCAGGGACACGACCCCTGGAGAGACGGCTCTCAACTCAAAGCATACAA
CGGAGCAAGGCCAGACTCTGAGAGAAGCTGCATGACCGAGAAGCTGGAGAACAGCAGCAGAAGATTGAGC
AGGAGAGGAAACGCCAGAAACACCAGGAATACCTGAACAGTATTGCAACATGCAAAGAGATTAA
GGAATATCATCGGTCTGTGGCCGGAAAGATCCAGAAGCTCTCAAAGCAGTGGCAACTTGGCATGCCAAC
ACTGAAAGAGAGCAGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGAGAGAATGCCAGCAGACTGATGGCTGAAG
ATGAGGAGGGTTATAGAAAATGATTGATCAAAGAAAGACAGCGTTAGCTTACCTTTGCAGCAGAC
CGATGAGTATGTAGCCAATCTGACCAATCTGGTTGGAGCACAGCAAGCCAGGCAGCAAAGAGAAG
AAGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAAGAGCTGAGGAGAATGCAGAGGTGGGGAGTCTGCCCTGGGACCGG
ATGGAGAGGCCATAGATGAGAGCAGCCAGATGAGTGCACCTCCCTGTCAGTACTCACAGAAACCGG
CAAGGTTCTGGCAGAGCAGCAAGCACCAGCAAGCAAGTCAGCTGGACGCCCTGGCTGGAAATGAATCCTGGT
TATGAAGTTGCCCTAGATCTGACAGTGAAGAGAGTGAATTCTGATTATGAGGAAGAGGAGTGGAAAGAAG
AGTCCAGTAGGCAGGAAACCGAAGAGAAAATACTCTGGATCCAAATAGCGAAGAAGTTCTGAGAAGGA
TGCTAACAGCATTTGAGACAGCTAACAGCAAGACAGCTGGATGATGAATACAGCATGCAGTACAGTGCAGG
GGCTCCCAGCCTACTACACCCTGGCTCATGCCATCTGGAGAGGGTGGAGAACAGTCTGCCCTCCTAA
TTAATGGGACCCCTAACAGCTTACAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTCCCTGTATAATAACAACCT
GAACGGAATCTAGCCGATGAAATGGGCTTGGAAAGACCACAGACCAATTGCACTCATCACTATCTG
ATGGAGCACAAAGACTCAATGCCCTATCTCATCATTGTCCTTCTGACTCTATCTAACTGGACAT
ATGAATTGACAAATGGGCTCCTCTGTGGTGAAGATTCTTACAAGGGTACTCCTGCCATGCGTCGCTC
CCTTGTCCCCCAGCTACGGAGTGGCAAATTCAATGTCCTCTTGACTACTTATGAGTATATTAAAAGAC
AAGCACATTCTGCAAAGATTGGTGGAAATACATGATAGTGGAGCAAGGCCACCGAATGAAGAATCACC
ACTGCAAGCTGACTCAGGTCTGAAACACTCACTATGTGGCCCCAGAAGGATCCTCTGACTGGGACCCC
GCTGCAGAATAAGCTCCCTGAACCTCTGGGCCCTCTCAACTTCTCTCCAAACAATTGAGCTGC
AGCACATTGAAACATGGTCAATGTCCTTGCATGACTGGTGAAGAGGTTGGACTTAAATGAAGAAG
AAACTATATTGATCATCAGGCCTACATAAGGTGTTAAGACCAATTAACTAAGGAGACTGAAGAAGAAG
AGTTGAATCCCAGCTCCGAAAAAGTGGAAATATGTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTGCAAGAAGATT

```

CTGTATGCCATATGCAAGCCAAGGGGATCCTTCTCACAGATGGTCTGAGAAAGATAAGAAGGGAAAGGAGGTGCTAAAGACACTTATGAACACTATTATGCAGTGAGAAAAATCTGCAACCACCCATATATGTTCA
GCACATTGAGGAATCCTTGTGAACACCTAGGCTATTCAAATGGGTATCAATGGGCTGAACCTGCTTCTGCAAAATTGAGAGCAGTAACTACCCGAGTGC
CGGGCCTCAGGAAGTTGAGCTGCTGATCGTATTCTGCCAAATTGAGAGCAGTAACTACCCGAGTGC
TGCTTCTGCCAGATGACATCTCATGACCACATGGAGGATTATTTGCTTCTGCCAAACTCCCTTA
CCTACGCCTGATGGCACCACCAAGTCTGAAGATCGTGTGCTTGTGAAGAAATTCAATGAACCTGGA
TCCCAGTATTCTTCTGCTGAGCACAAGAGCTGGTGGCTGGCTAAATCTCAGGCAGCTGATA
CAGTGGTCACTTGTGACAGCAGTGAATCCTCATCAGGATCTGCAGGCCAAGACCGAGCTACCGCAT
CGGGCAGCAGAACGAGGTCCGGTACTGAGGCTCTGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAAGATCTCGCG
GCCGAAATACAAGCTGAACGTGGATCAGAAAGTGTACCTGAGGAGGAAAGTCTTGTGAACAAAGTCTCAA
GCCACGAGCGGAGGGCATTCTGCAGGCCATCTGGAGCATGAGGAGGAAATGAGGAAGAAGATGAAGT
ACCGGACGATGAGACTCTGAACCAAATGATTGCTGACGAGAAGAAGATTGACCTTTATGCGGATG
GACATGGACCGCGGAGGAAAGATGCCGAAACCGAAACGGAAGGCCGTTAATGGAGGAGGATGAGC
TGCCCTCCTGGATCATTAAGGATGACGCTGAAGTAGAAAGGCTCACCTGTGAAGAAGAGGAGGAAAG
ATTTGGGAGGGGGTCCCGCCAGCGCGTGAACGTGGACTACAGTGACGCCCTCACGGAGAAGCAGTGGCTA
AGGGCCATCGAAGACGGCAATTGGAGGAAATGGAAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCGAAAAGACGAA
GAAATGTGGATAAAGATCCTGCAAAAGAAGATGTGGAAAAGCTAAGAAGAGAAGAGGCCCTCCCGC
TGAGAAAATGTCACCAAATCCCCCAAATGACAAAGCAGATGAACGCTATCATCGATACTGTGATAAAC
TACAAAGATAGTTCAAGGGCGACAGCTCAGTGAAAGTCTTACCTCAAGGAAAGAATTACCA
AATACTATGAATTAAATTAGGAAGCCAGTGGATTCTCAAAAAAAAGGAAAGGATTGTAATCATAGTA
CCGGAGCCTAGGCGACCTGGAGAAGGATGTCATGCTCTGTACACGCTCAGACGTTCAACCTGGAG
GGATCCCAGATCTATGAAGACTCCATGCTTACAGTCAGTGTTAAGAGTGGCCGGAGAAAATTGCCA
AAGAGGAAGAGAGTGAGGATGAAAGCAATGAAGAGGAGGAAGAGATGAAGAAGAGTCAGAGTCCGA
GGCAAAATCAGTCAAGGTGAAATTAGCTCAATAAAAAGATGACAAAGGCCGGACAAAGGGAAAGGC
AAGAAAAGCCAATCGAGGAAAGCCAACCTGAGTGGAGGATTTGACAGCGATGAGGAGCAGGATG
AACGTGAACAGTCAGAAGGAAGTGGGACGGATGATGAGTGATCAGTATGGACCTTTCTGGTAGAAC
TGAATTCCCTCCCTCCCTGTCATTTCTACCCAGTCAGTGTTCAATAGGCACTGGTTGTTTC
TATATCATCATCGTCTATAAAACTAGCTTGTAGGATAGTGCAGACAAACATATGATATCATGGTGAAAAA
ACACACACATACACAAATATTGTAACATATTGACCAAATGGCCTCAAAGATTGAAACAAA
CAAAAGCTTTGATGGAAAATATGTTGGATAGTATATTCTATGGTGGGCTAATTGGTAACGG
TTTGATTGTGCTGGTTTATCACCTGTCAGATGAGAAGATTGTTGTCTTGTAGCACTGATAACCAG
GAGAAGCCATTAAAGCCACTGGTTATTTCATCAGGCAATTTCGAGGTTTATTGTTGCG
TATTGTTTTTACACTGTTGACATATAAGCAACTTAATAGGTGATAATGTACAGTAGTTAGATTTC
ACCTGCATATAACATTTCATTTGCTCTATGATCTGAAACAAAGCTTTGAATTGTATAAGATT
ATGTCTACTGTAAACATTGCTTAATTGGCTTGTGATTAAAAAAAGTTGTGAAAGCGCTATT
GAATATTGCAATCTATAGTGTATTGGATGGCTTGTGACCTGATCTCTATGTTACCAATGTG
TATCGTCTCCTCTCCCTAAAGTGTACTTAATCTTGCTTCTTGCAACAATGTCTTGGTGCAGTCA
TAAGCCTGAGGCAAATAAAATTCCAGTAATTGCAAGAATGTGGTGTGGTCTTCTAATAAAGAAAT
AATTAGCTGACAAAAAA

**人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 2
(SMARCA2)、转录物变体 4 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001289397.1)**

GGGTCTTCCGGCGCCCGCGGAGGAGGCGAGGGTGGGACGCTGGCGGAGCCCGAGTTAGGAAGAGGAGG
GGACGGCTGTCAATGAAGTCATATTCTAAATCTAGTCCTCTCCCTCTGTTCTGTACTCTGGGTG
ACTCAGAGAGGAAAGAGATTGAGCCAGCACACTCTCGCGAGCAAGCATTACTCTACTGACTGGCAGAGA
CAGGAGAGGTAGATGTCACGCCACAGACCCCTGGTGCATGCCAGGCCAGGGCTCGCCGGGGCCTG
GCCCTCCCTGGGCCAATTCTGGCCTAGTCCAGGACCCAGGACATCCCTAGGTTCCGTCCACAGCAT
GATGGGGCCAAGTCCTGGACCTCCAAGTGCTCCATCTGACGATGGGTCACAGACTTCCCA
CAGGAAGGCATGCATCAAATGCAAGCCCATCGATGGTATACATGACAAGGGGATTGTTAGAAGACATCC
ATTGTGGATCCATGAAGGGCACTGGTATGCGACCACCTCACCCAGGCATGGCCCTCCCCAGAGTCCAAT
GGATCAACACAGCAAGGTTATATGTCACCAACCCATCTCATTAGGAGCCCAGAGCACGTCCTCCAGC
CCTATGTCGGAGGAGGCCAACTCCACCTCAGATGCCACCAAGCCAGCCGGGGCCCTCATCCAGGTG
ATCCGCAGGCCATGAGCCAGGCCAACAGAGGTCCCTCACCTTCAGTCCTGTCAGCTGCATCAGCTCG
AGCTCAGATTAGCTTATAAAATGCTGGCCGAGGCCAGCCCTCCCCGAAACGCTGCAGCTTGAGTC
CAGGGAAAAGGACGTTGCCTGGCTTGAGCAACAAACAGCAGCAGCAACAGCAGCAGCAGCAGCAGC
AGCAGCAGCAGCAGCAACAGCAGCCGAGCAGCAGCCGCAACCACAGCAGCAGCAACACAGCA
GCCGGCCCTGTTAACTACAACAGACCATCTGGCCCCGGCCGAGCTGAGCGGCCCCAGCAGCCCGCAG
AAGCTGCCGGTGCCCGCCGGCCGCCCCCTGCCCGCAGCCGCGCAGCCGCCCCGCG

CCGCAGTCCCCGGGCCCTCAGTGCCGCAGCCGGCCCGGGGAGCCCTGCCGCTCCAGCTGCAGCA
GAAGCAGAGCCGCATCAGCCCCATCCAGAAACCGCAAGGCCTGGACCCGTGGAAATTCTGCAAGAGCGG
GAATACAGACTTCAGGCCCATAGCTCATAGGATACAAGAACTGGAAAATCTGCCCTGGCTTTGCCAC
CAGATTTAAGAACCAAAGCAACCGTGGAACTAAAAGCACTTCGGTTACTCAATTCCAGCGTCAGCTGAG
ACAGGAGGTGGTGGCCTGCATGCGCAGGGACACGACCCCTGGAGACGGCTCTCAACTCCAAAGCATAAAA
CGGAGCAAGCGCCAGACTCTGAGAGAAGCTGCATGACCGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATTGAGC
AGGAGAGGAAACGCCGTGAGAAACACCGGAATACCTGAACAGTATTGGCAACATGCAAAGAGATTAA
GGAATATCATCGGTCTGTGGCGGAAAGATCCAGAAGCTCTCCAAAGCAGTGGCAACTTGGCATGCCAAC
ACTGAAAGAGAGCAGAAGAAGGAGACAGAGCGGATTGAAAAGGGAGAGAATGCGGCAGTGTGGCTGAAG
ATGAGGAGGGTTATAGAAAATGATTGATCAAAGAGAACAGCGTTAGCTTACCTTTGCAAGCAGAC
CGATGAGTATGTAGCCAATCTGACCAATCTGGTTGGAGCACAAGCAAGCCCAGGCAGCCAAAGAGAAG
AAGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAAGGCTGAGGAGAATGCAAGAGGGTGGGGAGTCTGCCCTGGGACCGG
ATGGAGAGCCCATAAGATGAGAGCAGCAGATGAGTGAACCTCCCTGTCAAAGTGAACACTCACAGAAACCGG
CAAGGTTCTGTCGGACCAAGCACCCAAAGCAAGTCAGCTGGACGCCCTGGCTGAAATGAATCTGGT
TATGAAGTTGCCCTAGATCTGACAGTGAAGAGAGTGAATTGATTGAGGAAGAGGGATGAGGAAGAAG
AGTCCAGTAGGCAGGAACCGAAGAGAAAATACTCCTGGATCCAATAGCGAAGAAGTCTGAGAAGGA
TGCTAACGAGATCATTGAGACAGCTAACGCAAGACGTGGATGATGAATACAGCATGCACTACAGTGC
GGCTCCAGTCCTACTACACCCTGGCTCATGCCATCTGGAGAGGGTGGAGAAACAGTCTGCCCTCTAA
TTAATGGGACCCATAAGCATTACAGCTCCAGGGCCTGGAATGGATGGTTCCCTGTATAATAACAACTT
GAACGGAATCTTAGCCGATGAAATGGGCTTGGAAAGACCATAACAGACCATTCGACTCATCACTTATCTG
ATGGAGCACAAAGACTCAATGGCCCTATCTCATATTGTCCTCCCTTCGACTCTATCTAACGGACAT
ATGAATTGACAATGGGCTCTCTGTTGAAGAGATTCTACAAGGGTACTCCTGCCATGCGCTC
CCTTGCCCCCAGCTACGGAGTGGCAAATTCAATGTCCTCTGACTACTTATGAGTATATTATAAGAC
AAGCACATTCTGCAAAGATTGGTGGAAATACATGATAGTGGACGAAGGCCACCGAATGAAGAAC
ACTGCAAGCTGACTCAGGGACTTAAATGAAGAAGAAACTATATTGATCATCAGGGTCTACATAAGGT
GTTAAGACCATTAACTAAGGAGACTGAAGAAGAAGTTGAATCCCAGCTTCCGAAAAAGTGGAAATAT
GTGATCAAGTGTGACATGTCAGCTCTGCAGAAGATTCTGTATGCCATATGCAAGCCAAGGGGATCCTTC
TCACAGATGGTCTGAGAAAGATAAGAAGGGGAAAGGAGGTGCTAACGACACTTATGAACACTATTATGCA
GTTGAGAAAATCTGCAACCACCCATAATGTTGACGACATTGAGGAATCCTTGTGAACACCTAGGC
TATTCAAATGGGCTCATCAATGGGCTGAACGTGATCGGGCCTCAGGGAGTTGAGCTGCTGATCGTA
TTCTGCCAAAATTGAGAGCGACTAATCACCAGTGGCTGCTTCTGCCAGATGACATCTCATGACCAT
CATGGAGGATTATTTGCTTCTGGAACTTCCTTACCTACGCCCTGATGGCACCACCAAGTGTAAAGAT
CGTGTGCTTGTGAAGAAAATTCAATGAACCTGGATCCCAGTATTCATTGCTGAGCACAAGAG
CTGGTGGCCTGGCTTAAATCTCAGGAGCTGATACAGTGGTATCTTGACAGCGACTGGAATCCTCA
TCAGGATCTGCAGGCCAAGACCGAGCTACCGCATTGGCAGCAGAACGAGGTCCGGTACTGAGGCTC
TGTACCGTGAACAGCGTGGAGGAAAAGATCCTCGCGGCCGCAAATACAAGCTGAACGTGGATCAGAAAG
TGATCCAGGGCATGTTGACCAAAAGTCTCAAGCCACGAGCGGAGGGCATTCTGCAGGCCATCTT
GGAGCATGAGGAGGAAAATGAGGAAGAAGATGAAGTACGGACGATGAGACTCTGAACCAAATGATTGCT
CGACGAGAAGAAGATTGACCTTTATGCGGATGGACATGGACCGGGGAGGGAGATGCCGGAAAC
CGAAACGGAAGCCCCGTTAATGGAGGAGGATGAGCTGCCCTCTGGATCATTAAGGATGACGCTGAAGT
AGAAAGGCTACCTGTGAAGAAGAGGAGGAAAATATTGGAGGGGGTCCCGCAGCGCCGTGACGTG
GACTACAGTGACGCCCTACGGAGAAGCAGTGGCTAACGGCCATCGAACGCGAACATTGGAGGAAATGG
AAGAGGAAGTACGGCTTAAGAAGCAGAAAAGACGAAGAAATGTGGATAAGATCTGCAAAGAAGATGT
GGAAAAAGCTAAGAAGAGAGGCCCTCCCGTGAAGAAACTGTCAACAAATCCCCCAAAGTACA
AAGCAGATGAACGCTATCATGATACTGTGATAAACTACAAAGATAGTCAGGGCAGCAGCTCAGTGAAG
TCTTCATTCAAGTACCTCAAGGAAAGAATTACCGAAATACATGATAATTAGGAAGCCAGTGGATT
CAAAAAAAATAAGGAAAGGATTGTAATCATAAAGTACCGGAGCCTAGGCACCTGGAGAAGGATGT
CTTCTCTGTACACGCTCAGACGTTAACCTGGAGGGATCCCAGATCTATGAAGACTCCATGCTTAC
AGTCAGTGTAAAGAGTGGCCGGCAGAAAATGCCAAAGAGGAAGAGAGTGGAGGATGAAAGCAATGAAGA
GGAGGAAGAGGAAGATGAAGAAGAGTCAAGTGGAGGCAAATCAGTCAGGTGAAAGTGAAGGAAATTAAGCTCAAT
AAAAAAAGATGACAAGGCCGGACAAGGGAAAGGCAAGAAAAGGCCAAATCGAGGAAAAGCCAACACTG
TAGTGAGCGATTGACAGCGATGAGGAGCAGGATGAACGTCAGAACAGTCAAGGAAGTGGGACGGATGA
TGAGTGATGAGTGGACCTTTCTGGTAGAAGTGAATTCTCTCCCTGTCATTCTACCCA
GTGAGTTCAATTGTCATATAGGCACTGGGTTGTTCTATATCATCGTCTATAAAACTAGCTTGT
AGTGCCAGACAAACATATGATATCATGGTGAAAAAACACACACATAACACAAATATTGTAACATATTGT
GACCAAATGGCCTCAAAGATTGAGATTGAAACAAACAAAAGCTTTGATGGAAAATATGTGGGTGGAT
AGTATATTCTATGGGTGGTCTAATTGGTAACGGTTGATTGTGCCTGGTTTATCACCTGTTAG
GAGAAGATTTGCTTTGAGCTTGTAGCACTGATAACCAGGAGAAGCCATTAAAAGCCACTGGT
TTCATCAGGCAATTTCGAGGTTTATTGTTGCGTATTGTTTACACTGTGGTACATATAAGCAA
CTTTAATAGGTGATAAAATGTACAGTAGTTGACCTGCATATACATTTCATTGCTTAT

GATCTGAACAAAAGCTTTGAATTGTATAAGATTATGCTACTGTAACATTGCTTAATTTTTGCT
CTTGATTTAAAAAAAGTTGTTGAAAGCGCTATTGAATATTGCAATCTATATAGTGTATTGGATGGCT
TCTTTGTCACCCCTGATCTCCTATGTTACCAATGTTACGCTCTCTCCCTAAAGTGTACTTAATCT
TTGCTTCTTGCAACATGTTGGTGCAAGTCATAAGCTGAGGCAAATAAAATTCCAGTAATTCG
AAGAATGTTGGTGTGGTGCTTCTTAATAAGAAATAATTAGCTTGACAAAAAAAAAAAAAA

人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 2 (SMARCA2)、转录物变体 5 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001289398.1)

人类可能的整体转录激活因子 (human probable global transcription activator) SNF2L2 同型 a 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP_001276325.1)

RREDARNPKRKPRIMEDELPSWIKDAEVERLTCEEEEKIFGRGRSRQRRDVDSALTEKQWLRAIEDGNLEEMEEVRLKKRKRRRNVDKDPAKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSPNPPKLTQMNIAIDTVINYKDRCNVEKVPNSNQLEIEGNSSGRQLSEVF1QLPSRKELPEYYELIRKPVDFFKIKERIRNHKYRSLGDEKDVMLLCHNAQTFNLEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEDEEESEAKSVKVKIKLINKKDDKGDRKGKKGKRPNKGAKPVVSDFDSDEEODEREQSEGSGTDDE

人类可能的整体转录激活因子 SNF2L2 同种型 b 的蛋白质序列 (基因库登记号
NP_620614.2)

人类可能的整体转录激活因子 SNF2L2 同种型 c 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP_001276326.1)

KGRDKKGKKRPNRGAKPVVSDFDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

人类可能的整体转录激活因子 SNF2L2 同种型 d 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP_001276327.1)

MWLAIEDGNLEEMEEEVRLKKRKKRNVDKDPAKEDVEKAKKRRGRPPAEKLSPNPKLTQMNAAIDTV
INYKDSSGRQLSEVFILQLPSRKEPEYYELIRKPVDKKIKERIRNHKYRSLGDLEKDVMLLCHNAQTFN
LEGSQIYEDSIVLQSVFKSARQKIAKEEESEDESNEEEEDEESESEAKSVKVKIKLNKKDDKGRDKG
KGKKRPNRGKAKPVVSDSDEEQDEREQSEGSGTDDE

SMARCA4

人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 4 (SMARCA4)、转录物变体 1 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001128849.1)

GGCGGGGGAGGCAGCCGGGAAGTCGACGGCGCCGGCGCTCCTGCAGGAGGCCACTGTCTGCAGCTCCCGT
GAAGATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACCTCCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGCCCTGGCCCT
TCCCCCTGGAGCCATGCTGGCCCTAGCCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCCGCCACAGCATGATGGGGCCCA
GCCCGAGGGCCGCCCCCTAGCAGGACACCCCATCCCCACCCAGGGGCCTGGAGGGTACCCCTCAGGACAACAT
GCACCCAGATGCACAAGCCCATGGAGTCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCCGCCTACAAACCAG
ATGAAAGGAATGGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGATGGGGCCCCCAGCCCCATGGACCAGC
ACTCCCAAGGTTACCCCTCGCCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTCCAGGCCAGTGGCCC
GTCTTCGGGGCCCGAGATGTCTCCGGGCCAGGAGGTGCCCTGGATGGTGTGTCAGCCCCCAGGCCCTG
GGGCAGCAGAACCGGGGCCAACCCCATTTAACAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAGATCATGG
CCTACAAGATGCTGGCCAGGGGCAGCCCCCTCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGCAAGGCAAGCGGCC
GATGCCCGGGATGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCACCCCTCGGTGTCGCACAGGACCCGGCCCT
GGCCCTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCCGGCCACCTCCAAATTACAGCAGGCCATGGTATGG
GAGGGCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCCTCGGGCGTGCCTGGGGATGCCAGGCCAGCCTCTGGAGG
GCCTCCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGTCCTGGGGCACGAGCACCCCTCAGAACGCTG
ATTCCCCCGCAGCCAACGGGCCCTTCCCCCGCAGGGCTGGCGTCCACCCGCCCTCGCCGTGA
TGCCACCGCAGACCCAGTCCCCCGGCAGCCGGCCAGCCCGCCTGCAACTTCAGAGGCAGCTGCCAGGA
GAGCCGCATCACCCCATCCAGAACGCCGGGGCTCGACCCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCGAGTAC
AGGCTGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAAGGAACCTGAAACCTCCGGTCCCTGGCCGGGATT
TGCACCCAGGACATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGCAGCTGCCAGGA
GGTGGTGGTGTGCATCGGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCTACAAGCGCAGC
AACCGCCAGTCCCTGCGCAGGCCGCATCACTGAGAACGCTGGAGAACGAGCAGAACGATCGAGCAGGAGC
GCAAGCGCCGGCAGAACACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCAGCATGCCAAGGATTCAAGGAATA
TCACAGATCCGTACAGGCAAATCCAGAACAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAACACGGAG
CGGGAGCAGAACGAGAACGAGCGGATCGAGAACGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGCTGAAGATGAGG
AGGGGTACCGCAAGCTCATCGACCAGAACAGAACAGCGCTGGCTACCTTTCAGCAGAACAGACGA
GTACGTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGGCGCAGCACAGGCTGCCAGGTGCCAAGGAGAAAAGAAG
AAAAAGAAAAGAACGAGAACGAGAACGAGCGGATCGAGAACGGAGCGCATGCGGAGGCTCATGGCTGAAGATGAGG
TGGACGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGATCCTCAC
AGGCACAGATGCCCAAGGCCGGCAGCTGGAGGCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGAAGTAGCT
CCGAGGTCTGATAGTGAAGAACGGCTCAGAACAGAACAGGAGGAGGAGGAGGAGAACGAGCGCAGG
CACGCACAGCCTCCCACCCCTGCCGTGGAGGAGAACAGAACGAGCGATGACGTCTC
TGAGGTGGACGCGCGACATCATTGAGAACGCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCGTGTCCAG
GCCCTGACGTGGCTGCAGTCTACTATGCCGTGCCCATGCTGTCAGTGAAGAGAGTGGACAAGCAGT
CAGCGTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTGGTGTCCCTGTA
CAACAACAACCTGAACGGCATCTGCCGACAGAACGAGATGGGCTGGGAAGAACCATCCAGACCATCGCGCTC
ATCACGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGCTTACAAGGATCCCCAGC
CCAACGGCGTACGAGTTGACAAGTGGCCCCCTCCGTGGTGAAGGTGCTTACAAGGATCCCCAGC
AGCAAGACGGGCCTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGTTGCTGACGACGTACGAGTAC
ATCATCAAAGAACGACATCCTGCCAAGATCCGTTGGAGTACATGATTGAGAACGAGTACCGCA
TGAAGAACCAACTGCAAGCTGACGCAAGGTGCTAACACGCAGTATGTGGCACCCCGCCCTGCTGCT
GACGGGCACACCGCTGCAGAACAGCTTCCCAGCTGGCGCTGCTCAACTTCTGCTGCCACCACATC

TTCAAGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCCTTGCATGACCGGGAAAAGGTGGACC
 TGAATGAGGAGGAAACCATTCTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGCTGCGGCCCTCTTGCTCCGACG
 ACTCAAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCAAGGGTGGAGTACGTCAAGTGCACATGTCTGCG
 CTGCAGCGAGTGCTCTACCGCACATGCAGGCCAAGGGCGTGTGACTGATGGCTCCGAGAAGGACA
 AGAAGGGCAAAGGCCACCAAGACCCGTATGAACACCATCATGCAGCTGCGAAGATCTGCAACCACCC
 CTACATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCACTTGGGTTACTGGCGGATTGTCAAGGG
 CTGGACCTGTACCGAGCCTGGTAAATTGAGCTCTGATAGAATTCTCCAACTCGAGCAACCA
 ACCACAAAGTGCTGCTGTTCTGCCAATGACCTCCCATGACCATCATGGAAGATTACTTGCGTATCG
 CGGTTAAATACCTCAGGCTGTATGGAACCACGAAGGCGGAGGACCGGGCATGCTGCTGAAAACCTTC
 AACGAGCCGGCTCTGAGTACTTCATCTCCTGCTCAGCACCCGGCTGGGGCTGGGCTGAACCTCC
 AGTCGGCAGACACTGTGATCATTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAGGACCTGCAAGCGCAGGACCG
 AGCCCACCGCATGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCTCTGCACCGTCAACAGCGTGGAGGAG
 AAGATCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTAACGTGACCAGAAGGTGATCCAGGCCGATGTTGACC
 AGAAGTCCTCCAGCCATGAGCGCGCCTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGGATGAGAG
 CAGACACTGCAGCACGGCAGCGCAGTGCCAGCTCGCCACACTGCCCTCCGCCAGCGGGCGTCAAC
 CCCGACTTGGAGGAGCCACCTCTAAAGGAGGAAGACGAGGTGCCGACGACGAGACCGTCAACCAGATGA
 TCGCCCGGACGAGGAGGAGTTGATCTGTCATGCCATGGACCTGGACCGCAGGCCGAGGAGGCCG
 CAACCCCAAGCGGAAGCGCGCCTCATGGAGGAGGAGCGAGCTCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCG
 GAGGTGGAGCGGCTGACCTGTGAGGAGGAGGAGGAAGATGTCGGCGTGGCTCCGCCACCGCAAGG
 AGGTGGACTACAGCAGACTGACGGAGAACGAGCTGGCTCAAGAAAATTACAGGAAAGATATCCATGA
 CACAGCCACGAGTGGCACGTGGCTACAATTCCAGCGTGGCCTCAGTCTGCACACGTGCGTCAAAG
 GCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATGAGAAGAGGAGGTCCGCCAGAAGAAATCATCAGGAAAGCGCA
 AGCGAGACAGCAGCCGGCTCCACCCGACCACCAGCACCCGAGCCGAGACAGGAG
 CAAGAAGCAGAAGAACGCGGGCGCCGCTGCCAGAAGAAACTCTCCCTAACCAACCTCACCAAG
 AAGATGAAGAAGATTGTGGATGCCGTATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGGACGTCAGCTAGCGAGG
 TCTTCATCCAGCTGCCCTCGCAAAGGAGCTGCCAGACTACGAGCTCATCCGCAAGCCGTGGACTT
 CAAGAAGATAAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGACCTAGAGAAGGACGTCATG
 CTCTGTGCCAGAACGCACAGACCTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTATGAAGACTCCATCGTCTTGC
 AGTCGGTCTTCACCAGCGTGCAGGAGAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTGAAGGCGAGGAGGTGAGGA
 GGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCGAATCTCGGTCCGTCAAAGTGAAGATCAAGCTTGGC
 CGGAAGGAGAAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGAGGCCAGGGTCCCAGCCAAGC
 CGGTGAGTGCAGTGCAGTGCAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAGGAAGTGGCAGCGAAGAAGA
 CTGAGCCCCGACATTCAGTCTGACCCGAGCCCTCGTCCAGAGCTGAGATGGCATAGGCCCTAGCA
 GTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTTGAGACTTGGAGTAAACTGTATAAACAAAAGAATCTTCATATT
 TATACAGCAGAGAACGCTGTAGGACTGTTGTACTGCCCTGTCTGGCATCAGTAGCATCTGTAACAGC
 ATTAACTGTCTAAAGAGAGAGAGAGAATTCCGAATTGGGAAACACAGATACTGTTTCTTCC
 GTTGTGGCAGTACTGTTGCGCCGAGTTGGAGTCAGTGTAGTTAAGTGTGGATGCATGTGCGTCACCG
 TCCACTCCTCCTACTGTATTGACAGGTAGACTCGCCGGGCCGGCGAGGGTATGTCAGTGT
 CACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAAACAGCACAGCCAAAAAA

**人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 4
 (SMARCA4)、转录物变体 2 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001128844.1)**

GGAGAGGCCGCCGCGGGTGTGAGGGGGAGGGGGAGGCCGCCGAGCGCGCGCAGCGGGGGCGCGGGTGGCG
 CGCGTGTGTGAGGGGGGGCGGTGGCCAGGGCGGGCGCGCGCGAGGCTTCCCTCGTTGGC
 GGCAGCGCGGCTTCTTGTGAGAGAGAACGAGACGCCATTCTGCCCTGGGCCAGGCTCGCGGAGG
 GGCAGGGAGGCCAGGGCGCCGGGAAGTCGACGGCGCCGGCGCTCCTCGTCTGCCCTTTGCCAGGCTAGAG
 TGCAGTGGTGCAGTGCAGCTGAGGAGCTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACCTCTGCCAGGTCTCCGGCCCT
 GCCCTTCCCTGGAGCCATGCTGGCCCTAGCCCAGGGCTCCCTGCCGGCTCCGCCACAGCATGATGG
 GGCCCAGCCCAGGGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGGCTGGAGGGTACCCCTCAGGA
 CAACATGCACCAAGATGCAAGCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCCGCCTAC
 AACCAAGATGAAAGGAATGGGATGCGGTAGGGGAGGAGCTGGGATGGGGCCCGCCAGCCCCATGG
 ACCAGCACTCCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCCTAGTCAGTTCCAGGCCAG
 TGGCCCGTCTCGGGGCCCCAGATGTCCTCGGGCCAGGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGTGACCCAG
 GCCTTGGGGCAGCAGAACCGGGCCAACCCCATTTAACAGAACAGCTGCACCGAGCTCAGAGCTCAGA
 TCATGGCCTACAAGATGCTGGCCAGGGGGAGGCCACCTGCCAGATGGGGTGCAGGGCAA
 GCGGCCGATGCCGGGATGCAAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCTCGGTGTGCGAACAGGACCC
 GCCCTGCCCTGCCCTGGCCCCGGGCCACCTCAAATTACAGCAGGCCATG

GTATGGGAGGGCCCACATGCCCTCCCCCAGGACCTCGGGCGTCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTCC
TGGAGGGCCTCCAAAGCCCTGCCCTGAAGGACCATGGCAATGCTGCTGCCCTCACGAGCACCCCTCAG
AAGCTGATTCCCCCGCAGCCAACGGGCCCTTCCCCCGGCCCTGGCTCCACCGCCGCTCGC
CCGTGATGCCACCGCAGACCCAGTCCCCCGGGCAGCCGGCCAGGCCGCCCCATGGTGCCACTGCACCA
GAAGCAGAGCCGCATCCCCCATCCAGAAGCCGCGGGCCTCGACCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCGC
GAGTACAGGCTGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAAGGAACCTGAAACCTTCCGGTCCCTGGCCG
GGGATTTCGCAACCAAAGCAGCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGGGCAGCTGCG
CCAGGAGGTGGTGGTGCATGGAGGGACACAGCCTGGAGACAGGCCCTAACGCTAAGGCCTACAAG
CGCAGCAAGGCCAGTCCCTGCCGAGGGCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAGC
AGGAGCGCAAGGCCGGCAGAAGCACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGATTCAA
GGAATATCACAGATCCGTACAGGAAACATCCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCACGTACCATGCCAAC
ACGGAGCAGGGAGCAGAAGAAAGAGAACGAGGGATCGAGAAGGGAGCAGTGGGAGGCTATGGCTGAAG
ATGAGGAGGGTACCGCAAGCTCATCGACCAGAAGAAGGACAAGCGCCTGCCCTACCTCTTGCAGCAGAC
AGACGAGTACGTGGTAACTCACGGAGCTGGTGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCGCAAGGAGAAA
AAGAAGAAAAGAAAAGAAGAAGGGAGAAAATGAGAAGGACAGACGCCCTGCCATTGGCCGGATGGCG
AGCCTCTGGACGAGGACCAAGATGAGCGACCTCCGGTGAAGGTGATCACGTTGGAGAGTGGAGAT
CCTCACAGGCACAGATGCCCAAAGCCGGCAGCTGGAGGCCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGAA
GTAGCTCGAGGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGGGAGAGAGGAGGAGGAGGAAGAGCAGC
CGCAGGCAGCACGCCCTCCACCCCTGCCGTGGAGGGAGAAGAAGGATCCAGATCCAGACAGCAGTGA
CGTCTCTGAGGTGGACGCCGACATCACTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCTG
TCCCAGGCCCTTGACGTGGCTGCAGTCTACTATGCCGTGGCCATGCTGCACTGAGAGAGTGGACA
AGCAGTCAGCCTTATGGTCAATGGTCTCTCAAACAGTACCAAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTGGTGT
CCTGTACAACAACACTGAACGGCATCTGGCGACAGAGATGGCCTGGGAAGACCATCCAGACCATC
GCGCTCATCACGTACCTCATGGAGCACAACGCATCAATGGCCCTTCCTCATCGTGCCTCTCAA
CGCTGTCAACTGGCGTACGAGTTGACAAGTGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGCTTACAAGGGATC
CCCAGCAGCAAGACGGCCTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGAAAGTTCAACGCTTGTGACGACGTAC
GAGTACATCATCAAAGACAAGCACATCCGCCAAGATCCGGTGGAAAGTACATGATTGGACGAAAGTC
ACCGCATGAAGAACCAACTGCAAGCTGACGCAGGTGCTCAACACGCACATGTGGACCCGCC
GCTGCTGACGGGACACCGCTGCAGAACAGCTCCCGAGCTCTGGCGCTGCTCAACTCTGCTGCC
ACCATCTCAAGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCCCTTGCATGACGGGGAAAAGG
TGGACCTGAATGAGGAGGAAACCATTCTCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGTGCTGGGCCCTTGT
CCGACGACTCAAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCGAAAAGGTGGAGTACGTCAAGTGCACATG
TCTGCGCTGCAGCGAGTGCTTACCGCCACATGCAGGCCAACAGCTCTGGCGCTGCTGACTGATGGCTCGAGA
AGGACAAGAAGGGCAAAGGCGGACCAAGACCCCTGATGAACACCATCATGCAGCTGCCAACATGCAA
CCACCCCTACATGTCAGCACATCGAGGAGTCTTCCGAGCATTGGGTTACTGGCGGATTGTC
CAAGGGCTGGACCTGTACCGAGCCTCGGTAATTTGAGCTTGTGATAGAATTCTCCAAACTCCGAG
CAACCAACCACAAAGTGTGCTGTTCTGCCAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGATTACTTG
GTATCGCGCTTAAATACCTCAGGCTGATGGAACCAAGAAGCGGAGGACGGGGCATGCTGCTGAAA
ACCTTCACGAGCCGGCTGAGTACTTCATCTCTGCTCAGCACCCGGCTGGGGCTCGGCC
ACCTCCAGTCGGCAGACACTGTGATCATTTTGACAGCGACTGGAATCCTCACAGGACCTGCAAGCGCA
GGACCGAGCCCACCGCATCGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCCTGCAACCGTCAACAGCGT
GAGGAGAAGATCCTAGCTGCAGCCAAGTACAAGCTCACGTGGACCAAGAGTGTATCCAGGCCGATGT
TCGACCAAGATCTCCAGCCATGAGCGGGCCCTCTGAGGCCATCTGGAGCACAGGAGGAGCAGGA
TGAGAGCAGACACTGCAAGCAGGGCAGCGGAGTGCAGCTCCGCCACACTGCCCTCCGCCAGCGGC
GTCAACCCGACTTGGAGGAGCCACCTCTAAAGGAGGAAGACGAGGTGCGGACGACGAGACCGTCAACC
AGATGATCGCCCGGACGAGGAGGAGTTGATCTGTCATGCGCATGGACCTGGACCCGAGGCGGAGGA
GGCCCGCAACCCCAAGCGGAAGCCGCGCTCATGGAGGAGGAGGAGGAGAAGATGTCGGCGTGGCTCCGCCACC
GACCGCGAGGTGGAGCGGCTGACCTGTGAGGAGGAGGAGGAGAAGATGTCGGCGTGGCTCCGCCACC
GCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAAGCAGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCT
GGAGGAGATCGAAGAGGAGGAGTCCGGCAGAAGAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCAGGCCGGC
TCCTCCACCCGACCACAGCACCGCAGCCGACAAGGACGAGAGAAGAAGCAGAAGAAGCGC
GGCGGCCCTGCCAGAAACTCTCCCCCTAACCCACCAACCTACCAAGAAGATGAAAGAAGATTGTGGA
TGCGTGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGGACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTACCCAGCTGCC
CGAAAGGAGCTGCCAGTACTACGAGCTCATCCGCAAGCCGTTGACTTAAGAAGATAAAGGAGCGA
TCGCAACCACAAAGTACCGCAGCCTCAACGACCTAGAGAAGGACGTCATGTCCTGTGCCAGAACGACA
GACCTTCACCTGGAGGGCTCCCTGATCTATGAAGACTCCATCGTCTGCACTGGCTTCAACCGCTG
CGGCAGAAAATCGAGAAGGAGGAGTGAAGTGAAGGAGGAGGAGAAGGAGGAGGAGAAGAGGGCAGGAGG
AAGGCTCGAATCGAATCTCGGTCGTCAGGAGATCAAGCTTGGCCGAAGGAGAAGGAGCAGGAG
CCGGCTGAAGGGCGGCCGGCGCCGAGCCGAGGGTCCCGAGGCCAAGCCGCTGTGAGTGAAGCAT
AGTGAAGGAGGAACAAGAGGAGGAGCCTCAGGAAGTGGCAGCGAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGT

CTCGACCCCGAGCCCTCGTCCAGAGCTGAGATGGCATAGGCCTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATG
TAGTTTCAGACTTGGAGTAAAACGTATAAACAAAAGAATCTCCATATTATACAGCAGAGAAGCTGTA
GGACTGTTGTGACTGGCCCTGCTGGCATCAGTAGCATCTGTAACAGCATTAACTGTCTTAAAGAGAG
AGAGAGAGAATTCCGAATTGGGAACACACGATACTGTTTCTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGC
GCCGAGTTGGAGTCAGTAGTTAACGATGTGGATGCATGTGCGTACCGTCCACTCCTACTGTATT
TTATTGGACAGGTCAAGACTCGCCGGGGCCGGGAGGGTATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAA
TAAATTAAACCAACAACAAAACGCACAGCCAAAAAA

**人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 4
(SMARCA4)、转录物变体 4 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001128845.1)**

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACCTCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGGCCTGGCCCTTCCC
CTGGAGCCATGCTGGCCCTAGCCCAGGGTCCCTGCCGGCTCCGCCACAGCATGATGGGCCAGCCC
AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGGCTGGAGGTACCCCTCAGGACAACATGCAC
CAGATGCACAAGCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCGCGCTACAACCAGATGA
AAGGAATGGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCCATGGACCAAGCACTC
CCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCCTAGTCCAGTCCAGCAGTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCCAGATGTCTTCCGGGCCAGGAGGTGGCCCTGGATGGTGTGACCCCCAGGCCTGGGGC
AGCAGAACCGGGGCCAACCCATTAAACAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAGATCATGGCTA
CAAGATGCTGCCAGGGGCCAGCCCCCTCCCGACCCACTGCAGATGGCGGTGAGGGCAAGCGGGGATG
CCGGGATGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCACCCCTCGGTGTCCGAAACAGGACCCGCCCTGGCC
CTGGCCCTGGCCCGGGCCGGTCCCGGCCGACCTCAAATTACAGCAGGCCCTATGGTATGGGAGG
GCCCAACATGCCCTCCCCCAGGACCCCTGGCGTGCCTGGGATGCCAGGCCAGCCTCTGGAGGGCCT
CCCAAGCCCTGGCCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCTCACGAGCACCCCTCAGAAGCTGATT
CCCCGAGCCAACGGCCGCCCTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCCACCCGCCCTGCCGTGATGCC
ACCGCAGACCCAGTCCCCGGGCAGCCGGCCAGCCCGGCCATGGTGCCTACTGCACCAGAACAGAGC
CGCATCACCCCATCCAGAACGCCGGGGCTCGACCCCTGTGGAGATCTGCAGGAGCGAGTACAGGC
TGCAGGCTCGCATGCACACCAGATTAGAACCTTGTGCTGCCCTGGCCGGGATTTGCG
AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTTCCAGAGGCAGCTGCCAGGGTG
GTGGTGTGATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCCTACAAGCGCAGCAAGC
GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCGATCACTGAGAAGCTGGAGAACAGCAGAACAGATCGAGCAGGAGCGAA
GCGCCGGCAGAACGACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGATTTCAAGGAATATCAC
AGATCCGTACAGGAAAATCCAGAACAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACATGCCAACACGGAGCGGG
AGCAGAACGAAAGAGAACGAGCGGATCGAGAACGGAGCGATGCCAGGCTCATGGCTGAAGATGAGGAGGG
GTACCGCAAGCTCATGACCAGAACAGGACAAGCGCCTGGCCTACCTCTGCAGCAGACAGACGAGTAC
GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCAAGGAGAAAAGAAGAAAA
AGAAAAAGAAGGAGAACGAGAACGAGAACGAGCGATGCCAGGCTGGCATTGGCCGGATGGCAGGCCCTGG
CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGGAAGATCCTCACAGGC
ACAGATGCCCTAACAGCCGGCAGCTGGAGGCCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGAAGTAGCTCCGA
GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAACAGAGGAGGAGGAGGAGAACAGCCGCAGGCAGC
ACAGCCTCCCACCCCTGCCGTGGAGGAGAACAGAACGATTCAGATCCAGACAGCGATGACGTCTCTGAG
GTGGACGCCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGTAATATGGCGTGTCCCAGGCC
TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGAGAGTGGACAAGCAGTCAGC
GCTTATGGCAATGGTGCCTCAAACAGTACAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTGGTGTCCCTGTACAAC
AACAAACCTGAACGGCATCCTGGCGACGAGATGGGCCTGGGAAGACCATCCAGACCATCGCGCTCATCA
CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTCCTCATCATCGTGCCTCTCAACGCTGTCAA
CTGGCGTACGAGTTGACAAGTGGGCCCTCCGTGGTAAGGTGCTTACAAGGGATCCCAGCAGCA
AGACGGGCCCTTGTCCTCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGCTTGCTGACGACGTACGAGTACATCA
TCAAAGACAAGCACATCCTGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGTACCGCATGAA
GAACCACCACTGCAAGCTGACGAGGTGCTAACACCCACTATGTGGCACCCGCCCTGCTGTCAG
GGCACACCGCTGCAGAACAGCTCCGAGCTGGCCTGCTCAACTCCTGCTGCCACCACCTTCA
AGAGCTGCAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCCTTGCCATGACGGGGAAAAGGTGGACCTGAA
TGAGGAGGAACCATTCATCATCCGGCGTCTCCACAAAGTGTGCGGCCCTTGTGCTCCGACGACTC
AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCGAAAAGGTGGAGTACGTCAAGTGTGCAAGTGTGCGTGC
AGCGAGTGTCTACCGCCACATGCAGGCCAAGGGCGTGCTGCTGACTGATGGCTCCGAGAACAGAA
GGGCAAGGCAGCAACAGACCCGTATGAAACACCATCATGCAGCTGCCAGAACGACTC
ATGTTCCAGCAGCATCGAGGAGTCTTCCGAGCACTGGGTTCACTGGGGCATTGTCAGGCAACCAACCA
ACCTGTACCGAGCCTGGTAAATTGAGCTTGTGATAGAATTCTCCAAACTCCGAGCAACCAACCA
CAAAGTGCTGCTGTTGCCAATGACCTCCCATGACCATCATGGAAGATTACTTGCATCGCGC

TTTAAATACCTCAGGCTTGATGGAACCACGAAGGCAGGGACCGGGGATGCTGCTGAAACCTCAACG
 AGCCCGGCTCTGAGTACTTCATCTTCTGCTCAGCACCCGGGCTGGGGGCTCGGCCTGAACTCCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCATTTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAAGGACCTGCAAGCGCAGGACCGAGCC
 CACCGCATCGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCCTCTGCACCGTCAACAGCGTGGAGGAGAAGA
 TCCTAGCTGAGCCAAGTACAAGCTCAACGTGGACCAGAACGGTGTACCCAGGCCATGTTGACCAGAA
 GTCCCTCAGCCATGAGCGGCGCCCTTCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGGATGAGGAGGAA
 GACGAGGTGCCGACCGACGAGACCGTCAACCAGATGATCGCCGGCACGAGGAGGAGTTGATCTGTTCA
 TCGCATGGACCTGGACCAGCGAGGAGGCCAACCCAAAGCGGAAGGCCGCCTCATGGAGGA
 GGACGAGCTCCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCCAGGTGGAGCAGGCCATGTTGAGGAGGAGGAG
 GAGAAGATGTTCGGCCGTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAAGC
 AGTGGCTCAAGACCCCTGAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAGGTCCGGCAGAA
 GAAATCATCACGGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCTCCACCCGACCACAGCACCCGAGC
 CGCGACAAGGACGACGAGAGCAAGAACGAGAAGAGCGGGGCCCTGCCAGAGAAACTCTCCCCTA
 ACCCACCCAACTCACCAAGAACGATGAAAGAGATTGTTGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAG
 TGGACGTCAGCTCAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGGAAAGGAGCTGCCGAGTACTACGAGCTC
 ATCCGCAAGCCGTGGACTTCAAGAACGATAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAGGCCAAGC
 ACCTAGAGAACGGACGTGATGCTCTGTGCCAGAACGACAGACCTCAACCTGGAGGCTCCCTGATCTA
 TGAAGACTCCATCGTCTTGCACTCGGTCTTCACCAAGCGTGCGGAGAAAATCGAGAACGGAGGATGACAGT
 GAAGGCGAGGAGGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCGAATCTCGGTCCGTCA
 AAGTGAAGATCAAGCTGGCGGAAGGAGAACGGCACAGGACCGCTGAAGGGCGGGCGGCCGAG
 CCGAGGGTCCCAGGCCAGCGGTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCA
 GGAAGTGGCAGCGAAGAACGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTCGACCCCGAGCCCTCGTCCAGAGCTG
 AGATGGCATAGGCCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTCAGACTTGGAGTAAACTGTATAA
 ACAAAAGAATCTCCATATTATACAGCAGAGAACGCTGTAGGACTGTTGACTGGCCCTGTCTGGCA
 TCAGTAGCATCTGTAACAGCATTAACTGTTAAAGAGAGAGAGAGAATTCCAATTGGGAACACAC
 GATACTGTTTCTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCAGTTGGAGTCAGTGTAGTTAAGTG
 TGGATGCATGTGCGTCACCGTCACTCCTCTACTGTATTATTGGACAGGTCAAGCTCGCCGGGGCC
 CGCGAGGGTATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAACCAACAACAAAACGCACAGCC
 AAAAAAAA

**人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 4
 (SMARCA4)、转录物变体 5 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001128846.1)**

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACCTCCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGGCCCTGGCCCTTCCC
 CTGGAGCCATGCTGGGCCCTAGCCGGGCTCCCTGCCGGGCTCCGCCACAGCATGATGGGGCCAGGCC
 AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGGCTGGAGGGTACCCCTCAGGACAACATGCAC
 CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCCATGCATGAGAACGGCATGTCGGACGACCCGCGCTACAACCAGATGA
 AAGGAATGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCCATGGACCAGCACTC
 CCAAGGTTACCCCTGCCCTGGGTGGCTGAGCATGCCCTAGTCCAGTTCCAGCCAGTGGCCCGTCT
 TCGGGGCCCCAGATGTTCCGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGTGACCCCCAGGCCTGGGGC
 AGCAGAACGGGGCCAACCCATTAAACAGAACAGCTGACCCAGCTCAGAGCTCAGATCATGCC
 CAAGATGCTGCCAGGGGCCAGCCCTCCCCGACCAACTGCAAGATGGCGGTGAGGGCAAGCGGGCGATG
 CCCGGATGCAGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCCTGGTGTCCGCAACAGGACCCGGCCCTGGCC
 CTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCCGGCCGACCTCAAATTACAGCAGGCCATGGTATGGGAGG
 GCCCAACATGCCCTCCCCCAGGACCCCTGGCGTGGCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTCTGGAGGGCCT
 CCCAACGCCCCGGCTGAAGGACCATGGCAATGCTGCTGCCCTCAGGACCCCTCAGAAGCTGATT
 CCCCGCAGCCAACGGGCCCTTCCCCCGCGCCCCCTGCCGTCCACCCGCCCTGCCGTGATGCC
 ACCGCAGACCCAGTCCCCGGCAGCCGGCCAGCCCGGCCATGGTGCACACTGCACCAAGCAGAGC
 CGCATACCCCCATCCAGAACGCCGGGGCTCGACCCCTGTGGAGATCCTGCAGGAGCGAGTACAGGC
 TGCAGGCTCGCATCGACACCGAATTAGGAACCTGAAACCTTCCGGGTCCCTGGCCGGGGATTGCG
 AACCAAAGCGACCATTGAGCTAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGAGCTGCGCCAGGAGGTG
 GTGGTGTGATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCATACAGCGCAGCA
 GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCGATCACTGAGAACGCTGGAGAACGAGCAGCAGAACGATCGAGCAGGAGCG
 GCGCCGGCAGAACGACCCAGGAATACCTCAATAGCATCTCCAGCATGCCAAGGATTTCAAGGAATATCAC
 AGATCCGTACAGGCAAAATCCAGAACGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAACACGGAGCGGG
 AGCAGAACGAGAACGAGCAGCGATGAGAACAGGAGCGCATGCCGAGGCTCATGGCTGAAGATGAGGAGGG
 GTACCGCAAGCTCATCGACCGAGAACAGGACAAGCGCCTGGCCATCTGAGCAGCACAGACGAGTAC
 GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCCAAGGAGAAAAAGAAGAAAA

人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 4 (SMARCA4)、转录物变体 6 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001128847.1)

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGGGGAACCTCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGGCCCTGGCCCTTCCC
CTGGAGGCCATGCTGGGCCCTAGCCGGGTCCCTCGCCGGGCTCGCCCCACAGCATGATGGGGGCCAGGCC

AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGGCTGGAGGGTACCCCTCAGGACAACATGCAC
CAGATGCACAAGCCCATGGAGTCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCGCGCTACAACCAGATGA
AAGGAATGGGATGGGTCAGGGGCATGCTGGATGGGCCCCCGCCAGCCCCATGGACCAGCACTC
CCAAGGTACCCCTGCCCTGGTGGCTTGAGCATGCCTTAGTCCAGTCCAGCAGTGGCCCGTCT
TCGGGGCCCAAGATGCTTCCGGCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGTGACCCCCCAGGCCTGGG
AGCAGAACCGGGGCCAACCCATTAAACCAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAGATCATGGCCTA
CAAGATGCTGGCCAGGGGCAGCCCCCTCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGAGGGCAAGCGGCCGATG
CCCGGGATGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCCACCCCTCGGTGTCCGCAACAGGACCCGGCCCTGGCC
CTGGCCCTGGCCCCGGCCGGTCCCGGCCGGCACCTCCAAATTACAGCAGGCCATGGTATGGGAGG
GCCAACATGCCTCCCCCAGGACCTCGGGCGTCCCCCGGGATGCCAGGCCAGCCTCTGGAGGGCT
CCAAGCCCTGGCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCTCAGGAGCACCCCTCAGAAGCTGATT
CCCCCGCAGCAACGGCCGCCCTCCCCCGGCCCTGCCGCCCCCTGCCGTTCCACCCGCCCTCCCCGTGATGCC
ACCGCAGACCCAGTCCCCGGCAGCCGCCAGCCCGCCTGGTGCCTACTGCACCAAGAGCAGAGC
CGCATCACCCCCATCCAGAAGCCGGGGCCTGACCCCTGTGGAGATCTGCAAGGAGCGAGTACAGGC
TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTAGGAACCTGAAAACCTCCGGTCCCTGGCCGGGATTGCG
AACCAAAGCACCATTGAGCTAACGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGCAGCTGCCAGGGAGT
GTGGTGTGCATGCCAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCTCAATGCTAACGGCTACAAGCGCAGCAAGC
GCCAGTCCCTGCCAGGGCCGCATCACTGAGAAGCTGGAGAAGCAGCAGAAGATCGAGCAGGAGCGCAA
GCCAGGGCAGAACGACCAGGAATACCTCAATAGCATCTCCAGCATGCCAAGGATTCAAGGAATATCAC
AGATCCGTACAGGAAAATCAGAAGCTGACCAAGGCAGTGGCCACGTACCATGCCAACACGGAGCGGG
AGCAGAAAGAGAACGAGGGATCGAGAAGGAGCGCATGCCAGGCTCATGGTGAAGATGAGGAGGG
GTACCGAAGCTCATCGACCAGAAGAGACAAGGCCCTGGCTACCTCTTGCAAGCAGACAGCAGTAC
GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCAGCACAGGCTGCCAGGTGCCAAGGAGAAAAAGAAGAAAA
AGAAAAAGAAGAAGCAGAAAATCAGAAGGACAGACGCCCTGCCATTGGCCGGATGGCAGGCCTCTGG
CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCGGTGAAGGTGATCCACGTGGAGAGTGGAGATCCTCACAGGC
ACAGATGCCCAAGGCCAGCTGGAGGCCCTGGCTGAGATGAACCCCCGGTATGAAGTAGCTCCGA
GGTCTGATAGTGAAGAAAGTGGCTCAGAAGAAGAGGAAGAGGAGGAGGAAGAGCAGCCGAGGCAGC
ACAGCCTCCCACCCGCCAGCTGGAGGAGAAGAAGAAGATTCCAGATCCAGACAGCGATGACGCTCTGAG
GTGGACGCCGGCACATCATTGAGAATGCCAAGCAAGATGTCGATGATGAATATGGCTGTCCAGGCC
TTGCACGTGGCTGCAGTCTACTATGCCGTGGCCATGCTGCACTGAGAGAGTGGACAAGCAGTCAGC
GCTTATGGTCAATGGTGTCTCAAACAGTACCAAGGTTGGAGTGGCTGGTGTCCCTGTACAAC
AACAACTGAACGGCATCTGCCGACGAGATGGGCTGGGGAAAGACCATCCAGACCATCGCGCTCATCA
CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGGCCCTCCTCATCATCGCTCTCTCAAGCCTGCTCAA
CTGGGCCAGGTTGCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTCAACGCTTGGTCAAGGATCCCCAGCAGCA
AGACGGGCTTGTCCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTCAACGCTTGGTCAAGGATCCCCAGCAGCA
TCAAAGACAAGCACATCCTGCCAAGATCGTTGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGTCACCGCATGAA
GAACCACCACTGCAAGCTGACCGAGGTGCTAACACGCACTATGTTGGCACCCGCCCTGCTGCTGACG
GGCACACCGCTGCAAGAACAGTCCCGAGCTGGCGCTGCTCAACTTCTGCTGCCACCATTTCA
AGAGCTGAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGACCCCTGCCATGACCCCCGAAAGGTGGACTGAA
TGAGGAGGAACCACTCTCATCATCCGGCTCTCCACAAAGTGTGCGGCCCTTCTGCTCCAGACTC
AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCCCAAAAGGTGGAGTACGTCATCAAGTGCACATGCTGCGCTG
AGCGAGTGTCTACCGCCACATGCAAGGCCAGGGCTGCTGACTGATGGCTCCAGAAGGACAAGAA
GGCAAGGGGGCCAAGACCCGATGAACACCATCATGCAAGCTGCCAGAAGATCTGCAACCCCCCTAC
ATGTTCCAGCACATCGAGGAGCTTCCAGCAGCAGGACTTGGGTTCACTGGCGCATTGCTAACGGCTGG
ACCTGTACCGAGGCCCTGGTAAATTGAGCTTCTGATAGAATCTCCCAAACCTCCGAGCAACCAACCA
CAAAGTGTGCTGTTCTGCCAATGACCTCCCTCATGACCATCATGGAAGGATTACTTGTGCTATCGCGG
TTAAATACCTCAGGCTTGATGAAACCACGAAGGCCAGGGCTGGGGCATGCTGCTGAAACCTTCAACG
AGCCCGCTCTGAGTACTTCATCTCCCTGCTCAGCACCCGGCTGGGGGCTGGGCTGCAACCTCAGTC
GGCAGACACTGTGATCATTGACAGGCACTGGAATCCTCACAGGACCTGCAAGCGCAGGAGGAGCC
CACCGCATGGGAGCAGAACAGGAGGTGCGTGTGCCCTGCAACCGTCAACAGCGTGGAGGAGAAGA
TCCTAGCTGCAAGCTAACAGTCAACGTTGGACAGAAGGTGATCCAGGCCAGTGGTACAGCAGGAGA
GTCCTCAGCCATGAGCGCGCCTTCTGCAAGGCCATCTGGAGCAGCAGGAGCAGGAGTGGAGGAG
GACGAGGTGCCAGCAGCACGAGACCGTCAACAGATGATGCCGGCAGCAGGAGGAGTGGAGTGTG
TGCATGGACCTGGACCGCAGGCCAGGGAGGCCAACCCAAAGCGGAAGGCCGCGCTCATGGAGGA
GGACGAGCTCCCTCGTGGATCATCAAGGACGACGCCGGAGGTGGAGCGGCTGACCTGTGAGGAGGAG
GAGAAGATGTTCGGGCTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAAGC
AGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGAGGTGGAGAAGAAATCATC
ACCGAAGCGCAAGCGAGACAGCGACGCCGGCTCTCCACCCGACCCAGCACCGCAGCCGCGACAAG
GACGACGAGCAAGAACAGAGAACAGGCCGGGCGGCGGCCGCTGCCAGAAGAAACTCTCCCTAACCC
ACCTCACCAAGAAGATGAAGAAGATTGCGTGTGATGCCGATCAAGTACAAGGACAGCAGCAGTGG
GAGCAGTC

GCTCAGCGAGGTCTCATCCAGCTGCCCTCGGAAAGGAGCTGCCGAGTACTACGAGCTCATCCGCAAG
 CCCGTGGACTTCAGAAGATAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGACCTAGAGA
 AGGACGTATGCTCCTGTGCCAGAACGCACAGACCTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCTATGAAGACTC
 CATCGTCTTGCAGTCGGTCTTCACCAGCGTGCAGGAGAAAATCGAGAAGGAGGATGACAGTGAAGGCAG
 GAGAGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCGAATCTCGGTCCGTCAAAGTGAAGA
 TCAAGCTGGCCGAGAGGAGAACAGGCACAGGACCGGCTGAAGGGCCGGCCGGCGAGCCGAGGGTC
 CCGAGCCAAGCCGGTCTGAGTGACGATGACAGTGAGGAGGAACAAGAGGAGGACCGCTCAGGAAGTGGC
 AGCGAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTGACCCCGAGGCCCTCGTCCAGAGCTGAGATGGCAT
 AGGCCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTCAGACTTGGAGTAAACTGTATAAACAAAAGAA
 TCTTCCATATTATACAGCAGAGAAGCTGTAGGACTGTTGTGACTGGCCCTGTCTGGCATCAGTAGCA
 TCTGTAACAGCATTAACTGTCTAAAGAGAGAGAGAGAATTCCAATTGGGAACACACGATACCTGT
 TTTTCTTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGCAAGTGGAGTCAGTGTAGTTAAGTGTGGATGCAT
 GTGCGTCACCGTCCACTCCTCTACTGTATTTATTGGACAGGTCAAGACTGCCGGGGCCGGAGGG
 TATGTCAGTGTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAACCAACAACAGCACAGCCAAAAAA

**人类 SWI/SNF 相关、基质相关、肌动蛋白依赖的染色质调节因子、亚族 a、成员 4
 (SMARCA4)、转录物变体 7 的 mRNA 序列 (基因库登记号 NM_001128848.1)**

ATGTCCACTCCAGACCCACCCCTGGCGGAACCTCTCGGCCAGGTCTTCCCCGGGCCCTGGCCCTTCCC
 CTGGAGCCATGCTGGCCCTAGCCCGGGTCCCTGCCGGCTCCGCCACAGCATGATGGGGCCAGGCC
 AGGGCCGCCCTCAGCAGGACACCCATCCCCACCCAGGGGCTGGAGGGTACCCCTCAGGACAACATGCAC
 CAGATGCACAAGCCATGGAGTCCATGCATGAGAAGGGCATGTCGGACGACCCCGCCTACAACCCAGATGA
 AAGGAATGGGGATGCGGTCAAGGGGCCATGCTGGGATGGGGCCCCCGCCAGCCCCATGGACCAGCACTC
 CCAAGGTTACCCCTCGCCCCCTGGGTGGCTCTGAGCATGCCTCTAGTCCAGTCCAGCAGTGGCCGTCT
 TCGGGGCCAGATGTTCCGGGCCAGGAGGTGCCCCGCTGGATGGTGTGACTGCCAGGGCCTGGGGC
 AGCAGAACCGGGGCCAACCCATTAAACAGAACAGCTGCACCAGCTCAGAGCTCAGATCATGGCTA
 CAAGATGCTGGCCAGGGGCCAGCCCTCCCCGACCACCTGCAGATGGCGGTGAGGGCAAGCGGGCAGT
 CCCGGGATGCAGCAGATGCCAACGCTACCTCACCCCTCGGTGTCCGCAACAGGACCCGGCCCTGGCC
 CTGGCCCTGGCCCCGGGCCGGTCCCGGCCGACCTCAAATTACAGCAGGCCCTATGGTATGGGAGG
 GCCCAACATGCCTCCCCCAGGACCCCTGGCGTGCCTGGGGATGCCAGGCCAGGCCCTGGAGGGCCT
 CCCAACGCTGGCTGAAGGACCCATGGCGAATGCTGCTGCCCTCAGGACCCCTCAGAAGCTGATT
 CCCCGCAGCCAACGGCCGCCCTCCCCCGGCCCTGGCGTCCCACCCGCCCTGCCGTGATGCC
 ACCGCAGACCCAGTCCCCGGCAGCCGGCCAGCCCGCCTGGTGCCTGCACCGAGCAGAGC
 CGCATCACCCCCATCCAGAACGCCGGGCTCGACCCCTGTGGAGATCTGCAGGAGCGCAGTACAGC
 TGCAGGCTCGCATCGCACACCGAATTCAAGGAACTTCAAGGAACTTCCAGAGGCAGCTGCGCCAGGAGGT
 AACCAAAGCGACCATTGAGCTCAAGGCCCTCAGGCTGCTGAACCTCCAGAGGCAGCTGCGCCAGGAGGT
 GTGGTGTGCATGCGGAGGGACACAGCGCTGGAGACAGCCCTCAATGCTAAGGCCTACAAGCGCAGCAAGC
 GCCAGTCCCTGCGCGAGGCCCGCATCACTGAGAACGAGCTGGAGAACAGCAGAACGAGATCGAGCAGGAGC
 GCGCCGGCAGAACGACCAGGAATACCTCAATAGCATTCTCCAGCATGCCAAGGATTCAAGGAATATCAC
 AGATCCGTACAGGAAAATCCAGAACGCTGACCAAGGCAGTGGCACGTACCATGCCAACACGGAGCGGG
 AGCAGAACGAGAACGAGCGGATCGAGAACGGAGCGCATGCGAGGCTCATGGCTGAAGATGAGGAGGG
 GTACCGCAAGCTCATCGACCAGAACGAGAACGGACAAGGCCCTGGCCTACCTCTGAGCAGAACGAGGAGTAC
 GTGGCTAACCTCACGGAGCTGGTGCAGCACAAGGCTGCCAGGTGCAAGGAGAAAAAGAAGAAAA
 AGAAAAAGAAGGAGAAAATGAGAACGAGAACGGACAAGGCCCTGGCAGGTGATCCACGGTGGAGAGTGG
 CGAGACCAGCCAGATGAGCGACCTCCCGGTGAAGGTGATCCACGGTGGAGAGTGGAGATCCTCACAGGC
 ACAGATGCCCTAACAGCCGGCAGCTGGAGGGCTGGCTCGAGATGAACCCGGGTATGAAGTAGCTCCGA
 GGTCTGATAGTGAAGAAAAGTGGCTCAGAACAGAACGGAGGAGGAGGAGGAGAACGAGCCAGGCAGC
 ACAGCCTCCACCCCTGCCGTGGAGGAGAACGAGAACGGCTGGCTACATCCAGACAGCGATGACGTCTGAG
 GTGGACGCCGGCACATCATTGAGAACGAGAACGGCTGGCTGAGTGAATATGGCGTGTCCAGGCC
 TTGCACGTGGCCTGCAGTCCTACTATGCCGTGGCCATGCTGTCAGTGAGAGAGTGGACAAGCAGTCAGC
 GCTTATGGCAATGGTCTCAAACAGTACAGATCAAAGGTTGGAGTGGCTGGTGTCCCTGTACAAC
 AACAAACCTGAACGGCATCCTGGCCAGCAGAACGGATGGGCCCTGGGAAGACCATCCAGACCATCGCCTCATCA
 CGTACCTCATGGAGCACAAACGCATCAATGGCCCTTCCTCATCATCGTGCCTCTCTCAACGCTGTCAA
 CTGGCGTACGAGTTGACAAGTGGCCCTCCGTGGTGAAGGTGTTACAAGGGATCCCCAGCAGCA
 AGACGGGCTTGTCCCCAGCTCCGGAGTGGGAAGTTCAACGCTTGTGACGACGTACGAGTACATCA
 TCAAAGACAAGCACATCCTGCCAAGATCCGTTGGAAGTACATGATTGTGGACGAAGGTCACCGCATGAA
 GAACCACCACTGCAAGCTGACGAGGTGCTCAACACGCAGTATGTGGCACCCGCCGCTGCTGAGC
 GGCACACCGCTGAGAACAGCTCCCGAGCTGGCCTGCTCAACTTCTGCTGCCACCACATTTCA
 AGAGCTGCAAGCACCTCGAGCAGTGGTTAACGCACCCATTGCCATGACCGGGAAAAGGTGGACCTGAA

TGAGGAGGAAACCATTCTCATCCGGCTCTCCACAAAGTGTGCGGCCCTTCTGCTCCGACGACTC
 AAGAAGGAAGTCGAGGCCAGTTGCCGAAAAGGTGGAGTACGTACATCAAGTGCACATGTCTGCGCTGC
 AGCGAGTGCCTACGCCACATGCAGGCCAGGGCGTGTGACTGATGGCTCCGAGAAGGACAAGAA
 GGGCAAGGGCGCACCAGACCCCTGATGAAACACCATCATGCAGCTGCCAGAAGATCTGCAACCACCCCTAC
 ATGTTCCAGCACATCGAGGAGTCCTTCCGAGCACTGGGGTCACTGGGGCATTGTCCAAGGGCTGG
 ACCTGTACCGAGCCTCGGGTAAATTGAGCTTCTGATAGAATTCTTCCAAACTCCGAGCAACCAACCA
 CAAAGTGTGCTGTTCTGCAAATGACCTCCCTCATGACCACATGAAAGATTACTTGCATCGCG
 TTTAAATACCTCAGGCTTGATGAAACCAGAAGGCGGAGGACGGGATGCTGCTGAAACCTCAACG
 AGCCCGCTCTGAGTACTTCATCTTCTGTCAGCACCCGGCTGGGGCTGGCCTGAAACCTCAGTC
 GGCAGACACTGTGATCTTGTGACAGCGACTGGAATCCTCACCAAGGACCTGCAAGCGCAGGAGGCC
 CACCGCATCGGGCAGCAGAACGAGGTGCGTGTGCTCCGCTCTGCACCGTCAACAGCGTGGAGGAGA
 TCCTAGCTGAGCCAAGTACAAGCTAACGTGGACAGAACGGTGTGACCTGGCCGGATGTCGACCAAGAA
 GTCCTCCAGCCATGAGCGGCGCCTCCTGCAGGCCATCCTGGAGCACGAGGAGCAGGATGAGGAGGAA
 GACGAGGTGCCGACGAGACCGTCAACCAGATGATGCCGGCACGAGGAGGAGTTGATCTGTTCA
 TCGCATGGACCTGGACCGCAGGCGCAGGAGGCCAACCCCAAGCGGAAGCGCGCCTCATGGAGGA
 GGACGAGCTCCCCTGTGGATCATCAAGGAGCAGCGGAGGTGGAGCCTGACCTGTGAGGAGGAGGAG
 GAGAAGATGTCGGCCGTGGCTCCGCCACCGCAAGGAGGTGGACTACAGCGACTCACTGACGGAGAAC
 AGTGGCTCAAGGCCATCGAGGAGGGCACGCTGGAGGAGATCGAAGAGGGAGGTCGGCAGAACAAATCATC
 ACAGAACGCGAAGCGAGACAGCGACGCCCTCCACCCGACCACCGACCCGAGCCGAGAACAG
 GACGACGAGAGCAAGAACGAGAACAGCGGGCGGCCCTGCCAGAACACTCTCCCTAACCCACCC
 ACCTCACCAAGAACGATGAAAGAAGATTGTGGATGCCGTGATCAAGTACAAGGACAGCAGTGGACGT
 CAGCGAGGTCTTCATCCAGCTGCCCTCGGAAAGGAGCTGCCAGTACTACAGGCTCATCCGCAAGCCC
 GTGGACTTCAAGAACGATAAAGGAGCGCATTGCAACCACAAGTACCGCAGCCTCAACGACCTAGAGAAC
 ACGTGATGCTCCTGTGCCAGAACGACAGCTCAACCTGGAGGGCTCCCTGATCATGAAGACTCCAT
 CGCTTGCAGTCGGCTTCACCAGCGTGCAGAAAATCGAGAACGGAGGATGACAGTGAAGGCCAGGAG
 AGTGAGGAGGAGGAAGAGGGCGAGGAGGAAGGCTCCGAATCGAATCTCGGTCCGTCAAAGTGAAGATCA
 AGCTTGGCCCGAAGGAGAACGGCACAGGACCCGCTGAAGGGCGCCGGCGAGCCGAGGGTCCCG
 AGCCAAGCCGGTGTGAGTGAAGTGAAGTGGAGGAGAACAGAGGAGGACCGCTCAGGAAGTGGCAGC
 GAAGAAGACTGAGCCCCGACATTCCAGTCTGACCCCCGAGCCCCCTGTTCCAGAGCTGAGATGGCATAGG
 CCTTAGCAGTAACGGGTAGCAGCAGATGTAGTTCACTGGAGTAAACTGTATAAACAAAAGAACATCT
 TCCATATTTATACAGCAGAGAACGCTGTAGGACTGTTGACTGCCCTGTCCTGGCATCAGTAGCATCT
 GTAACAGCATTAACTGCTTAAAGAGAGAGAGAGAACATTCCAATTGGGAACACACGATACTGTTT
 TCTTTCCGTTGCTGGCAGTACTGTTGCGCCGCAGTTGGAGTCACTGTAGTTAAGTGTGGATGCATGTG
 CGTCACCCTGCACTCCCTACTGTATTTATTGGACAGGTCACTGCCGGGGCCCGAGGGTAT
 GTCACTGGATGTCAAACAGTAATAAATTAAACCAACAAACAAACGCACAGCCAAAAAA

人类转录激活因子 BRG1 同种型 A 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP_001122321.1)

MSTPDPLGGTPRPGPSPGPSPGAMLGPSPGPSPGSAHSMMPSPGPPSAGHPIPTQGPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMDDPRYNQMKGMGRSGHAGMPPSPMDQHSQGYPSPLGGSEHASSPVSPASGPS
 SGPMQSSGPAGPLDGAQALGQQNRGPTPNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPGPSPGVPPGMPQPPGGP
 PKWPPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQPTGRSPSPAPPAPVPAASPVMPQTQSPGQPAQPAPMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLLNFQRQLRQEV
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRRLMAEDEEGYRKLIIDQKKDKRLAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKVIHVESGKILT
 TDAPKAGQLEAWLEMNPYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPAQPPPTLPVEEKKKIPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYAVAHAVTERVDKQSQLMVNGVLKQYQIKGLEWLVS
 NNLNGLILADEMGLGKTIQTLITYLMEHKRINGPFLIIVPLSTLSNWAEFDKWAPS
 VVKVSYKGSPAA
 RRAFVPLQRLSGKFNVLLTTYEYI
 IKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHCKLTQVLNTHYVAPRLLL
 GTPLNQKLELWALLNLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEE
 TILIIIRRLHKVLRP
 FLLRRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSE
 KDKKGKGGTKTL
 MNTIMQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEH
 LGFTGGIVQQLDLYRAS
 GKFE
 LDRILPKL
 RATH
 NKV
 LLFC
 QM
 TSL
 MT
 IM
 EDY
 FAY
 RG
 FKYLRLD
 GTT
 KAEDRG
 MLL
 KTF
 NE
 PGSE
 Y
 F
 I
 F
 L
 L
 STR
 AG
 GL
 GLN
 LQ
 SAD
 TV
 I
 F
 D
 S
 D
 W
 N
 P
 H
 Q
 D
 L
 Q
 A
 Q
 D
 R
 A
 H
 R
 I
 G
 Q
 Q
 N
 E
 V
 R
 V
 L
 R
 L
 C
 T
 V
 N
 S
 V
 E
 E
 K
 I
 L
 A
 A
 K
 Y
 K
 L
 N
 V
 D
 Q
 K
 V
 I
 Q
 A
 G
 M
 F
 D
 Q
 K
 S
 S
 H
 E
 R
 R
 A
 F
 L
 Q
 A
 I
 L
 E
 H
 E
 E
 Q
 D
 E
 S
 R
 H
 C
 S
 T
 G
 S
 G
 S
 A
 F
 A
 H
 T
 A
 P
 P
 P
 A
 G
 V
 N
 P
 D
 L
 E
 E
 P
 P
 L
 K
 E
 E
 D
 V
 P
 D
 D
 E
 T
 V
 N
 Q
 M
 I
 A
 R
 H
 E
 E
 F
 D
 L
 F
 M
 R
 M
 D
 L
 R
 R
 R
 E
 E
 A
 R
 N
 P
 K
 R
 P
 R
 L
 M
 E
 E
 D
 E
 L
 P
 S
 W
 I
 I
 K
 D
 D
 A
 E
 V
 E
 R
 L
 T
 C
 E
 E
 E
 E
 K
 M
 F
 G
 R
 G
 S
 R
 H
 R
 K
 E
 V
 D
 Y
 S
 D
 S
 L
 T
 E
 K
 Q
 W
 L
 K
 K
 I
 T
 G
 K
 D
 I
 H
 D
 T
 A
 S
 S
 V
 A
 R
 G
 L
 Q
 F
 Q
 R
 G
 L
 Q
 F
 C
 T
 R
 A
 S
 K
 A
 I
 E
 E
 G
 T
 L
 E
 E
 I
 E
 E
 V
 R
 Q
 K
 S
 R
 K
 R
 D
 S
 A
 G
 S
 S
 T
 P
 T
 S
 T
 R
 S
 R
 D
 K
 D
 E
 S
 K

KQKKRGRPPAEEKLSPNPPNLTKKKKKIVDAVIKYKDSSSGRQLSEVFIFQLPSRKELPEYYELIRKPVDFK
KIKERIRNHKYRSILNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGSILYEDSIVLQSVFTSVRQKIEKEDDSEGEESEEE
EEGEEEGSESESRSVVKVIKLGRKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRAKPVVSSDDSEEEQEEEDRSGGSGSEED

人类转录激活因子 BRG1 同种型 B 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP 001122316.1)

MSTPDPLGGTPRPGSPGPSPGAMLGSPGPSPGSAHSMMGSPGPSSAGHPIPTQGPGGYPQDNMH
QMHPKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPSSPMDQHSQGYPSPLGGEHASSPVPASGSP
SGPQMSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRP
PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPPGPSPGVPPGMPGQPPGGP
PKPWPEGPMAAAAPTSTPQKLIIPPQPTGRSPAPPAPVPAASPVMPQTQSPGQPAQPAVMVPLHQKQS
RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLLNFQRQLRQE
VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNISLQHAKDFKEYH
RSVTGKIQKLTKAVALTYHANTEREQKKENERIEKERMRRLMAEDEEGYRKLDQKKDKRLAYLLQQTDEY
VANLTELVRQHKAQVAKEKKKKKKKAENAEQGQTPAIGPGEPLDETSQMSDLPVKVVIHESGKILTG
TDAPKAGQLEAWLEMNPYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQQPQAAQPPTLVVEEKKKIPDPDSDDVSE
VDARHIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLQYQIKGLEWLVSLYN
NNLNGILAEMGLGKTIQTTIALITYLMEHKRINGPFLIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSVVVKSYKGSPAA
RRAFPVQLRSGKFNVLLTTYEYIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNTHYVAPRRLLT
GTPLQNKLPELWALLNFLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIRRHKVLRPFLLRRL
KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDGGKGGTKTLMTIMQIRKICNHPY
MFQHIEESFSEHGLFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRLPKLRATNHKVLLFCQMTSLMTIMEDYFAYRG
FKYLRLDGTKAEDRGMLLKTFNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLSQADTVIIFDSDWNPHQDLQAQDRA
HRIGQQNEVRVLRLCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAILEHEEQDESR
HCSTGSGSASFAHTAPPAGVNPDLEEPPLKEEDEVDDETVNQMIARHEEEFDLFMRMDLDRRREEARN
PKRKPRLMEEDELPSWIICKDAEVERLTCEEEEKMFGRGRSRRKEVDYSDSLTEKQWLKAIIEGTLEEI
EEEVRQKKSSRKRKRDSDAGSSTPTTSTRSRDKDDESKKQKGRGRPPAEKLSPNPPNLTKMKKIVDAVI
KYKDSSSGRQLSEVFQLPSRKELPEYYELIRKPVDKKIKERIRNHKYRSNLDEKDVMLLCQNAQTFN
LEGSLIYEDSIVLQSVFTSRQKIEKEEDDSEGEEEEEESEGGSESESRSVVKVVKIKLGRKEAQDRLK
GGRRRPSRGSRAKPVVSDDSEEQEEEDRSGSGSEED

人类转录激活因子 BRG1 同种型 C 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP 001122317.1)

MSTPDPLGGTPRPGPSGPGPSGAMLGPSPGPSGSAHSMMGSPGPPSAGHPIPTQPGPGYPQDNMH
QMHPKPMESMHEKGMSSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPPPSPMQDHSQGYPSPLGGEHASSPVPASGSPS
SGPQMSGGAPLDGADPQALGQQNRGPTFNFQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRPMP
PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPPGSPGVPPGMPGQPPGGP
PKPWPEGPMAAAAPTSTPQKLIPQPTGRPSAPPAPVPPAASPVMPQQTQSPGQPAQPAQPMVPLHQKQS
RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLLNFQRQLRQEVE
VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRSQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNINSILQHAKDFKEYH
RSVTGKIQKLTAVATYHANTEREQKKENERIEKERMRLMAEDEEGYRKLDQKKDKRLAYLLQQTDEY
VANLTELVRQHKAQVAKEKKKKKKKAENAEQGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKVIHESGKILTGT
TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQQPQAAQPPTLVVEEKKKIPDPDSDDVSE
VDARHIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLKQYQIKGLEWLVSLYN
NNLNGIILADEMGLGKTIQTIALITYLMEHKRINGPFLIVPLSTLSNWAYEFDWKAPSVVKVSYKGSPAA
RRAFPVQLRSGKFNVLLTTYEIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHHCKLTQVLNTHYVAPRRLLLT
GTPLQNKLPELWALLNLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEEETILIIIRRLHKVLRPFLLRRL
KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDCKKGKGGTKLTMNTIMQLRKICNHPY
MFQHIEESFSEHLSLGGIVQGLDLYRASGKFELLDRILPKLRATNHKVLLFCQMTSLMTIMEDYFAYRG
FKYLRLDGTKAEDRGMLLKTNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIFDSDWNPHQDLQAQDRA
HRIGQQNEVRVRLRCTVNSVEEKILAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAILEHEEQDEEEE
DEVPDDETVNQMIARHEEEFDLFMRMDLDRREEARNPDKRKPRLMEEDELPSWIICKDAEVERTCEEEE
EKMFRGRSRRKEVDYSDSLTEKQWLKTLKAIEEGTLEEIEEEVRQKKSRSRKRKRDSDAGSSTPTTSTRS
RDKDDESKQKKRGRPPAEKLSNPPNLTKKMKKIVDAVIKYKDSSSGRLSEVFQLPSRKELPEYYEL
IRKPVDFFKIKERIRNHKYRSLNDLEKDVMLLCQNAQTFNLEGSLIYEDSIVLQSFTSRQKIEKEDDS
EGEESEEEEEGEEEGSESESRSVKVKIKLGRKEKAQDRLKGRRRPSRGSRAKPVVSDDDSEEEQEEDRS
GSGSEED

人类转录激活因子 BRG1 同种型 D 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP_001122318.1)

MSTPDPLGGTPRPGSPGPGSPGAMLGSPGSPGSAHSMGPSPGPPSAGHPIPTQGPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMPPSPMDQHSQGYPSPPLGGSEHASSPVASGPS
 SGPMQSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPPGSPGVPPGMPGQPPGGP
 PKWPPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQQPTGRPSAPPAPVPPAASPVMPQTQSPGQPAQPAPMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLLNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTКАVATYHANTEREQKKENERIEKERMRRLMAEDEEGYRKLIIDQKKDKRLAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPGEPLDETSQMSDLPVKVIHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPAQQPPTLPVEEKKKIPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAHAVTERVDKQSLMVNGVLQYQIKGLEWLVSYN
 NNNGILADEMGLGKTIQTLITYLMEHKRINGPFLIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSVVKVSYKGSPAA
 RRAFPVQLRSGKFNVLTTYEIIKDKHILAKIRWKMIVDEGHRMKHHCKLTQVLNTHYVAPRRLLLT
 GTPLQNKLPELWALLNPLLTIKFSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEETILIIIRRLHVKLRFLLRRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDGGKGGTTLMTIMQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRILPKLRTANHKVLLFCQMTSLMTIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTKAEDRGMLLTFNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADETVIIFDSDWNPHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAIHEEEQDEEE
 DEVPDDETQNQMIARHHEEEFDLFRMMDLDRREEARNPKRKPRIMEEDELPSEIWKDDAEVERLTCEEEE
 EKMFGRGRSRRKEVDYSDSLTEKQWLTLKAIEEGTLEEIEEVQKKSSRKRKRDSDAGSSTPTTSTRS
 RDKDDESKQKGRGRPPAEKLPSPNPPNLTKMKKIVDAVIKYKDSSGRQLSEVFQIQLPSRKEPEYYELI
 RKPVDFKKIKERIRNHKYRSLNDEKDVMILLCQNAQTFNLEGSЛИEDSIVLQSVFTSVRQKIEKEDDSE
 GESEEEEEEGSESESRSVVKVIKLGRKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRACKPVVSDDSEEEQEDRSGSG
 SGSEED

人类转录激活因子 BRG1 同种型 E 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP_001122319.1)

MSTPDPLGGTPRPGSPGPGSPGAMLGSPGSPGSAHSMGPSPGPPSAGHPIPTQGPGGYPQDNMH
 QMHKPMESMHEKGMSDDPRYNQMKGMGMRSGGHAGMPPSPMDQHSQGYPSPPLGGSEHASSPVASGPS
 SGPMQSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPPGSPGVPPGMPGQPPGGP
 PKWPPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQQPTGRPSAPPAPVPPAASPVMPQTQSPGQPAQPAPMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLLNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTКАVATYHANTEREQKKENERIEKERMRRLMAEDEEGYRKLIIDQKKDKRLAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAQVAKKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPGEPLDETSQMSDLPVKVIHVESGKILTG
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPAQQPPTLPVEEKKKIPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAHAVTERVDKQSLMVNGVLQYQIKGLEWLVSYN
 NNNGILADEMGLGKTIQTLITYLMEHKRINGPFLIVPLSTLSNWAYEFDKWAPSVVKVSYKGSPAA
 RRAFPVQLRSGKFNVLTTYEIIKDKHILAKIRWKMIVDEGHRMKHHCKLTQVLNTHYVAPRRLLLT
 GTPLQNKLPELWALLNPLLTIKFSCSTFEQWFNAPFAMTGEKVDLNEETILIIIRRLHVKLRFLLRRL
 KKEVEAQLPEKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDGGKGGTTLMTIMQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRILPKLRTANHKVLLFCQMTSLMTIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTKAEDRGMLLTFNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADETVIIFDSDWNPHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVRLCTVNSVEEKILAAAKYKLNVDQKVIQAGMFDQKSSSHERRAFLQAIHEEEQDEEE
 DEVPDDETQNQMIARHHEEEFDLFRMMDLDRREEARNPKRKPRIMEEDELPSEIWKDDAEVERLTCEEEE
 EKMFGRGRSRRKEVDYSDSLTEKQWLKAIEEGTLEEIEEVQKKSSRKRKRDSDAGSSTPTTSTRSRDK
 DDESKQKGRGRPPAEKLPSPNPPNLTKMKKIVDAVIKYKDSSGRQLSEVFQIQLPSRKEPEYYELIRK
 PVDFKKIKERIRNHKYRSLNDEKDVMILLCQNAQTFNLEGSЛИEDSIVLQSVFTSVRQKIEKEDDSEGE
 ESEEEEEEGSESESRSVVKVIKLGRKEKAQDRLKGGRRRPSRGSRACKPVVSDDSEEEQEDRSGSG
 SEED

人类转录激活因子 BRG1 同种型 F 的蛋白质序列 (基因库登记号 NP_001122320.1)

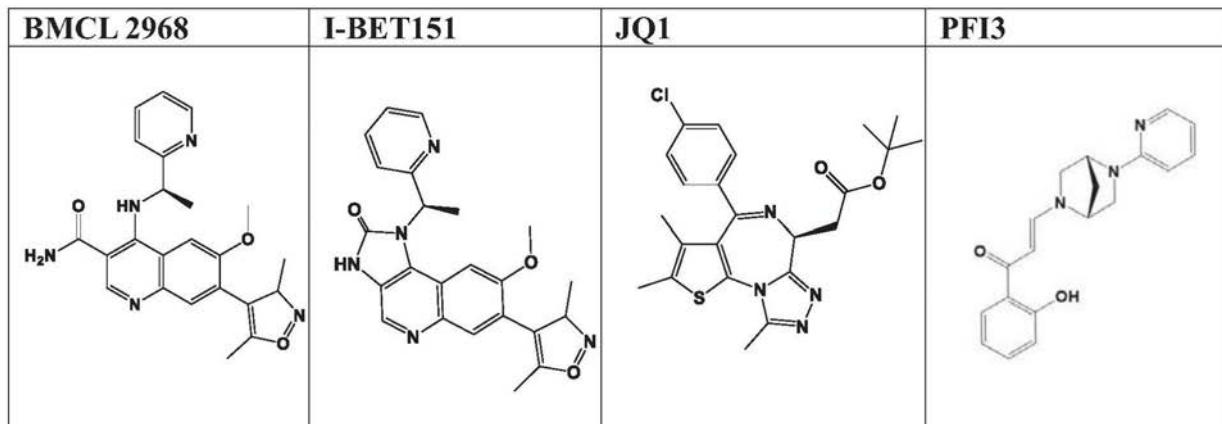
MSTPDPLGGTPRPGSPGPGSPGAMLGSPGSPGSAHSMGPSPGPPSAGHPIPTQGPGGYPQDNMH

QMHKPMESMHEKGMSDDPRYNQMKGMGRSGGHAGMGPSPMDQHSQGYPSPPLGGSEHASSPVPGPS
 SGPQMSSGPGGAPLDGADPQALGQQNRGPTPFNQNQLHQLRAQIMAYKMLARGQPLPDHLQMAVQGKRP
 PGMQQQMPTLPPPSVSATGPGPGPGPGPGPAPPNSRPHGMGGPNMPPGPGVPPGMPGQPPGGP
 PKPWPEGPMANAAAPTSTPQKLIPQPTGRSPAPPAPVPAASPVMPQTQSPGQPAQPAPMVPLHQKQS
 RITPIQKPRGLDPVEILQEREYRLQARIAHRIQELENLPGSLAGDLRTKATIELKALRLLNFQRQLRQE
 VVCMRRDTALETALNAKAYKRSKRQSLREARITEKLEKQQKIEQERKRRQKHQEYLNSILQHAKDFKEYH
 RSVTGKIQKLTКАVATYHANTEREQKKENERIEKERMRRLMAEDEEGYRKLIIDQKKDKRLAYLLQQTDEY
 VANLTELVRQHKAAQVAKKEKKKKKKKAENAEGQTPAIGPDGEPLDETSQMSDLPVKVIHVESGKILT
 TDAPKAGQLEAWLEMNPGYEVAPRSDSEESGSEEEEEEEQPAQQPPTLPVEEKKKIPDPDSDDVSE
 VDARHIIENAKQDVDEYGVSQLARGLQSYYAVAHAVTERVDKQSALMVNGVLQYQIKGLELWVSLYN
 NNLNGLADEMGLGKTIQTLITYLMEHKRINGPFLIVPLSTLSNWAEFDKWAPSVKVSYKGSPAA
 RRAFVPLRSQKFNVLTTYEIIKDKHILAKIRWKYMIVDEGHRMKNHCKLTQVLNTHYVAPRLLL
 GTPLNKLPPELWALLNPLLPTIFKSCSTFEQWFNAPFAMTGEVKVLDNEEETILIIIRRLHKVLRPFLLR
 KKEVEAQLPKVEYVIKCDMSALQRVLYRHMQAKGVLLTDGSEKDKKGKGGTKTLMNTIMQLRKICNHPY
 MFQHIEESFSEHLGFTGGIVQGLDLYRASGKFELLDRILPKLRA
 TNHKVLLFCQMTSLMTIMEDYFAYRG
 FKYLRLDGTKAEDRGMLLKT
 FNEPGSEYFIFLLSTRAGGLGLNLQSADTVIIF
 FSDWNPHQDLQAQDRA
 HRIGQQNEVRVLRLCTVNSVEEKILAAKYKLNDQKVIQAGMF
 DQKSSSHERRAFLQAILEHEEQDEEE
 DEV
 PDETVNQMIARHHEEF
 DLFMRMDLDRREEAR
 NPKRKPR
 LMEEDELPS
 WI
 IKDDAEVERLT
 CEEE
 EKMFGRGSRHR
 KEVDY
 SDSL
 TEKQWL
 KIA
 EEGT
 LEE
 EEE
 VR
 QK
 SS
 RKR
 RD
 SDAG
 SST
 PTT
 STR
 RD
 DDE
 SKK
 QK
 KGR
 RPA
 EKL
 SPN
 PNL
 T
 K
 MKK
 I
 D
 V
 A
 I
 K
 Y
 K
 D
 S
 S
 G
 R
 Q
 L
 S
 E
 V
 F
 I
 Q
 L
 P
 S
 R
 K
 E
 L
 P
 E
 Y
 Y
 E
 L
 I
 R
 K
 P
 VDF
 KK
 I
 K
 E
 R
 I
 R
 N
 H
 K
 Y
 R
 S
 L
 N
 D
 L
 E
 K
 D
 V
 M
 L
 C
 Q
 N
 A
 Q
 T
 F
 N
 L
 E
 G
 S
 L
 I
 Y
 E
 D
 S
 I
 V
 L
 Q
 S
 V
 F
 T
 S
 V
 R
 Q
 K
 I
 E
 K
 E
 D
 S
 E
 G
 E
 E
 E
 E
 G
 S
 E
 S
 R
 S
 V
 K
 V
 K
 I
 K
 L
 G
 R
 K
 E
 A
 Q
 D
 R
 L
 K
 G
 R
 R
 P
 G
 S
 R
 A
 K
 P
 V
 V
 S
 D
 D
 D
 S
 E
 E
 Q
 E
 E
 D
 R
 S
 G
 G
 S
 E
 E
 D

SMARCA2拮抗剂

[0118] SMARCA2拮抗剂是本领域已知的，并包括例如下表2中所示的化合物：

表2:SMARCA2抑制剂



[0119] 基于本披露内容，另外的SMARCA2抑制剂是本领域熟知的或对于本领域普通技术人员而言将是显而易见的。本披露内容在此方面不受限制。

[0120] 在本披露内容的某些方面，SMARCA2的拮抗剂或抑制剂当其抑制SMARCA2活性比抑制SMARCA4活性更有效时，“选择性地抑制”或“选择性地拮抗”细胞的SMARCA2活性。例如，在一些实施例中，该选择性抑制剂或拮抗剂对SMARCA2的IC50比对SMARCA4的IC50低至少40%。在一些实施例中，该选择性抑制剂或拮抗剂对SMARCA2的IC50比对SMARCA4的IC50低至少50%。在一些实施例中，该选择性抑制剂或拮抗剂对SMARCA2的IC50比对SMARCA4的IC50低至少60%。在一些实施例中，该选择性抑制剂或拮抗剂对SMARCA2的IC50比对SMARCA4的IC50低至少70%。在一些实施例中，该选择性抑制剂或拮抗剂对SMARCA2的IC50比对SMARCA4的IC50低至少80%。在一些实施例中，该选择性抑制剂或拮抗剂对SMARCA2的IC50比对SMARCA4的IC50低至少90%。在一些实施例中，SMARCA2的选择性拮抗剂或抑制剂

对SMARCA4基本上没有抑制作用。

[0121] 在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少2倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少5倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少10倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少20倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少50倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少100倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少1000倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少10000倍。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2活性,比抑制SMARCA4活性有效至少100000倍。

[0122] 在一些实施例中,SMARCA4的表达或功能降低或者功能丧失赋予所述细胞对SMARCA2抑制的敏感性。

[0123] 在本披露内容的某些方面,该抑制剂或拮抗剂靶向SMARCA2的解旋酶结构域。在一些实施例中,该抑制剂或拮抗剂靶向SMARCA2的ATP结构域。在一些实施例中,该抑制剂或拮抗剂不靶向SMARCA2的溴结构域。在一些实施例中,该抑制剂或拮抗剂靶向SMARCA2的溴结构域。

[0124] 在一些方面,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少10%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少20%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少30%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少40%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少50%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少60%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少70%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少80%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少90%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少95%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性的至少98%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2解旋酶活性并消除SMARCA2活性。

[0125] 在一些方面,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少10%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少20%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少30%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至

少40%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少50%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少60%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少70%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少80%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少90%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少95%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少98%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性的至少99%。在一些实施例中,SMARCA2拮抗剂(例如,SMARCA2抑制剂)抑制SMARCA2ATP酶活性并消除SMARCA2活性。

[0126] 在本披露内容的某些方面,SMARCA2拮抗剂或抑制剂抑制SMARCA2活性。SMARCA2活性的抑制可以使用任何适合的方法来检测。该抑制可以被测量,例如,依据SMARCA2的活性比率或者依照SMARCA2活性的产物来测量。

[0127] 相比合适的对照该抑制是一种可测量的抑制。在一些实施例中,相比合适的对照,抑制是至少10%的抑制。即,使用抑制剂时酶活性的比率或产物的量是少于或等于不使用抑制剂时产生的相应的比率和量的90%。在一些实施例中,相比合适的对照,抑制是至少20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%或95%的抑制。在一些实施例中,相比合适的对照,抑制是至少99%的抑制。即,使用抑制剂时酶活性的比率或产物的量是少于或等于不使用抑制剂时产生的相应的比率和量的1%。

药物制剂

[0128] 本披露内容还提供了药物组合物,这些药物组合物包含本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐以及本文披露的一种或多种其他治疗剂,并且混合药学上合适剂量的载体或赋形剂来治疗或预防的如本文所述的疾病或病症。本披露内容的药物组合物也可以与其他治疗剂或治疗方法同时地、顺序地、或交替地组合给予。

[0129] 本披露内容的组合物的混合物也可以作为简单的混合物或以合适的配制的药物组合物向患者给予。例如,本披露内容的一些方面涉及一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效剂量的本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、对映体或立体异构体;一种或多种其他治疗剂,和药学上可接受的稀释剂或载体。

[0130] “药物组合物”是呈适于向受试者给予的形式的含有本披露内容的化合物的配制品。本文所述的本披露内容的化合物和一种或多种其他治疗剂各自可以单独地配制或以活性成分的任何组合配制在多种药物组合物中。相应地,可以基于每种药物组合物的剂型选择合适的一种或多种给予途径。可替代地,本文所述的本披露内容的化合物和一种或多种其他治疗剂可以配制成为一种药物组合物。

[0131] 在一些实施例中,该药物组合物呈整块或呈单位剂型。该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、溶剂化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。本领域技术人员应认识到,有时有必要依据患者的年龄和病症对剂量进行常规改变。剂量还将取决于给予途径。考虑了多种途径,包括口服、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内容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。在一些实施例中,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。

[0132] 如本文所用,短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内适于与人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、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0133] “药学上可接受的赋形剂”意指在制备药物组合物中有用的赋形剂,该赋形剂通常是安全的、无毒性的并且不是生物学上或其他方面不期望的,并且包括对于兽医用途以及人类药学用途可接受的赋形剂。如本说明书和权利要求书中使用的,“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种此类赋形剂。

[0134] 本披露内容的药物组合物被配制成与其预期的给予途径相容。给予途径的实例包括例如肠胃外、静脉内、皮内、皮下、口服(例如,吸入)、经皮(局部)和经粘膜给予。用于肠胃外、皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可以包含以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、固定油、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,以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。

[0135] 本披露内容的组合物可以许多目前用于化学治疗的熟知的方法向受试者给予。例如,用于治疗癌症,本披露内容的化合物可以直接注射进肿瘤,注射进血流或体腔或口服或使用贴剂施用穿过皮肤。选择的剂量应该足以构成有效治疗,但不会高到引起不可接受的副作用。疾病病症的状况(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密切监测。

[0136] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指用于治疗、改善或预防所鉴定疾病或病症或者展现出可检测的治疗或抑制作用的治疗剂的量。该作用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将取决于受试者的体重、身材和健康状况;病症的性质和程度;以及选择用于给予的治疗剂或治疗剂的组合。针对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。在一些方面,待治疗的疾病或病症是癌症。在一些方面,待治疗的疾病或病症是细胞增殖性障碍。

[0137] 在某些实施例中,相比单独使用各个药剂的单药治疗,当组合使用各个药剂时各个药剂的治疗有效量会更低。这种更低的治疗有效量能负担的治疗方案的毒性更低。

[0138] 对于任何化合物,治疗有效量最初可以在细胞培养测定(例如,肿瘤细胞的细胞培养测定)中或者在动物模型(通常是大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估算。该动物模型还可以用于确定给予的适当浓度范围和途径。然后此类信息可以用于确定用于在人中给予的有用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可以通过标准制药程序在细胞培养物或实验动物中来确定,例如ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%的群体致死的剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表达为比率LD₅₀/ED₅₀。展现大的治疗指数的药物组合物是优选的。剂量可以在此范围内变化,取决于所采用的剂型、患者的敏感性和给予途径。

[0139] 调整剂量和给予以提供一种或多种活性药剂的足够水平或维持希望的效果。可以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、体重和性别,饮食,给予时间和频率,一种或多种药物组合,反应灵敏度,以及对疗法的耐受/响应。长效药物组合物可以每3至4天、每周、或每两周一次给予,取决于特定配制品的半衰期和清除率。

[0140] 含有本披露内容活性化合物的药物组合物可以通常已知的方式制备,例如借助常规混合、溶解、制粒、制糖衣、磨粉、乳化、胶囊化、包埋或冻干工艺的方式。药物组合物可以常规方式使用一种或多种药学上可接受的载体(包括赋形剂和/或助剂)来配制,这些载体促进将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。当然,适当的配制品取决于所选的给予途径。

[0141] 适于可注射用途的药物组合物包含无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内给予,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(巴斯夫公司(BASF),帕西帕尼,新泽西州)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应该在存在可易注射性的程度上是流动的。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。该载体可以是含有例如以下物质的溶剂或分散介质:水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物。恰当的流动性可以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各种抗细菌剂和抗真菌剂(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,将优选的是将等渗剂(例如糖、多元醇(如甘露醇和山梨醇)和氯化钠)包含在组合物中。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[0142] 无菌可注射溶液可以通过将所需量的活性化合物根据需要与以上列举的成分中的一种或其组合一起掺入适当溶剂中,随后过滤灭菌来制备。通常,通过将活性化合物掺入无菌载体中来制备分散液,该无菌载体含有基础分散介质和来自以上列举的那些的其他所需成分。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。

[0143] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以封装在明胶胶囊中或压成片剂。出于口服治疗性给予的目的,可以将活性化合物随赋形剂一起掺入并且以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。口服组合物也可以使用用作漱口水的流体载体制备,其中将流体载体中的化合物口服施用和漱口(swished)并且吐出或咽下。可以包含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、胶囊剂、锭剂等可以含有任何以下成分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,诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,诸如硬脂酸镁或Sterotes;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。

[0144] 对于通过吸入给予,这些化合物从加压容器或分配器(其含有合适的推进剂,例如气体(诸如二氧化碳))或喷雾器以气溶胶喷雾形式递送。

[0145] 全身给予也可以通过经粘膜或经皮的方式。对于经粘膜或经皮肤给予,在配制品

中使用适合于待渗透的障碍的渗透剂。此类渗透剂是本领域通常已知的，并且对于经粘膜给予，包括例如洗涤剂、胆汁盐、和夫西地酸衍生物。经粘膜给予可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮给予，将活性化合物配制成软膏剂、油膏剂、凝胶剂或乳膏剂，如本领域通常已知的。

[0146] 将活性化合物与将保护该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将对本领域技术人员而言应是显而易见的。所述材料也可以从阿尔扎公司 (Alza Corporation) 和新星制药有限公司 (Nova Pharmaceuticals, Inc.) 商购获得。脂质体悬浮液 (包括以抗病毒抗原的单克隆抗体靶向受感染细胞的脂质体) 也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备，例如，如在美国专利号4,522,811中所描述的。

[0147] 特别有利的是以单位剂型配制口服或肠胃外组合物以便于给予和剂量统一。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；每单位含有经计算以产生希望的治疗效果的预定量的活性化合物，与所需药物载体的结合。本披露内容的单位剂型的规格由活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果决定并且直接取决于它们。

[0148] 在治疗应用中，本文所述的SMARCA2拮抗剂 (例如抑制剂)、本文所述的其他治疗剂、包含本披露内容的化合物和一种或多种其他治疗剂的组合物、或在按照本披露内容使用的药物组合物的剂量变化，在影响所选剂量的其他因素中，取决于药剂、接受的患者的年龄、体重和临床状况，以及给予治疗的临床医师或执业医师的经验和判断。通常，剂量应该足以导致肿瘤的生长减慢、并且优选消退，并且还优选地使癌症完全消退。剂量的范围可以是从每天约0.01mg/kg至每天约5000mg/kg。在一些方面，剂量的范围可以是从每天约1mg/kg至每天约1000mg/kg。在一些方面，剂量的范围将为约0.1mg/天至约50g/天；约0.1mg/天至约25g/天；约0.1mg/天至约10g/天；约0.1mg至约3g/天；或约0.1mg至约1g/天，呈单一、分开或连续剂量 (该剂量可以针对患者的以kg计体重、以m²计体表面积、和以岁计年龄来调整)。药剂的有效量是这样的量，该量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善。例如，患者肿瘤的消退可以参考肿瘤的直径来测量。肿瘤直径的减小指示消退。肿瘤在停止治疗后无法重新出现也指示消退。如本文所用，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希望的生物效应的量。

[0149] 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。

[0150] 本披露内容的组合物能够进一步形成盐。本披露内容的组合物每个分子能够形成多于一个 (例如单-、二-、三-) 盐。所有这些形式也被考虑在要求保护的发明的范围内。

[0151] 如本文所用，“药学上可接受的盐”是指本披露内容的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制造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 (诸如胺) 的矿物盐或有机酸盐、酸性残基 (诸如羧酸) 的碱盐或有机盐等。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。

[0152] 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。本披露内容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-甲基葡萄糖胺等)配位。

[0153] 应当理解的是，所有引用的药学上可接受的盐包括相同盐的溶剂加成形式(溶剂化物)。

[0154] 本披露内容的组合物还可被制备为酯，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。而且，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。

[0155] 组合物或药学上可接受的盐或其溶剂化物的给予方式有口服、经鼻、经皮、经肺、吸入、经颊、舌下、腹腔内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外。在一些实施例中，该化合物是口服给予的。本领域技术人员应认识到某些给予途径的优点。

[0156] 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、性别和医学病症；待治疗病症的严重性；给予途径；患者的肾功能和肝功能；以及所采用的具体化合物或其盐。普通技术的医师或兽医可以容易地确定并且开出所需药物的有效量以预防、对抗病症、或阻止病症的进展。

[0157] 用于本披露内容的化合物的配制和给予的技术可见于Remington.: the Science and Practice of Pharmacy[雷明顿：药学科学与实践]，第19版，Mack Publishing Co.[麦克出版公司]，伊斯顿，宾夕法尼亚州(1995)。在一些实施例中，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。合适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。这些化合物将以足以提供在本文所述的范围内的希望剂量的量存在于此类药物组合物中。

[0158] 除非另外指明，否则本文所用的所有百分比和比率都是按重量计。根据不同实例，本披露内容的其他特征和优点是显而易见的。所提供的实例说明了在实施本披露内容中有用的不同组分和方法。这些实例并不限制要求保护的发明。基于本披露内容，技术人员可以识别并且采用可用于实施本披露的其他组分和方法。

[0159] 如本文所用，“有需要的受试者”是具有和与对照水平相比SMARCA4的活性或功能水平降低相关的障碍的受试者，或者具有相对于大的群体发展这样的障碍的风险增加的受试者。优选地，有需要的受试者患有癌症。“受试者”包括哺乳动物。该哺乳动物可以是(例如)任何哺乳动物，例如人类、灵长类、鸟类、小鼠、大鼠、家禽、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。优选地，该哺乳动物是人类。

[0160] 在一些实施例中,该对照水平是未患癌症的受试者或来自该受试者的细胞中SMARCA4表达的水平。在一些实施例中,该对照水平可以是属于特定群体的受试者或来自该受试者的细胞中SMARCA4表达的水平,其中该水平等于或约等于在所述群体中观察到的SMARCA4的表达或功能的平均水平。在一些实施例中,该对照水平可以是SMARCA4的表达或功能的水平,该水平等于或约等于大的群体中SMARCA4表达或功能的平均水平。

[0161] 本披露内容的受试者包括已经被诊断为癌症或癌前病症、具有癌症或癌前病症的症状、或具有发展癌症或癌前病症的风险的任何人类受试者。本披露内容的受试者包括表达突变体SMARCA4基因的任何人类受试者。例如,突变体SMARCA4包含一个或多个突变,其中该突变是本文所述或本领域已知的与SMARCA4的功能丧失有关的取代、点突变、无义突变、错义突变、缺失或插入或任何其他SMARCA4突变。

[0162] 有需要的受试者可以患有难治性或抗性癌症。“难治性或抗性癌症”意味着癌症对既定的治疗计划(line of treatment)不响应。该癌症可以在治疗开始时就有抗性,或在治疗期间变得有抗性。在一些实施例中,有需要的受试者的癌症在最近的疗法缓解后复发。在一些实施例中,有需要的受试者接受了所有已知用于癌症治疗的有效疗法但都失败了。在一些实施例中,有需要的受试者接受了至少一种先前疗法。在某些实施例中,前治疗是单药治疗。在某些实施例中,前治疗是组合疗法。

[0163] 在一些实施例中,有需要的受试者由于以前的治疗可能患有继发性癌症。“继发性癌症”是指由于或因为以前的致癌治疗(诸如化学疗法)发生的癌症。

[0164] 受试者还可能表现出SMARCA4的功能或表达降低,或者SMARCA4的功能丧失。

[0165] 在一些实施例中,该受试者是临床试验的参与者。在一些实施例中,受试者参与临床试验的标准是所述受试者或所述受试者的细胞中SMARCA4的活性或功能降低,或者SMARCA4的功能丧失。

[0166] 如本文所用,术语“响应性”是与术语“响应”、“敏感”、和“敏感性”可互换,并且它是指当给予本披露内容的组合物时受试者表现出治疗响应,例如,受试者的肿瘤细胞或肿瘤组织经受细胞凋亡和/或坏死,和/或显示降低的生长、分裂或增殖。该术语也指当给予本披露内容的组合物时,受试者相对于大的群体会或具有更高的概率表现治疗响应,例如,受试者的肿瘤细胞或肿瘤组织经受细胞凋亡和/或坏死和/或显示降低的生长、分裂或增殖。

[0167] 如本文所用,“样品”意思是源自受试者的任何生物样品,包括但不限于细胞、组织样品、体液(包括但不限于粘液、血液、血浆、血清、尿液、唾液、和精液)、肿瘤细胞、以及肿瘤组织。优选地,所述样品选自骨髓、外周血细胞、血液、血浆以及血清。样品可以由正在治疗或测试的受试者提供。可替代地,样品可以根据本领域的常规实践由医师获得。

[0168] 如本文所用,“正常细胞”是不能被分类为“细胞增殖性障碍”的一部分的细胞。一个正常细胞缺乏可导致不希望的病症或疾病发展的非常规生长或异常生长或两者。优选地,正常细胞具有正常功能的细胞周期检验点控制机制。

[0169] 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。

[0170] 如本文所用,“候选化合物”是指已经或将要在一个或多个体外或体内生物测试中测定,以确定该化合物是否可能在细胞、组织、系统、动物或人类中引起正在被研究人员或临床医师所寻求的期望的生物学或医学响应的本披露内容的化合物或其药学上可接受的

盐或溶剂化物。候选化合物是本披露内容的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物。该生物学或医学响应可以是癌症的治疗。该生物学或医学响应可以是细胞增殖性障碍的治疗或预防。体外或体内生物测定可以包括但不限于酶活性测定、电泳迁移率变动测定、报告基因测定、体外细胞活力测定、以及本文所述的测定。

[0171] 如本文所用，“治疗”（“treating”或“treat”）描述了出于防治疾病、病症或障碍的目的对患者的管理和护理，并包括给予本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以减轻疾病、病症或障碍的症状或并发症，或消除疾病、病症或障碍。

[0172] 本披露内容的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，还可以用于预防疾病、病症或障碍。如本文所用，“预防”（“preventing”或“prevent”）描述了减少或消除疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0173] 本文使用的“减轻”一词是指用来描述一个过程，其中障碍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。在一些实施例中，给予本披露内容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。

[0174] 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、肿瘤尺寸、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）。

[0175] 本披露内容的一些方面，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，减少癌性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。

[0176] 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。

[0177] 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。

癌症

[0178] “癌细胞”或“癌性细胞”是体现细胞增殖性障碍是癌症的细胞。任何可重复测量方式可以被用来识别癌细胞和癌前细胞。癌细胞或癌前细胞可通过组织样品(例如,活组织检查样品)的组织学分型或分级来鉴定。癌细胞或癌前细胞可以通过使用适当的分子标志物来鉴定。

[0179] 示例性癌症包括但不限于肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症、AIDS相关淋巴瘤、肛门癌、直肠肛管癌、肛管癌、阑尾癌、儿童小脑星形细胞瘤、儿童脑星形细胞瘤、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、泌尿膀胱癌、骨和关节恶性肿瘤、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤、脑癌、脑肿瘤、脑干胶质瘤、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑胶质瘤、乳腺癌、支气管腺癌/类癌、类癌肿瘤、胃肠道、神经系统癌、神经系统淋巴瘤、中枢神经系统癌、中枢神经系统淋巴瘤、宫颈癌、儿童癌症、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓增生性疾病、结肠癌、结直肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴性肿瘤、蕈样真菌病、Seziary综合征、子宫内膜癌、食管癌、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌(*gastric cancer*或*stomach cancer*)、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤(*GIST*)、生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞瘤、妊娠滋养细胞肿瘤胶质瘤、头颈癌、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、眼癌、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、卡波西肉瘤、肾脏癌(*kidney cancer*)、肾癌(*renal cancer*)、肾癌、喉癌、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、唇和口腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、AIDS相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症(*Waldenstram macroglobulinemia*)、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼)黑色素瘤、默克细胞癌(*merkel cell carcinoma*)、恶性间皮瘤、间皮瘤、转移性鳞状细胞颈癌、口腔癌(*mouth cancer*)、舌癌、多发性内分泌肿瘤综合征、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性疾病、慢性粒细胞性白血病、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增生性疾病、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔癌(*oral cancer*)、口腔癌(*oral cavity cancer*)、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低恶性瘤、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽喉癌、嗜铬细胞瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体肿瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾盂和输尿管、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、尤文氏肿瘤家族、卡波西肉瘤、软组织肉瘤、子宫癌、子宫肉瘤、皮肤癌(非黑色素瘤)、皮肤癌(黑色素瘤)、默克细胞皮肤癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(*stomach cancer*或*gastric cancer*)、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管等泌尿器官的移行细胞癌、妊娠滋养细胞肿瘤、尿道癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、宫体癌、阴道癌、外阴癌、和肾母细胞瘤。

[0180] “血液系统的细胞增殖性障碍”是涉及血液系统细胞的细胞增殖性障碍。血液系统的细胞增殖性障碍可以包括淋巴瘤、白血病、髓样肿瘤、肥大细胞肿瘤、脊髓发育不良、良性单克隆丙种球蛋白病、淋巴瘤样肉芽肿、淋巴瘤样丘疹病、真性红细胞增多症、慢性髓细胞性白血病、特发性髓样化生、以及特发性血小板增多症。血液系统的细胞增殖性障碍可以包括

血液系统细胞的增生、发育异常、和化生。优选地，本披露内容的组合物可用于治疗选自本披露内容的血液学癌症或本披露内容的血液细胞增殖性障碍组成的组的癌症。本披露内容的血液学癌症可以包括多发性骨髓瘤、淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、儿童期淋巴瘤、以及淋巴细胞和皮肤起源的淋巴瘤)、白血病(包括儿童期白血病、毛细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞白血病、慢性骨髓性白血病、以及肥大细胞白血病)、髓样肿瘤以及肥大细胞肿瘤。

[0181] “肺的细胞增殖性障碍”是涉及肺细胞的细胞增殖性障碍。肺的细胞增殖性障碍可以包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。肺的细胞增殖性障碍可以包括肺癌、肺的癌前期或癌前病症、肺的良性生长或病灶、和肺的恶性生长或病灶，以及身体除肺外的组织和器官中的转移病灶。优选地，本披露内容的组合物可用于治疗肺癌或肺的细胞增殖性障碍。肺癌可以包括所有形式的肺的癌症。肺癌可以包括恶性肺肿瘤、原位癌、典型类癌肿瘤，以及非典型类癌肿瘤。肺癌可以包括小细胞肺癌(“SCLC”)、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、大细胞癌、腺鳞状细胞癌、以及间皮瘤。肺癌可以包括“瘢痕癌”、细支气管肺泡癌、巨细胞癌、梭形细胞癌，以及大细胞神经内分泌癌。肺癌可以包括具有组织学和超微结构异质性的肺肿瘤(例如，混合细胞类型)。

[0182] 肺的细胞增殖性障碍可以包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。肺的细胞增殖性障碍可以包括肺癌、肺的癌前病症。肺的细胞增殖性障碍可以包括肺的增生、化生、和发育异常。肺的细胞增殖性障碍可以包括石棉诱导的增生、鳞状化生、和良性反应性间皮化生。肺的细胞增殖性障碍可以包括柱状上皮被复层鳞状上皮置换和粘膜发育异常。暴露于吸入性有害环境因素(诸如香烟烟雾和石棉)的个体可能会增发展肺的细胞增殖性障碍的风险。可使个体易于发展肺的细胞增殖性障碍的先前的肺部疾病可以包括慢性间质性肺病、坏死性肺病、硬皮病、类风湿病、结节病、间质性肺炎、肺结核、反复性肺炎、特发性肺纤维化、肉芽肿、石棉肺、纤维性肺泡炎、以及霍奇金病。

[0183] “结肠的细胞增殖性障碍”是涉及结肠细胞的细胞增殖性障碍。优选地，结肠的细胞增殖性障碍是结肠癌。优选地，本披露内容的组合物可用于治疗结肠癌或结肠的细胞增殖性障碍。结肠癌可以包括所有形式的结肠的癌症。结肠癌可以包括散发性和遗传性结肠癌。结肠癌可以包括恶性结肠肿瘤、原位癌、典型类癌肿瘤，以及非典型类癌肿瘤。结肠癌可以包括腺癌、鳞状细胞癌、和腺鳞状细胞癌。结肠癌可以与选自下组的遗传性综合征相关，该组由以下各项组成：遗传性非息肉性结肠直肠癌、家族性多发性腺癌、加德纳氏综合征、波伊茨-耶格综合征、Turcot综合征以及青少年息肉病。结肠癌可能起因于选自下组的遗传性综合征，该组由以下各项组成：遗传性非息肉性结肠直肠癌、家族性多发性腺癌、加德纳氏综合征、波伊茨-耶格综合征、Turcot综合征以及青少年息肉病。

[0184] 结肠的细胞增殖性障碍可以包括影响结肠细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。结肠的细胞增殖性障碍可以包括结肠癌、结肠的癌前病症、结肠的腺瘤性息肉以及结肠的异时性病灶。结肠的细胞增殖性障碍可以包括腺瘤。结肠的细胞增殖性障碍的特征可能在于结肠的增生、化生、和发育异常。可使个体易于发展结肠的细胞增殖性障碍的先前的结肠病可以包括先前的结肠癌。可使个体易于发展结肠的细胞增殖性障碍的当前疾病可以克罗恩病和溃疡性结肠炎。结肠的细胞增殖性障碍可能与选自p53、ras、FAP以及DCC组成的组的基因中的突变相关。由于在选自p53、ras、FAP以及DCC组成的组的基因中存在突变，因此个体

可能具有升高的发展结肠的细胞增殖性障碍的风险。

[0185] “胰腺的细胞增殖性障碍”是涉及胰腺细胞的细胞增殖性障碍。胰腺的细胞增殖性障碍可以包括影响胰腺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。胰腺的细胞增殖性障碍可以包括胰腺癌、胰腺的癌前期或癌前病症、胰腺增生、和胰腺的发育异常、胰腺的良性生长或病灶、和胰腺的恶性生长或病灶，以及身体除胰腺外的组织和器官中的转移病灶。胰腺癌包括所有形式的胰腺的癌症。胰腺癌可以包括导管腺癌、腺鳞癌、多形性巨细胞癌、粘液腺癌、破骨细胞样巨细胞癌、粘液性囊腺癌、腺泡癌、未分类大细胞癌、小细胞癌、胰母细胞瘤、乳头状肿瘤、粘液性囊腺瘤、乳头状囊性肿瘤、以及浆液性囊腺瘤。胰腺癌还可以包括具有组织学和超微结构异质性的胰腺肿瘤(例如,混合细胞类型)。

[0186] “前列腺的细胞增殖性障碍”是涉及前列腺细胞的细胞增殖性障碍。前列腺的细胞增殖性障碍可以包括影响前列腺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。前列腺的细胞增殖性障碍可以包括前列腺癌、前列腺的癌前期或癌前病症、前列腺的良性生长或病灶、前列腺的恶性生长或病灶，以及身体除前列腺外的组织和器官中的转移病灶。前列腺的细胞增殖性障碍可以包括前列腺的增生、化生、和发育异常。

[0187] “皮肤的细胞增殖性障碍”是涉及皮肤细胞的细胞增殖性障碍。皮肤的细胞增殖性障碍可以包括影响皮肤细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。皮肤的细胞增殖性障碍可以包括皮肤的癌前期或癌前病症、皮肤的良性生长或病灶、黑色素瘤、恶性黑色素瘤和皮肤的其他恶性生长或病灶，以及身体除皮肤外的组织和器官中的转移病灶。皮肤的细胞增殖性障碍可以包括皮肤的增生、化生、和发育异常。

[0188] “卵巢的细胞增殖性障碍”是涉及卵巢细胞的细胞增殖性障碍。卵巢的细胞增殖性障碍可以包括影响卵巢细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。卵巢的细胞增殖性障碍可以包括卵巢的癌前期或癌前病症、卵巢的良性生长或病灶、卵巢癌、卵巢的恶性生长或病灶，以及身体除卵巢外的组织和器官中的转移病灶。皮肤的细胞增殖性障碍可以包括卵巢细胞的增生、化生、和发育异常。

[0189] “乳腺的细胞增殖性障碍”是涉及乳腺细胞的细胞增殖性障碍。乳腺的细胞增殖性障碍可以包括影响乳腺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。乳腺的细胞增殖性障碍可以包括乳腺癌、乳腺的癌前期或癌前病症、乳腺的良性生长或病灶、和乳腺的恶性生长或病灶，以及身体除乳腺外的组织和器官中的转移病灶。乳腺的细胞增殖性障碍可以包括乳腺的增生、化生、和发育异常。

[0190] 乳腺的细胞增殖性障碍可以是乳腺的癌前病症。本披露内容的组合物可用于治疗乳腺的癌前病症。乳腺的癌前病症可以包括乳腺的不典型增生、原位导管癌(DCIS)、导管内癌、原位小叶癌(LCIS)、小叶瘤形成、以及乳腺的0阶段或0级生长或病灶(例如,0阶段或0级乳腺癌,或原位癌)。乳腺的癌前病症可以根据美国癌症联合委员会(AJCC)所接受的TNM分类方案来分阶段,其中原发性肿瘤(T)已被指定为T0或Tis阶段;并且其中局部淋巴结(N)已被指定为N0阶段;并且远程转移(M)已被指定为M0阶段。

[0191] 乳腺的细胞增殖性障碍可以是乳腺癌。优选地,本披露内容的组合物可用于治疗乳腺癌。乳腺癌包括所有形式的乳腺的癌症。乳腺癌可以包括原发性上皮乳腺癌。乳腺癌可以包括其中乳腺与其他肿瘤(诸如淋巴瘤、肉瘤或黑色素瘤)相关的癌症。乳腺癌可以包括乳癌、乳腺导管癌、乳腺小叶癌、乳腺未分化癌、乳腺叶状囊肉瘤、乳腺血管肉瘤,以及乳腺

原发性淋巴瘤。乳腺癌可以包括I、II、IIIA、IIIB、IIIC和IV阶段乳腺癌。乳腺导管癌可以包括浸润性癌、具有主要导管内成分的原位浸润性癌、炎性乳腺癌、以及具有选自下组的组织类型的乳腺导管癌,该组由以下各项组成:粉刺、粘液(胶体)、髓质、具有淋巴细胞浸润、乳头状、硬癌和管状的髓质。乳腺的小叶癌可以包括具有主要原位成分的浸润性小叶癌、浸润性小叶癌和浸透性小叶癌。乳腺癌可以包括佩吉特病、佩吉特病伴导管内癌、和佩吉特病伴浸润性导管癌。乳腺癌可以包括具有组织学和超微结构异质性的乳腺肿瘤(例如,混合细胞类型)。

[0192] 优选地,本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,可用于治疗乳腺癌。待治疗的乳腺癌可以包括家族性乳腺癌。待治疗的乳腺癌可以包括散发性乳腺癌。待治疗的乳腺癌可以在男性受试者中出现。待治疗的乳腺癌可以在女性受试者中出现。待治疗的乳腺癌可以在绝经前的女性受试者或绝经后的女性受试者中出现。待治疗的乳腺癌可以在等于或大于30岁的受试者或小于30岁的受试者中出现。待治疗的乳腺癌已经在等于或大于50岁的受试者或小于50岁的受试者中出现。待治疗的乳腺癌可以在等于或大于70岁的受试者或小于70岁的受试者中出现。

[0193] 待治疗的乳腺癌要可以被分型以识别BRCA1、BRCA2、或p53中的家族性或自发性突变。待治疗的乳腺癌可以被分型为具有HER2/neu基因扩增,如过度表达HER2/neu,或具有低、中等或高水平的HER2/neu表达。待治疗的乳腺癌可以针对选自下组的标记物被分型,该组由以下各项组成:雌激素受体(ER)、黄体酮受体(PR)、人类表皮生长因子受体-2、Ki-67、CA15-3、CA27-29、以及c-Met。待治疗的乳腺癌可以被分型为ER-未知、ER-富含或ER-贫乏。待治疗的乳腺癌可以被分型为ER-阴性或ER-阳性。可通过任何可再现的手段进行乳腺癌的ER分型。可按照Onkologie 27:175-179 (2004) 中所列出进行乳腺癌的ER分型。待治疗的乳腺癌可以被分型为PR-未知、PR-富含或PR-贫乏。待治疗的乳腺癌可以被分型为PR-阴性或PR-阳性。待治疗的乳腺癌可以被分型为受体阳性或受体阴性。待治疗的乳腺癌可以被分型为与CA 15-3或CA27-29或两者升高的血液水平相关。

[0194] 待治疗的乳腺癌可以包括乳腺的局部肿瘤。待治疗的乳腺癌可以包括与阴性前哨淋巴结(SLN)活组织检查相关的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可以包括与阳性前哨淋巴结(SLN)活组织检查相关的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可以包括与一个或多个阳性腋淋巴结相关的乳腺肿瘤,其中这些腋淋巴结已经通过任何适用的方法被分期。待治疗的乳腺癌可以包括已经被分型为具有淋巴结阴性状态(例如,淋巴结阴性)或淋巴结阳性状态(例如,淋巴结阳性)的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可以包括已经转移到体内其他位置的乳腺肿瘤。待治疗的乳腺癌可以被分类为已经转移到选自骨、肺、肝、或脑组成的组的位置。待治疗的乳腺癌可以根据选自下组的特征分类,该组由以下各项组成:转移性、局部性、区域性、局部区域性、局部晚期、远程、多中心、双侧、同侧、对侧、新诊断、复发、以及不能手术。

[0195] 本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可用于在相对于大的群体具有增加的发展乳腺癌风险的受试者中治疗或预防乳腺的细胞增殖性障碍,或者用于治疗或预防乳腺癌。相对于大的群体具有增加的发展乳腺癌风险的受试者是具有家族史或乳腺癌个人病史的女性受试者。相对于大的群体具有增加的发展乳腺癌风险的受试者是在BRCA1或BRCA2或两者中均具有种系或自发突变的女性受试者。相对于大的群体具有增加的发展乳腺癌风险的受试者是具有乳腺癌家族史以及在BRCA1或BRCA2或两者中的种系或自

发突变的女性受试者。相对于大的群体具有增加的发展乳腺癌风险的受试者是大于30岁、大于40岁、大于50岁、大于60岁、大于70岁、大于80岁、或大于90岁的女性。相对于大的群体具有增加的发展乳腺癌风险的受试者是具有乳腺的不典型增生、原位导管癌(DCIS)、导管内癌、原位小叶癌(LCIS)、小叶瘤形成、或乳腺的0阶段生长或病灶(例如,0阶段或0级乳腺癌、或原位癌)。

[0196] 待治疗的乳腺癌可以根据Scarff-Bloom-Richardson系统进行组织学分级,其中乳腺肿瘤已被指定为具有1、2、或3的有丝分裂计数得分;1、2、或3的核多态性得分;1、2、或3的小管形成得分;以及3与9之间的总Scarff-Bloom-Richardson得分。待治疗的乳腺癌可以根据关于乳腺癌治疗的国际共识小组被指定为选自1级、1-2级、2级、2-3级、或3级组成的组的肿瘤等级。

[0197] 待治疗的癌症可以根据美国癌症联合委员会(AJCC)TNM分类系统来分阶段,其中肿瘤(T)已被指定为TX、T1、T1mic、T1a、T1b、T1c、T2、T3、T4、T4a、T4b、T4c、或T4d阶段;并且其中局部淋巴结(N)已被指定为NX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b、或N3c阶段;并且其中远程转移(M)可以被指定为MX、M0、或M1阶段。待治疗的癌症可以根据美国癌症联合委员会(AJCC)分类来分阶段为I阶段、IIA阶段、IIB阶段、IIIA阶段、IIIB阶段、IIIC阶段、或IV阶段。待治疗的癌症可以根据AJCC分类被指定为GX级(例如,不能评估等级)、1级、2级、3级或4级。待治疗的癌症可以根据AJCC病理分类(pN)来分阶段为pNX、pN0、pN0(I-)、pN0(I+)、pN0(m0I-)、pN0(m0I+)、pN1、pN1(mi)、pN1a、pN1b、pN1c、pN2、pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b、或pN3c。

[0198] 待治疗的癌症可以包括已被确定为直径小于或等于约2厘米的肿瘤。待治疗的癌症可以包括已被确定为直径是从约2厘米至约5厘米的肿瘤。待治疗的癌症可以包括已被确定为直径大于或等于约3厘米的肿瘤。待治疗的癌症可以包括已被确定为直径大于5厘米的肿瘤。待治疗的癌症可以通过微观外观分类为高度分化、中度分化,低分化、或未分化。待治疗的癌症可以关于有丝分裂计数(例如,细胞分裂量)或核多态性(例如,细胞变化)通过微观外观分类。待治疗的癌症可以通过微观外观被分类为与坏死区域(例如,死亡或退化细胞的区域)相关。待治疗的癌症可以被分类为具有异常核型、染色体异常数目、或具有外观异常的一个或多个染色体。待治疗的癌症可以被分类为非整倍体、三倍体、四倍体、或具有改变的倍数性。待治疗的癌症可以被分类为具有染色体易位、或整个染色体的缺失或复制、或染色体的一部分的缺失、复制或扩增区域。

[0199] 在一些实施例中,待治疗的癌症是其中SWI/SNF复合物的成员(例如SMARCA4)突变或表现出功能丧失(例如酶活性降低)的癌症。例如,待治疗的癌症可以是SMARCA4突变的癌症。其中发生SMARCA4突变的癌症的非限制性实例包括卵巢高钙血症型小细胞癌(SCCOHT)、膀胱癌、胃癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、胶质母细胞瘤脑肿瘤(胶质瘤、GBM)、头颈癌、肾脏癌、子宫癌、宫颈癌和胰腺癌。

[0200] 待治疗的癌症可以通过DNA细胞计量术、流式细胞术或图像细胞仪来评估。待治疗的癌症可分型为具有10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%的在细胞分裂的合成阶段(如在细胞分裂的S期)的细胞。待治疗的癌症可以分型为具有低S期分数或高S期分数。

[0201] 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。

[0202] 治疗癌症可导致肿瘤体积的减小。优选地,在治疗后,肿瘤体积相对于治疗前的肿瘤尺寸减小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,减少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。

[0203] 治疗癌症可导致肿瘤数量的减少。优选地,在治疗后,肿瘤数量相对于治疗前的数量减少5%或更多;更优选地,肿瘤数量减少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,减少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。

[0204] 治疗癌症可以导致远离原发性肿瘤位点的其他组织或器官中的转移病灶的数量减少。优选地,在治疗后,转移病灶数量相对于治疗前的数量减少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,减少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。

[0205] 相对于仅接受载体的群体,治疗癌症可以导致接受治疗的受试者群体的平均存活时间延长。优选地,平均存活时间延长超过30天;更优选地,延长超过60天;更优选地,延长超过90天;并且最优选地,延长超过120天。群体的平均存活时间的延长可以通过任何可重复的方式来测量。群体的平均存活时间的延长可以例如通过使用活性化合物治疗开始后计算群体的平均存活长度来测量。群体的平均存活时间的延长可以例如通过使用活性化合物治疗第一轮完成后计算群体的平均存活长度来测量。

[0206] 相对于未治疗的群体,治疗癌症可以导致接受治疗的受试者群体的平均存活时间延长。优选地,平均存活时间延长超过30天;更优选地,延长超过60天;更优选地,延长超过90天;并且最优选地,延长超过120天。群体的平均存活时间的延长可以通过任何可重复的方式来测量。群体的平均存活时间的延长可以例如通过使用活性化合物治疗开始后计算群体的平均存活长度来测量。群体的平均存活时间的延长可以例如通过使用活性化合物治疗第一轮完成后计算群体的平均存活长度来测量。

[0207] 相比于接受单药治疗(使用的药物不是本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、类似物或衍生物)的群体,治疗癌症可以导致增加接受治疗的受试者群体的平均存活时间。优选地,平均存活时间延长超过30天;更优选地,延长超过60天;更优选地,延长超过90天;并且最优选地,延长超过120天。群体的平均存活时间的延长可以通过任何可重复的方式来测量。群体的平均存活时间的延长可以例如通过使用活性化合物治疗开始后计算群体的平均存活长度来测量。群体的平均存活时间的延长可以例如通过使用活性化合物治疗第一轮完成后计算群体的平均存活长度来测量。

[0208] 相对于仅接受载体的群体,治疗癌症可以导致接受治疗的受试者群体的死亡率降低。相对于未接受治疗的群体,治疗癌症可以导致接受治疗的受试者群体的死亡率降低。相

对于接受单药治疗(使用的药物不是本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、类似物或衍生物)的群体,治疗癌症可以导致接受治疗的受试者群体的死亡率降低。优选地,死亡率降低超过2%;更优选地,降低超过5%;更优选地,降低超过10%;并且最优选地,降低超过25%。接受治疗的受试者群体的死亡率的降低可以通过任何可重复的方式来测量。群体的死亡率的降低可以例如通过使用活性化合物治疗开始后计算每个单位时间内群体的疾病相关死亡的平均数量来测量。群体的死亡率的降低可以例如通过使用活性化合物治疗第一轮完成后计算每个单位时间内群体的疾病相关死亡的平均数量来测量。

[0209] 治疗癌症可导致肿瘤生长速率降低。优选地,在治疗后,肿瘤生长速率相对于治疗之前的数值降低至少5%;更优选地,肿瘤生长速率降低至少10%;更优选地,降低至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;甚至更优选地,减少至少50%;并且最优选地,减少至少75%。肿瘤生长速率可通过任何可重复测量方式来测量。肿瘤生长速率可以根据每个单位时间内肿瘤直径的变化来测量。

[0210] 治疗癌症可导致肿瘤再生长的降低。优选地,在治疗后,肿瘤再生长低于5%;更优选地,肿瘤再生长低于10%;更优选地,低于20%;更优选地,低于30%;更优选地,低于40%;更优选地,低于50%;甚至更优选地,低于50%;并且最优选地,低于75%。肿瘤再生长可通过任何可重复测量方式来测量。肿瘤再生长的测量例如是通过测量治疗后的居前肿瘤收缩后肿瘤直径的增加。治疗停止后肿瘤复发的失败表示肿瘤再生长的降低。

[0211] 治疗或预防细胞增殖性障碍可以导致细胞增殖速率的降低。优选地,在治疗后,细胞增殖速率降低至少5%;更优选地,至少10%;更优选地,至少20%;更优选地,至少30%;更优选地,至少40%;更优选地,至少50%;甚至更优选地,至少50%;并且最优选地,至少75%。细胞增殖速率可通过任何可重复测量方式来测量。细胞增殖速率的测量例如是通过测量每个单位时间内组织样品中分裂细胞的数量。

[0212] 治疗或预防细胞增殖性障碍可以导致增殖细胞的比例的下降。优选地,在治疗后,增殖细胞的比例下降至少5%;更优选地,至少10%;更优选地,至少20%;更优选地,至少30%;更优选地,至少40%;更优选地,至少50%;甚至更优选地,至少50%;并且最优选地,至少75%。增殖细胞的比例可通过任何可重复测量方式来测量。优选地,增殖细胞的比例例如是通过定量相对于非分裂细胞的数量而言组织样品中分裂细胞的数量来测量。增殖细胞的比例可以是等同于细胞有丝分裂指数。

[0213] 治疗或预防细胞增殖性障碍可以导致细胞增殖面积或区域大小的减少。优选地,在治疗后,细胞增殖的面积或区域的大小相对于其治疗前的大小减少至少5%;更优选地,减少至少10%;更优选地,降低至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;甚至更优选地,减少至少50%;并且最优选地,减少至少75%。细胞增殖面积或区域大小可通过任何可重复测量方式来测量。细胞增殖面积或区域大小可以通过细胞增殖面积或区域的直径或宽度来测量。

[0214] 治疗或预防细胞增殖性障碍可以导致具有异常外观或形态的细胞的数量或比例的下降。优选地,在治疗后,具有异常形态的细胞数相对于其在治疗前的数量减少至少5%;更优选地,减少至少10%;更优选地,降低至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;甚至更优选地,减少至少50%;并且最优选地,减少至少75%。异常细胞的外观或形态可通过任何可重复测量方式来测量。异常细胞形态

可通过显微镜检查,例如使用倒置的组织培养显微镜来测量。异常细胞形态可以采取核多形式的形式。

[0215] 如本文使用的,术语“选择性地”是指倾向于在一个群体中比另一个群体中以更高的频率发生。比较的群体可以是细胞群体。优选地,本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物选择性地对癌症或癌前细胞起作用,但不作用于正常细胞。优选地,本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物选择性地作用以调节一种分子靶标(例如,靶解旋酶,如SMARCA2),但不显著调节另一种分子靶标(例如,不同的解旋酶,如SMARCA4,或非解旋酶,例如,在SMARCA2ATP酶抑制剂的情况下,不同解旋酶的ATP酶活性,或具有ATP酶活性的不同蛋白质)。本披露内容还提供了选择性地抑制酶(例如解旋酶,如SMARCA2)的活性的方法。优选地,如果SMARCA2的抑制比第二种不同酶的抑制大两倍,则SMARCA2抑制剂相对于抑制第二种不同的酶(例如不同的解旋酶(如,SMARCA4)或表现出ATP酶活性的不同酶),选择性地抑制SMARCA2(例如SMARCA2的解旋酶或ATP酶活性)。在一些实施例中,如果SMARCA2的抑制比第二种不同酶的抑制大5倍、大10倍、大50倍、大100倍或大1000倍,则发生选择性SMARCA2抑制。例如,在一些实施例中,如果SMARCA2解旋酶活性抑制比SMARCA4抑制大2倍,则可以说SMARCA2抑制选择性地发生,超过SMARCA4抑制。

[0216] 本披露内容的组合物(例如,包含SMARCA2抑制剂和一种或多种其他治疗剂(诸如强的松)的组合物)可以调节分子靶标(例如,靶解旋酶)的活性。调节是指刺激或抑制分子靶标的活性。优选地,如果相对于分子靶标在相同的条件下仅缺乏本披露内容的化合物的存在时的活性,分子靶标的活性被刺激或抑制了至少2倍,那么本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物调节分子靶标的活性。更优选地,如果相对于分子靶标在相同的条件下仅缺乏本披露内容的化合物的存在时的活性,分子靶标的活性被刺激或抑制了至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍,那么本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物调节分子靶标的活性。分子靶标的活性可以用任何可重复的方法测量。分子靶标的活性可以在体外或体内测量。例如,分子靶标的活性在体外可以通过酶活性试验或DNA结合试验测量,或分子靶标的活性在体内可以通过报告基因的表达试验来测量。

[0217] 本披露内容的组合物(例如,包含SMARCA2抑制剂和一种或多种其他治疗剂(诸如强的松)的组合物)可以调节分子靶标(例如,靶解旋酶)的活性。调节是指刺激或抑制分子靶标的活性。优选地,如果相对于分子靶标在相同的条件下仅缺乏本披露内容的化合物的存在时的活性,分子靶标的活性被刺激或抑制了至少2倍,那么本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物调节分子靶标的活性。更优选地,如果相对于分子靶标在相同的条件下仅缺乏本披露内容的化合物的存在时的活性,分子靶标的活性被刺激或抑制了至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍,那么本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物调节分子靶标的活性。分子靶标的活性可以用任何可重复的方法测量。分子靶标的活性可以在体外或体内测量。例如,分子靶标的活性在体外可以通过酶活性试验或DNA结合试验测量,或分子靶标的活性在体内可以通过报告基因的表达试验来测量。

[0218] 优选地,如果相对于分子靶标在相同的条件下但仅缺乏本披露内容的化合物的存在时的活性,该化合物的加入不能刺激或抑制分子靶标的活性超过10%,那么本披露内容的化合物不能显著地调节分子靶标的活性。

[0219] 向有需要的细胞或受试者给予本披露内容的组合物可导致目的解旋酶活性的调

节(即刺激或抑制)。

[0220] 向有需要的细胞或受试者给予本披露内容的化合物(例如包含SMARCA2抑制剂的组合物)和一种或多种其他治疗剂(如强的松)导致细胞内靶标(如底物)活性的调节(即刺激或抑制)。几个细胞内靶标可以使用本披露内容的化合物、包括但不限于解旋酶来调节。

[0221] 激活是指使物质组合物(例如,蛋白质或核酸)处于适合执行期望生物功能的状态。能够被激活的物质组合物也具有非激活的状态。激活的物质组合物可以具有抑制或刺激的生物学功能或两者。

[0222] 提高是指物质组合物(例如,蛋白质或核酸)的期望的生物学活性的增加。提高可以通过物质组合物的浓度增加而发生。

[0223] 如本文所用,“细胞周期关卡通路”是指涉及细胞周期关卡调节的生物化学通路。细胞周期关卡通路可以在包括细胞周期关卡的一个或多个功能中具有刺激或抑制效应或两者都是。细胞周期关卡通路是由至少两种物质组合物(优选是蛋白质)构成,其中两种都对细胞周期关卡的调节有贡献。细胞周期关卡通路可以通过细胞周期关卡通路中一个或多个成员的激活来激活。优选地,细胞周期关卡通路是生物化学信号通路。

[0224] 如本文所用,“细胞周期关卡调节子”是指可以至少部分在细胞周期关卡调节中起作用的物质组合物。细胞周期关卡调节子在包括细胞周期关卡的一个或多个功能上可以具有刺激或抑制效应或两者都是。细胞周期关卡调节子可以是蛋白质或不是蛋白质。

[0225] 治疗癌症或细胞增殖性障碍可导致细胞死亡,并且优选地细胞死亡导致群体中细胞数量减少至少10%。更优选地,细胞死亡意指减少至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少至少50%;最优选地,减少至少75%。群体中细胞数可以通过任何可重复的方式来测量。群体中细胞数可以通过荧光激活细胞分选(FACS)、免疫荧光显微镜和光学显微镜来测量。测量细胞死亡的方法示于Li等人,Proc Natl Acad Sci USA. [美国国家科学院院刊] 100 (5) :2674-8,2003中。在一些方面,细胞死亡通过细胞凋亡发生。

[0226] 优选地,本披露内容的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的有效量是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不会引起正常细胞大于10%的细胞死亡,那么治疗有效量的化合物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不会引起正常细胞大于10%的细胞死亡,那么治疗有效量的化合物不会显著地影响正常细胞的活力。在一些方面,细胞死亡通过细胞凋亡发生。

[0227] 使细胞接触本披露内容的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可选择性地诱发或激活癌细胞的细胞死亡。向有需要的受试者给予本披露内容的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可选择性地诱发或激活癌细胞的细胞死亡。使细胞接触本披露内容的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可选择性地诱发受细胞增殖性障碍影响的一种或多种细胞的细胞死亡。优选地,向有需要的受试者给予本披露内容的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物选择性地诱发受细胞增殖性障碍影响的一种或多种细胞的细胞死亡。

[0228] 本披露内容涉及通过向有需要的受试者给予本披露内容的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物来治疗或预防癌症的方法,其中,给予本披露内容的组合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物导致以下中的一项或多项:通过在细胞周期的一个或多个阶段

(例如,G1期、G1/S期、G2/M期)中的细胞累积、或诱导细胞的衰老、或促进肿瘤细胞分化来阻止癌细胞的增殖;通过细胞毒性、坏死或凋亡促进癌细胞的细胞死亡,而不引起大量正常细胞的细胞死亡,并且在动物中抗肿瘤活性具有至少2的治疗指数。如本文使用的,“治疗指数”是由有效剂量除最大耐受剂量。

[0229] 关于本文讨论的已知技术或等效技术的详细描述,本领域技术人员可以参考一般参考文献。这些文献包括Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学实验指南],John Wiley and Sons, Inc.[约翰威利父子公司](2005);Sambrook等人,Molecular Cloning,A Laboratory Manual[分子克隆,实验室手册](第3版),Cold Spring Harbor Press[冷泉港出版社],冷泉港,纽约(2000);Coligan等人,Current Protocols in Immunology[免疫学实验指南],John Wiley&Sons[约翰威利父子公司],纽约;Enna等人,Current Protocols in Pharmacology[药物学实验指南],John Wiley&Sons[约翰威利父子公司],纽约;Fingl等人,The Pharmacological Basis of Therapeutics[治疗的药理学基础](1975),Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿制药科学],Mack Publishing Co.[麦克出版公司],伊斯顿,宾夕法尼亚州,第18版(1990)。当然,在制造或使用本披露内容的方面中可以参考这些文献。

实例1:

[0230] 通过CRISPR/Cas9合并筛选确定对通过CRISPR/Cas9介导的基因敲除的SMARCA2敲除的敏感性。用汇集的条形编码的针对目的基因的sgRNA指导文库感染大量细胞。对于基于增殖的筛选,通过基因组DNA的测序在实验的开始和结束时测量条形码/CRISPR表示,并且CRISPR sgRNA的相对富集/降低鉴定了敲除改变了其增殖率的基因。产生定制的CRISPR慢病毒文库,其具有靶向超过600个表观遗传基因的6500个小指导RNA,并且在长达40天的时间过程中针对195个细胞系进行筛选。KRas被包括在CRISPR/Cas9文库中作为阳性对照,并且观察到对KRas敲除的敏感性与KRas突变高度相关。发现SMARCA4无效或突变细胞(包括A549和NCIH1299肺癌细胞系)对SMARCA2敲除敏感(图1)。SMARCA2和SMARCA4之间的合成致死关系在文献中得到进一步验证(Hoffman等人PNAS[美国国家科学院院刊],2013,111(8),3128-3133;Wilson等人,Mol. Cell Biol.[分子细胞生物学],2014,34(6),1136-44;Vangamundi等人Cancer Res.[癌症研究]2015,75(18):3865-78;和Oike等人,Cancer Res.[癌症研究]2013年9月1日;73(17),5508-18;将其中每个的内容通过引用整体并入本文)。

[0231] 为了进一步研究SMARCA4表达与对SMARCA2抑制的敏感性之间的关系,测试了一组非小细胞肺癌(NSCLC)系中SMARCA2和SMARCA4的蛋白质水平。具有癌症细胞系百科全书(CCLE)中可获得的RNA序列数据的NSCLC细胞系的转录组学分析示于图2中。发现具有低SMARCA4表达的细胞系对SMARCA2抑制敏感,表明SMARCA4的丧失预示对SMARCA2抑制的应答,并且是潜在的患者分级生物标志物。还提示SMARCA4突变过小预示了蛋白质丧失,因此,对SMARCA2和SMARCA4表达的蛋白质水平的理解是至关重要的,需要对该患者群体进行更好的分析,例如,经由免疫组织化学测定或多重蛋白质测定来评估临床样品中的蛋白质表达。

实例2:SMARCA2/4免疫组织化学测定以评估临床样品中的蛋白质表达

[0232] 经由针对SMARCA2和SMARCA4检测优化的免疫组织化学(IHC)测定针对SMARCA2/4蛋白质表达筛选一组226个非小细胞肺癌肿瘤样品。IHC载玻片如图3A-3E所示。结果总结在表3中。

表3:在NSCLC肿瘤样品中SMARCA2和SMARCA4丧失的频率。

		SMARCA2
SMARCA4	阴性	阳性
阴性	3% (6)	1% (2)
阳性	35% (80)	61% (138)

实例3:细胞中SMARCA2抑制的抗增殖作用

[0233] SMARCA4突变细胞系中SMARCA2敲除或抑制的抗增殖作用(由实例1中所述的CRISPR合并筛选结果提示)在3个靶标验证测定中进一步评估:基因型测序测定、荧光竞争测定和以CRISPR结构域为中心的筛选。

[0234] 基因型测序测定(NGS)证实了细胞增殖对SMARCA2敏感性的依赖性。验证了荧光竞争测定。由于对野生型或非功能性突变的强烈选择,CRISPR合并筛选结果的表型验证对单一基因具有挑战性。

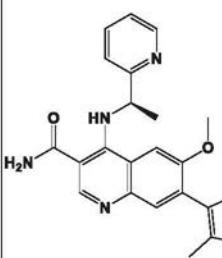
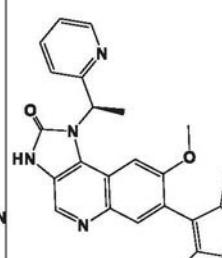
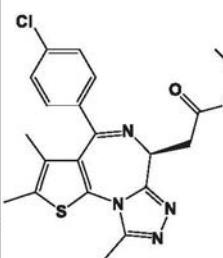
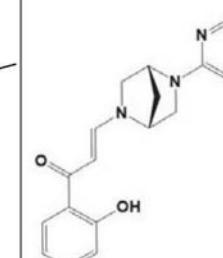
[0235] 以CRISPR结构域为中心的筛选证明了抗增殖作用对靶向催化结构域的依赖性。具体地,发现SMARCA2ATP酶结构域的抑制驱动细胞中SMARCA2敲除的抗增殖作用。

[0236] 发现靶向SMARCA2解旋酶结构域的CRISPR指导具有最强的抗增殖作用。靶向SMARCA2溴结构域的指导显示出最小的作用(图5)。此外,用SMARCA2/4溴结构域抑制剂PFI-3的处理对SMARCA4野生型或突变细胞系中的细胞生长没有功能性作用(图6,图A-C)。

实例4:筛选ATP酶抑制剂

[0237] 发现靶向溴结构域的已知抑制剂对SMARCA2ATP酶活性没有作用(参见表4)。SMARCA2的ATP酶而非溴结构域功能是SMARCA4功能丧失细胞存活所必需的。因此,有活力的拮抗剂或抑制剂(即ATP酶抑制剂)的研发需要监测ATP酶活性的方法。

表4:用已知的溴结构域抑制剂抑制SMARCA2

	BMCL 2968	I-BET151	JQ1	PFI3
				
%抑制 SMARCA2 在 10 nM 下	9.8	-5.2、15	4.9	5

[0238] SMARCA2通常发现于多结构域复合物中。因此,筛选和研发合适化合物的第一步是确定分离的全长蛋白质是否与细胞系统表现相似,以及是否可以产生合适的生物物理学构建体。

[0239] 发现分离的全长SMARCA2(FL-SMARCA2)在活性测定中表现良好。在高通量筛选生物发光测定(HTSADP-GloTM形式)中确定分离的全长SMARCA2和SMARCA4的信号与背景比、ATP酶活性作为蛋白质浓度的函数、以及ATP活性对单核小体底物的依赖性。结果分别总结

在图7(图A-C)和图8(图A-C)中。纯化的SWI/SNF复合物在ATP酶测定中证实单核小体依赖性ATP酶活性。发现作为纯化复合物浓度的函数的ATP酶活性在单核小体存在下表现出高16-18倍的斜率(图9,图C)。显示分离的全长SMARCA2和SWI/SNF复合物之间的活性和对核小体的依赖性是相似的。此外,纯化的蛋白质复合物和分离的SMARCA2显示出相似的动力学参数(图10,图A-D)。因此,分离的SMARCA2用于进一步研发并完成474K HTS。

[0240] 进一步评估来自HTS测定的命中并针对表面等离子体共振(SPR)中确定的IC₅₀和亲和相互作用(SMARCA2结合)优先排序,其中IC₅₀在2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤核糖核苷/嘌呤核苷磷酸化酶(MESG/PNP)测定中确定(图11)。

[0241] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员一般所理解的相同的含义。在说明书中,单数形式也包括复数形式,除非上下文明确指示其他情况。除非上下文明确陈述或显而易见,否则如本文中所用术语“一(a)”、“一个(an)”和“该(the)”应理解为单数或复数。除非上下文明确陈述或显而易见,否则如本文所用术语“或”应理解为是包含性的。

[0242] 除非上下文明确陈述或显而易见,否则如本文所用术语“约”应理解为在本领域的普通公差的范围内,例如在均值的2个标准偏差内。约可理解为在所述值的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%内。除非上下文另外阐明,否则本文提供的所有数值都由术语“约”修饰。

[0243] 尽管在本发明的实践或测试中可以使用与本文所述的方法和材料相似或等效的方法和材料,但是下文描述了适合的方法和材料。将本文提及的所有公开案、专利申请、专利以及其他参考文献通过引用并入本文。不承认本文所引用的参考文献是所要求保护的发明的现有技术。在发生冲突的情况下,将以包括定义的本说明书为准。另外,这些材料、方法和实例仅是说明性的并且不旨在是限制性的。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。

[0244] 在不背离本发明的精神或本质特征的情况下,本发明可以以其他具体形式体现。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。

[0245] 应理解,本披露内容涵盖所有变化、组合和排列,其中一个或多个限制、要素、条款或描述性术语从一个或多个权利要求项或从说明书的一个或多个相关部分引入另一权利要求中。例如,可以对附属于另一权利要求项的权利要求项加以修改,以使其包括一个或多个在附属于同一基础权利要求项的任何其他权利要求项中所见的限制。此外,在权利要求叙述组合物的情况下,应理解,除非另外指示或者除非对于本领域的普通技术人员来说明显将出现矛盾或不一致,否则包括根据在此披露的任何制备或使用方法或根据本领域中已知的方法来制备或使用组合物的方法。

[0246] 在要素是以例如马库西组(Markush group)格式等列表呈现的情况下,应理解,也披露了这些要素的每个可能的亚组,并且可以从该组中除去任何要素或要素的亚组。还应指出,术语“包含(comprising)”旨在是开放性的并且允许包括另外的要素或步骤。通常,应理解,当实施例、产物或方法被称为包括特定要素、特征或步骤时,还提供了由此类要素、特

征或步骤组成或基本上由其组成的实施例、产物或方法。出于简洁的目的,那些实施例未在此单独说明,但应理解,这些实施例中的每一个在此提供并且可以具体地要求保护或放弃保护。

[0247] 在给出范围时,端点被包括在内。此外,应理解,除非另外指出或另外从上下文和/或本领域普通技术人员的理解显而易见,否则表述为范围的值可假定为所陈述范围内的任何特定值(在一些实施例中)到该范围的下限的单位的十分之一,除非在上下文中另有明确规定。出于简洁的目的,在每个范围中的这些值未在此单独说明,但应理解,这些值中的每一个在此提供并且可以具体地要求保护或放弃保护。还应理解,除非另外指出或另外从上下文和/或本领域普通技术人员的理解显而易见,否则表述为范围的值可以假定给定范围内的任何子范围,其中该子范围的端点表述至与该范围的下限单位的十分之一相同程度的精确度。

[0248] 此外,应理解,本披露内容的任何特定实施例可以从任何一个或多个权利要求项中明确排除。在给出范围的情况下,该范围内的任何值可以从任何一个或多个权利要求项中明确排除。本发明的组合物和/或方法的任何实施例、要素、特征、应用或方面可以从任何一个或多个权利要求项中排除。出于简洁的目的,在此未明确阐述排除一个或多个要素、特征、目的或方面的所有实施例。

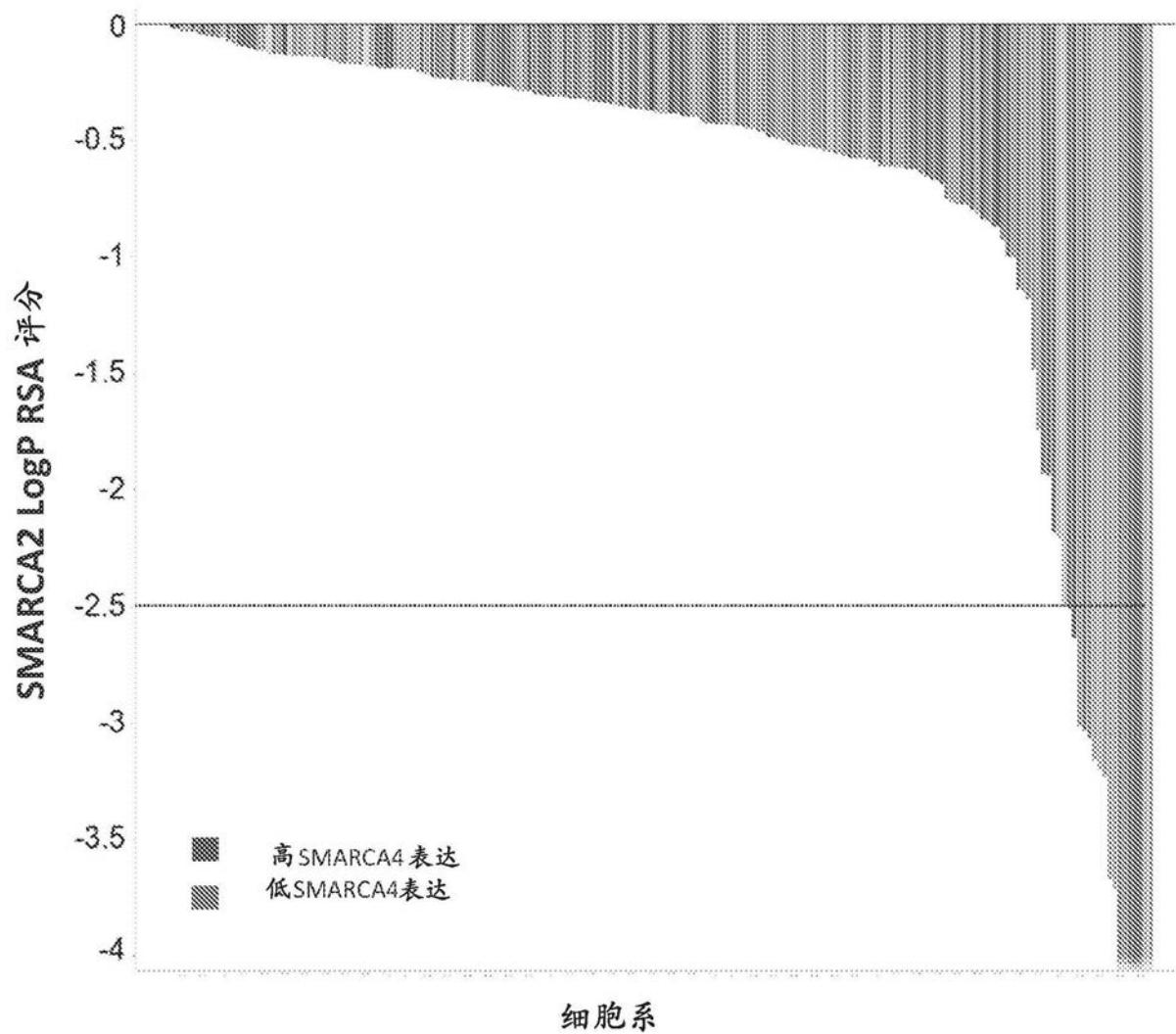


图1

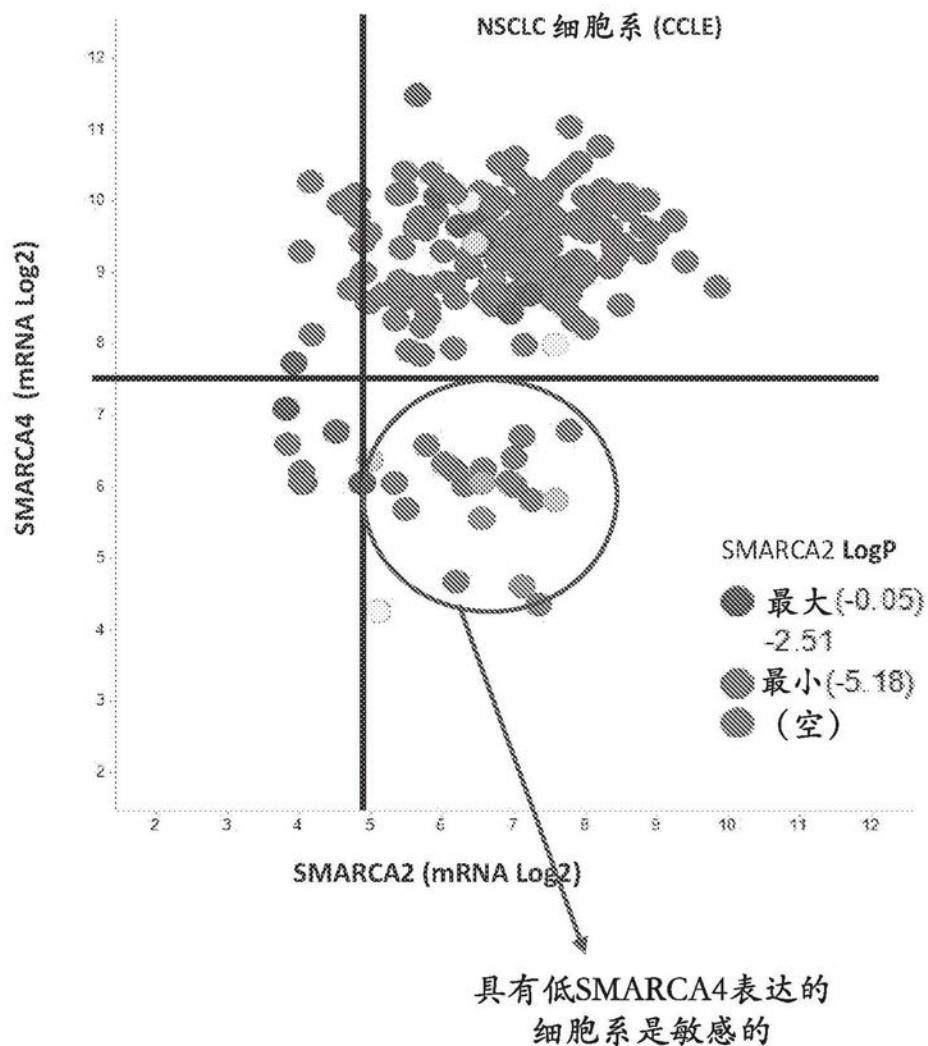


图2

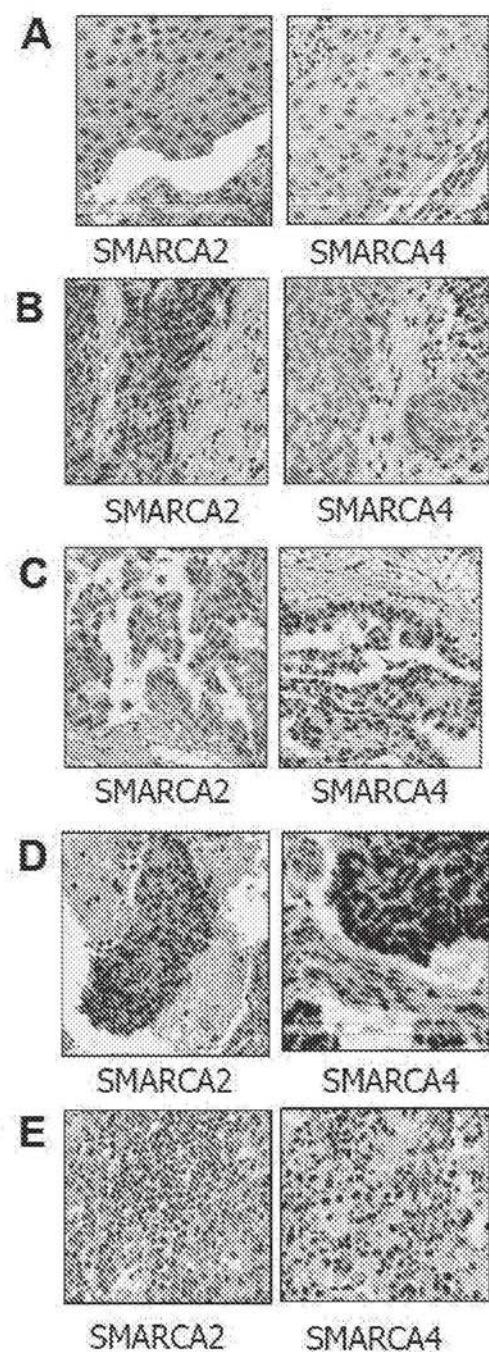


图3

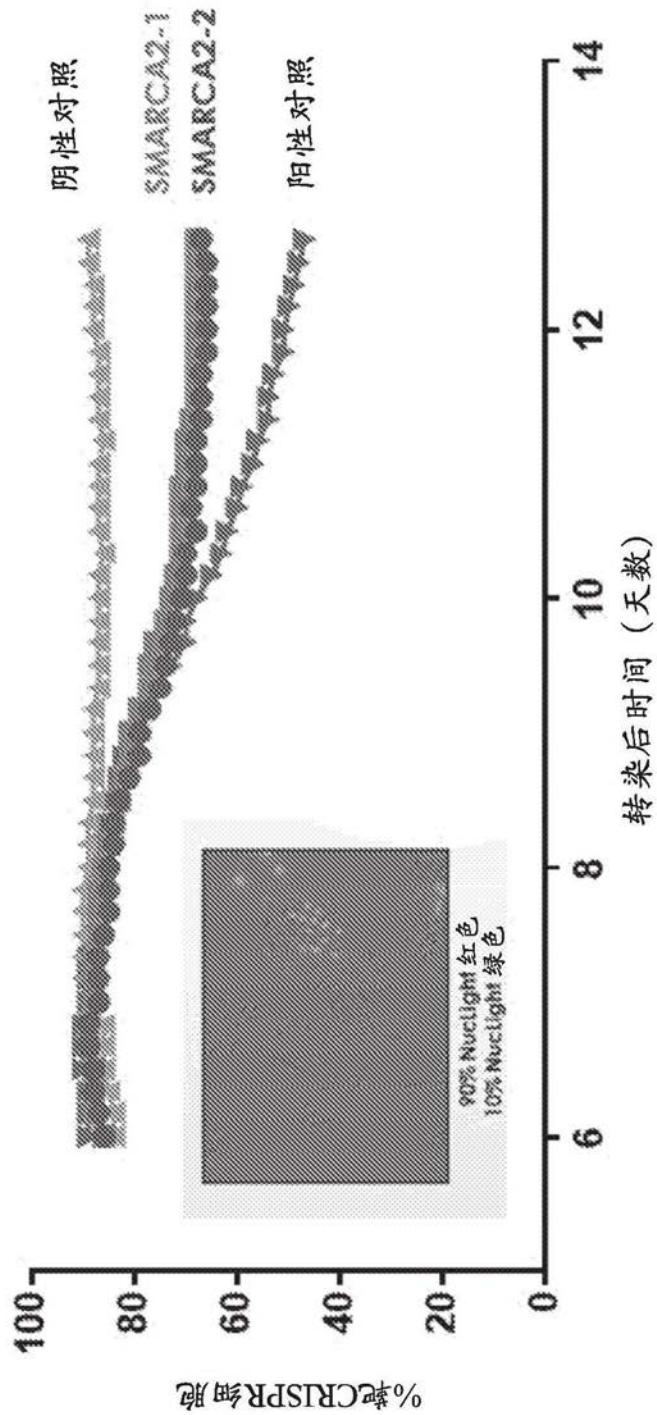


图4

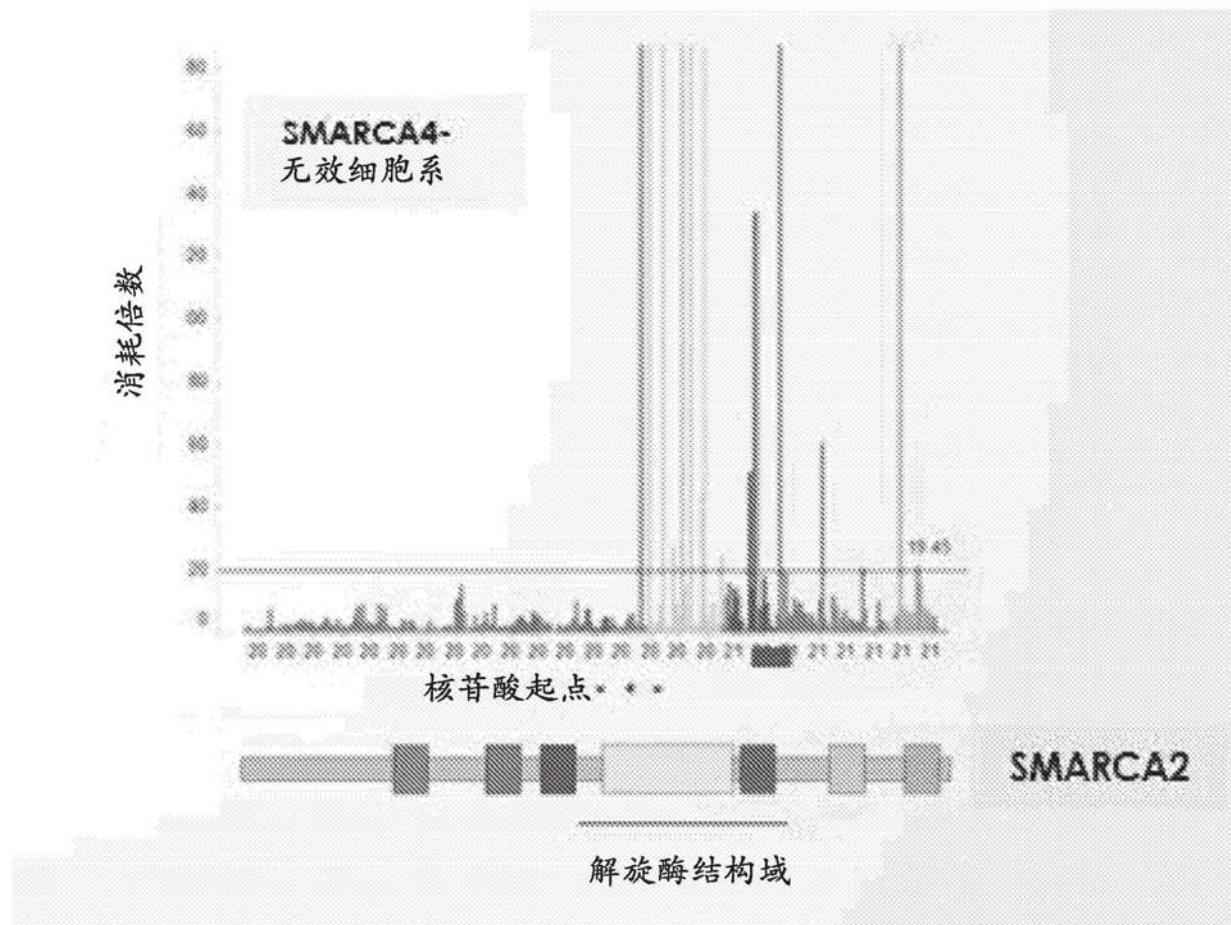


图5

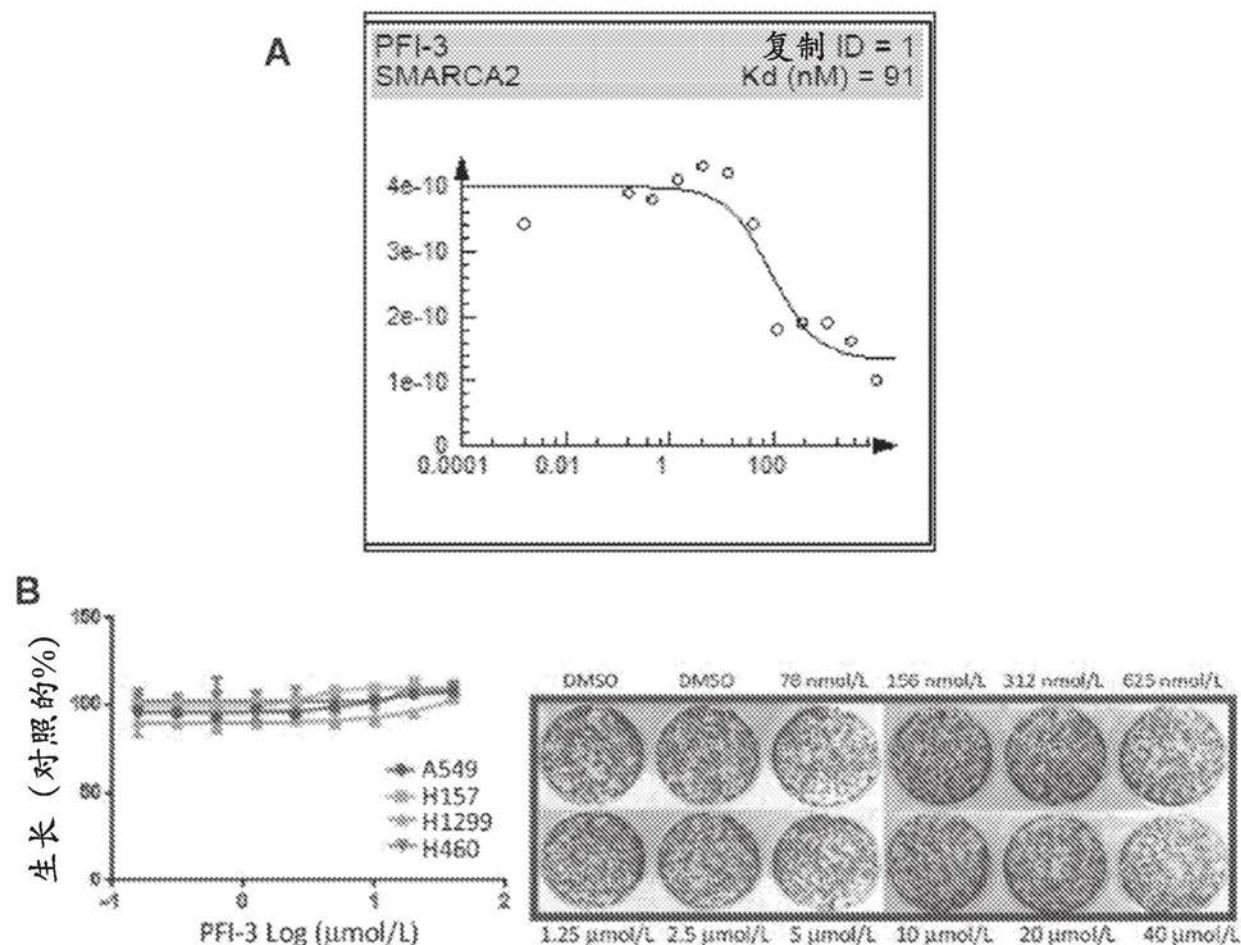


图6

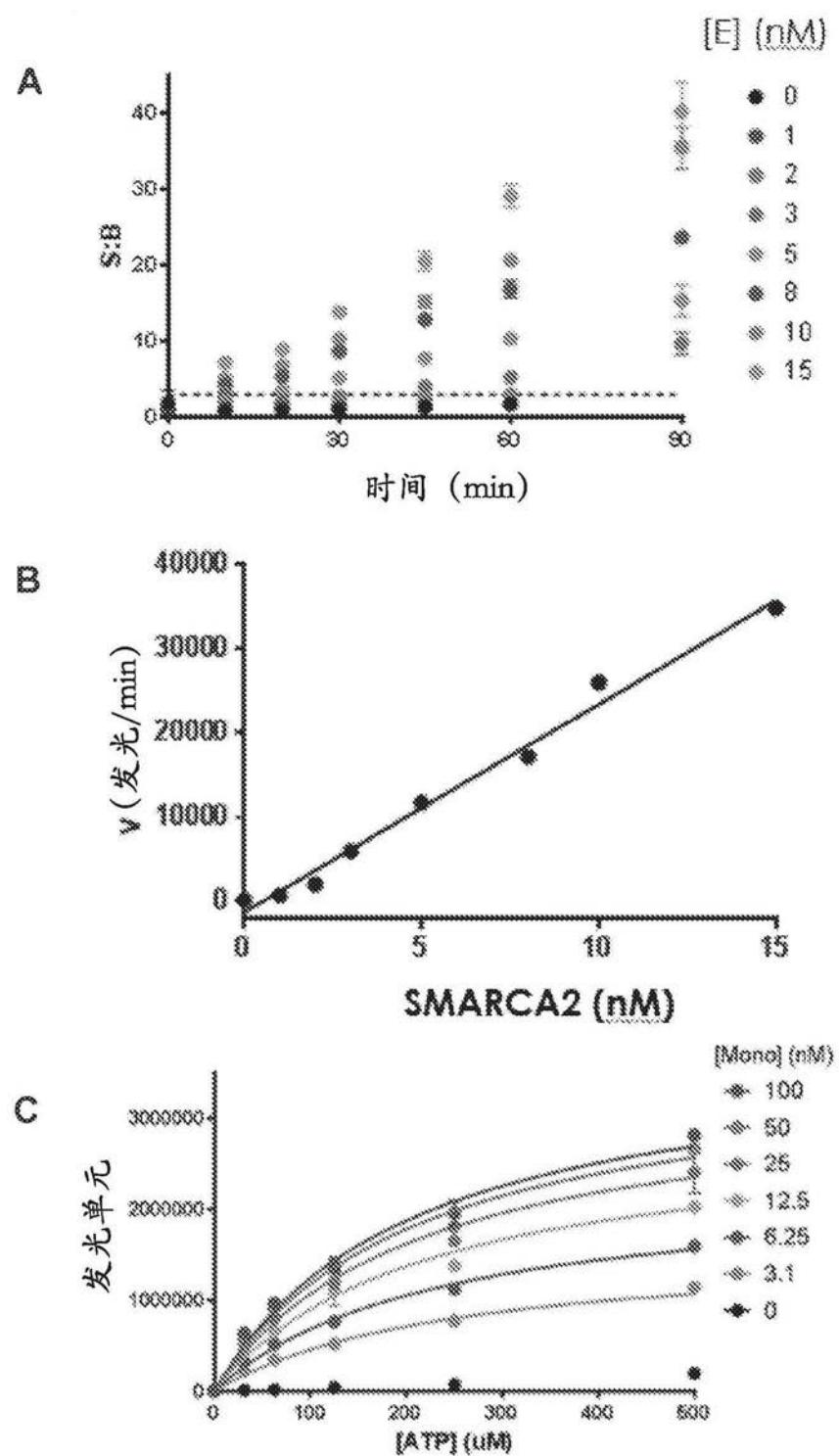


图7

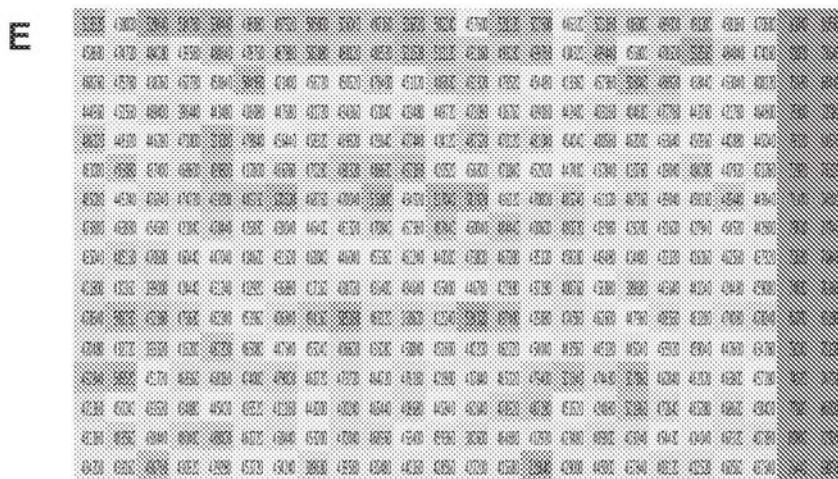
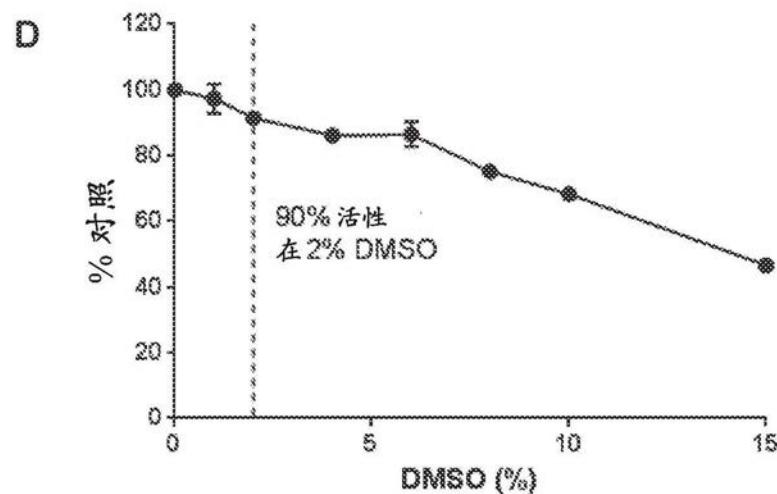


图7-续

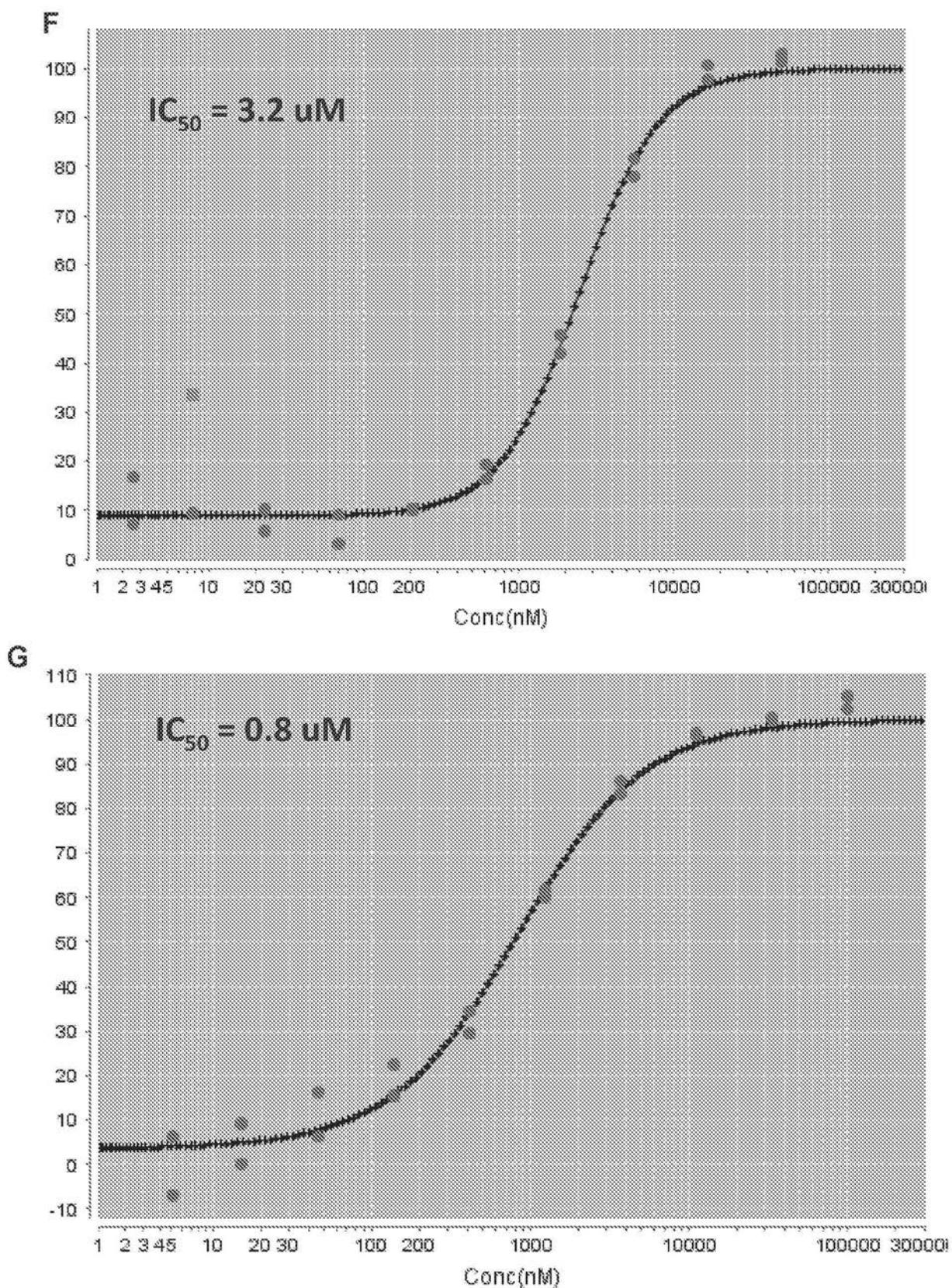


图7-续

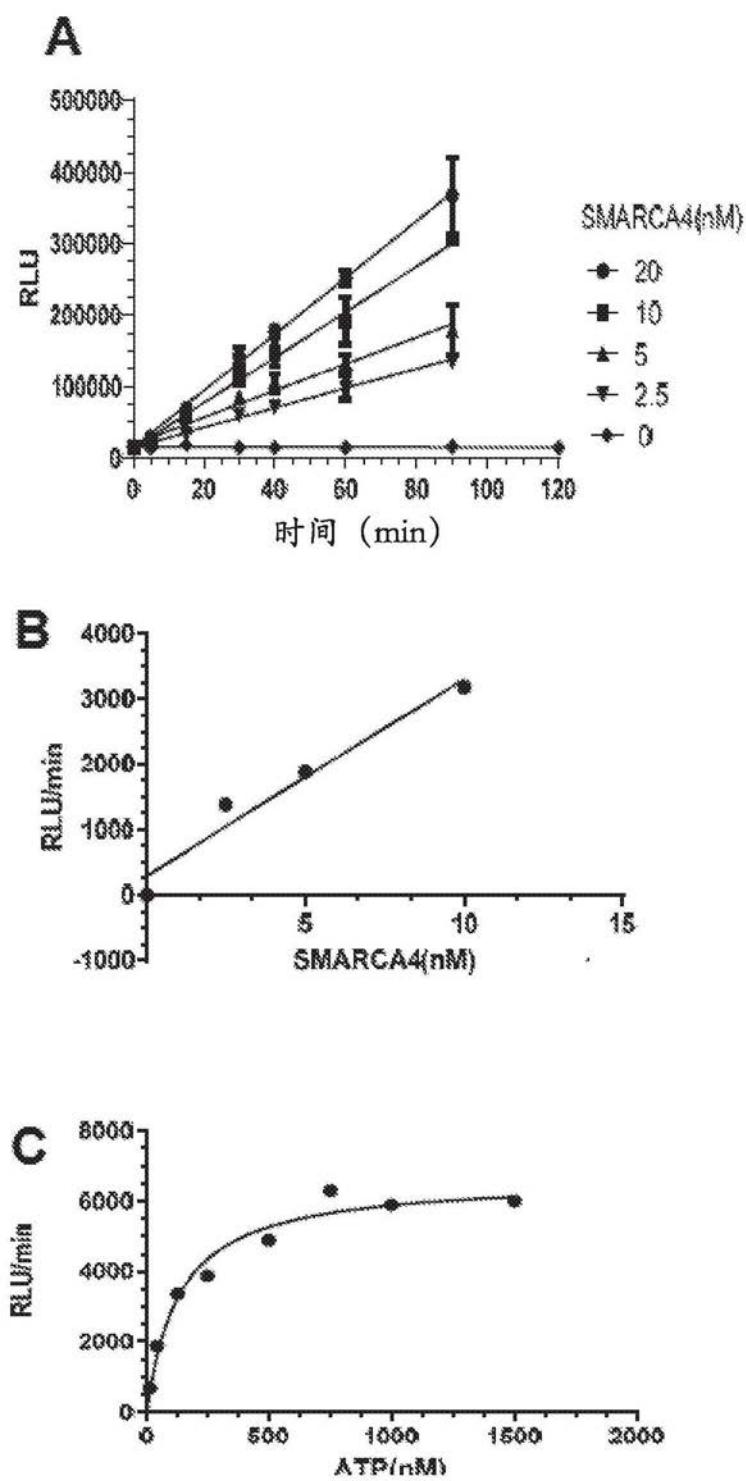
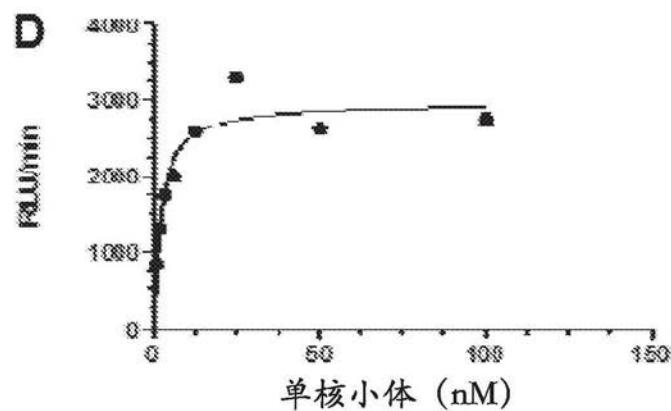


图8



E

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

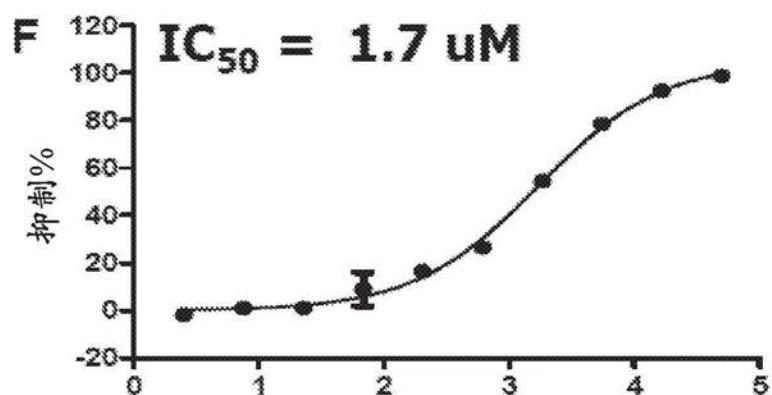


图8-续

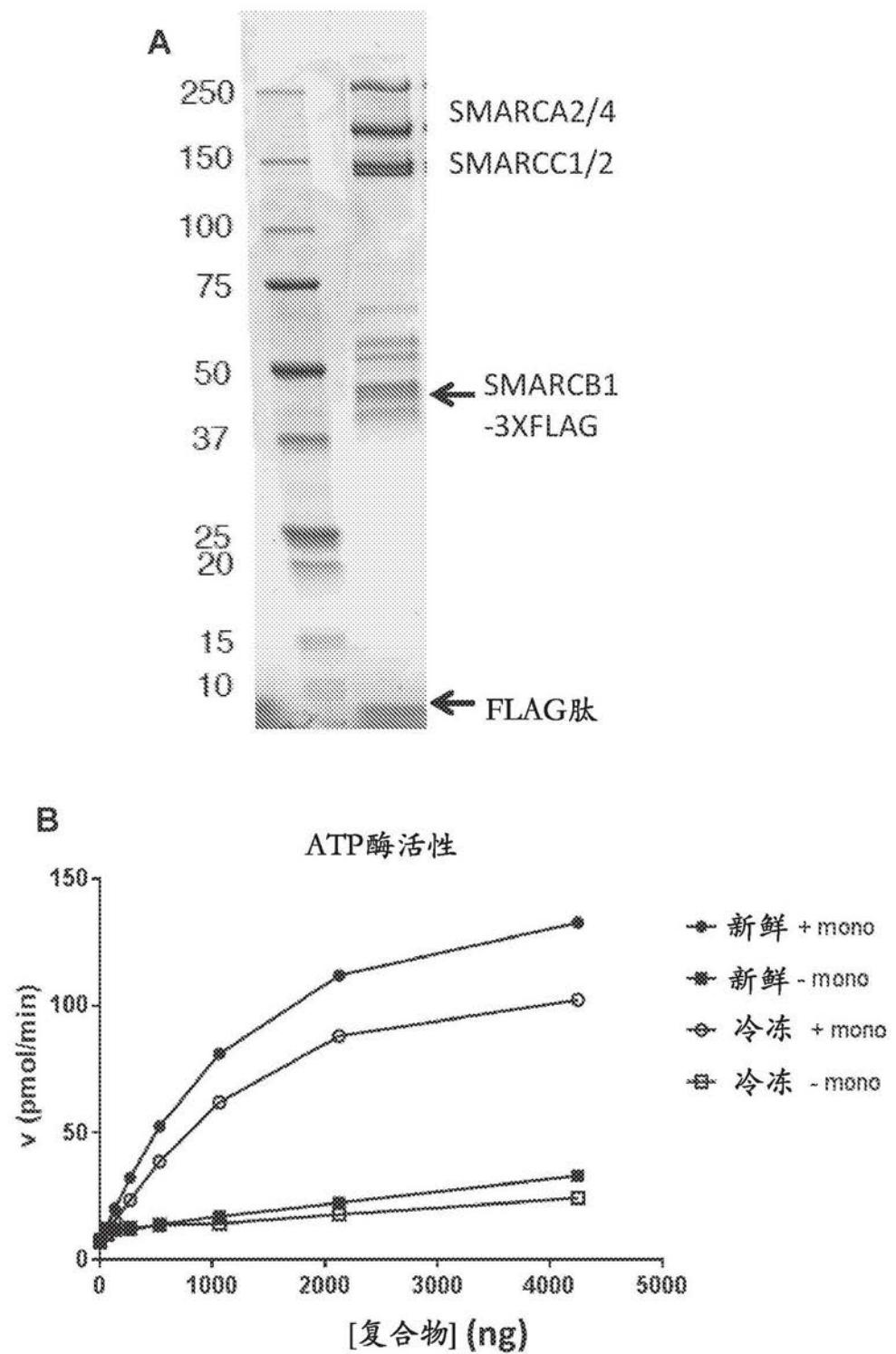
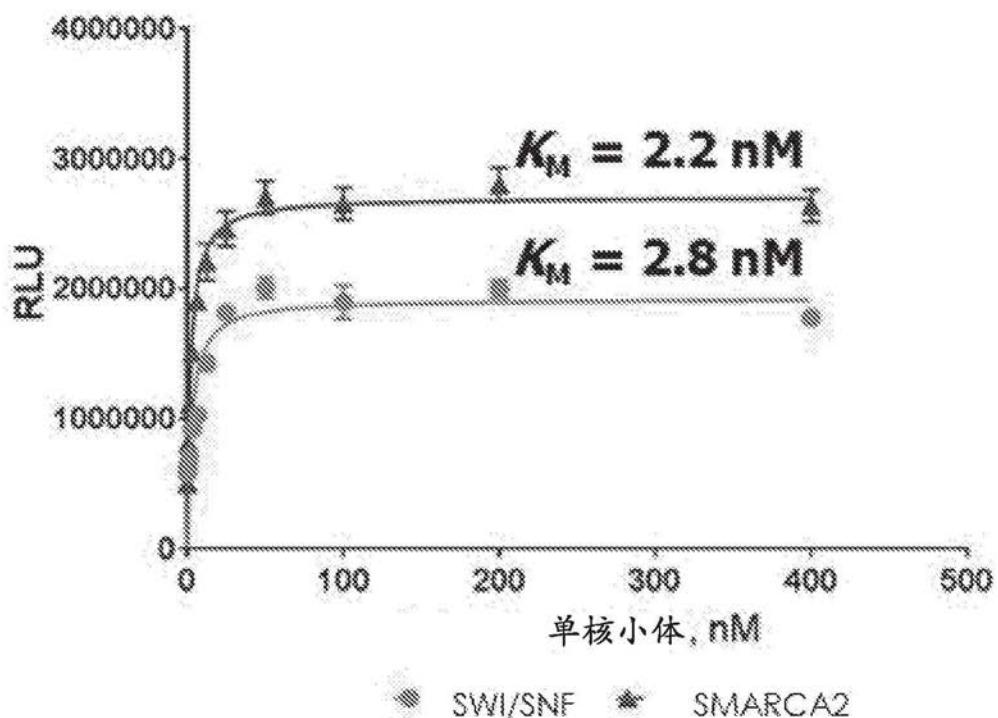


图9

A



B

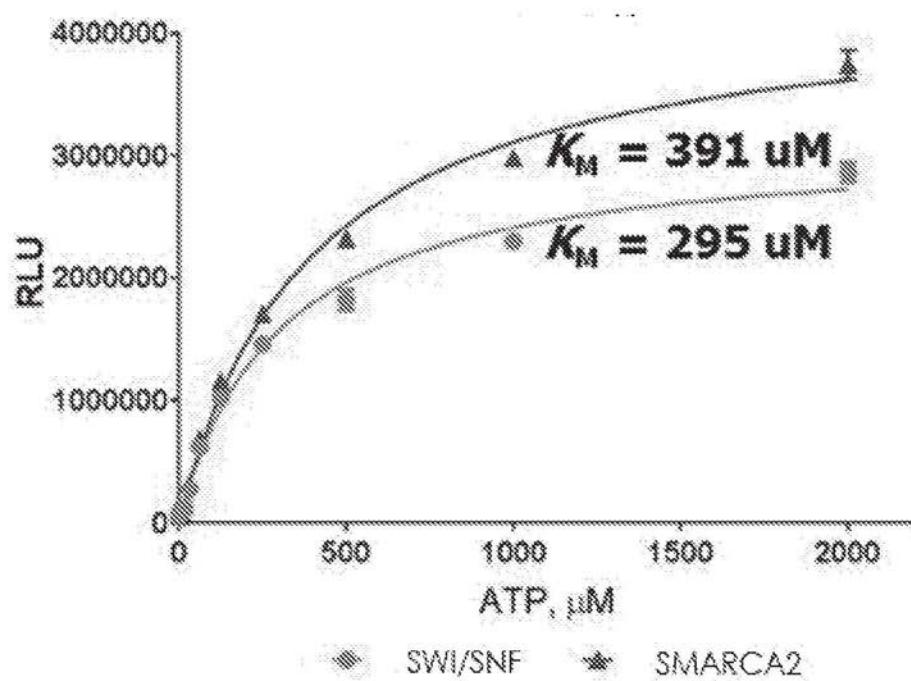
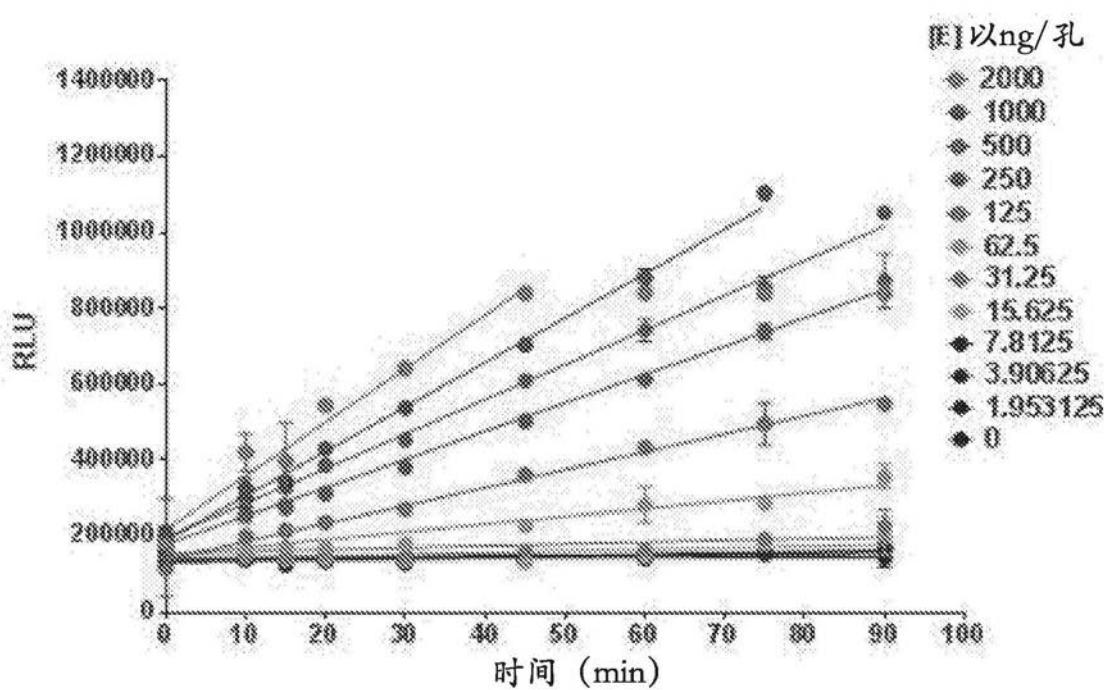


图10

C



D

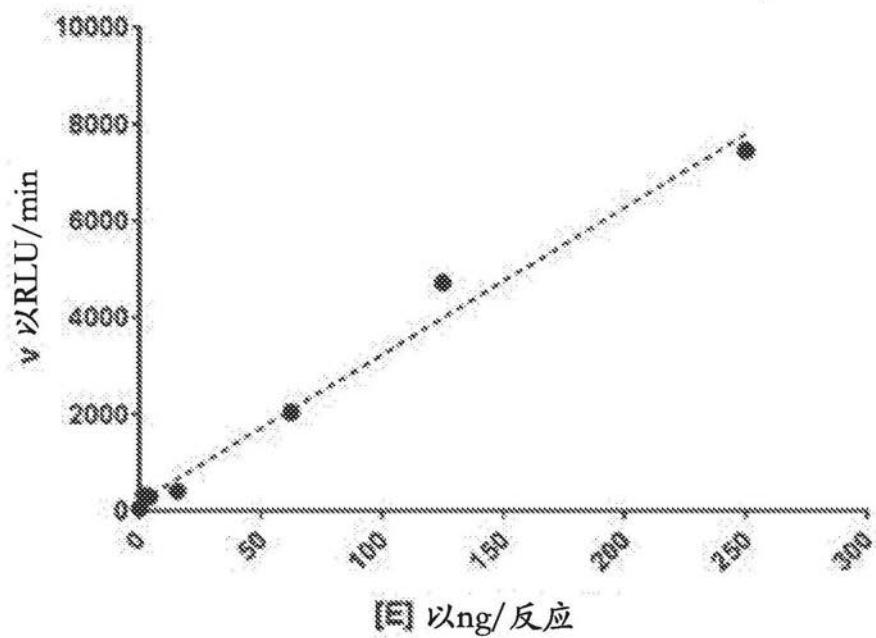
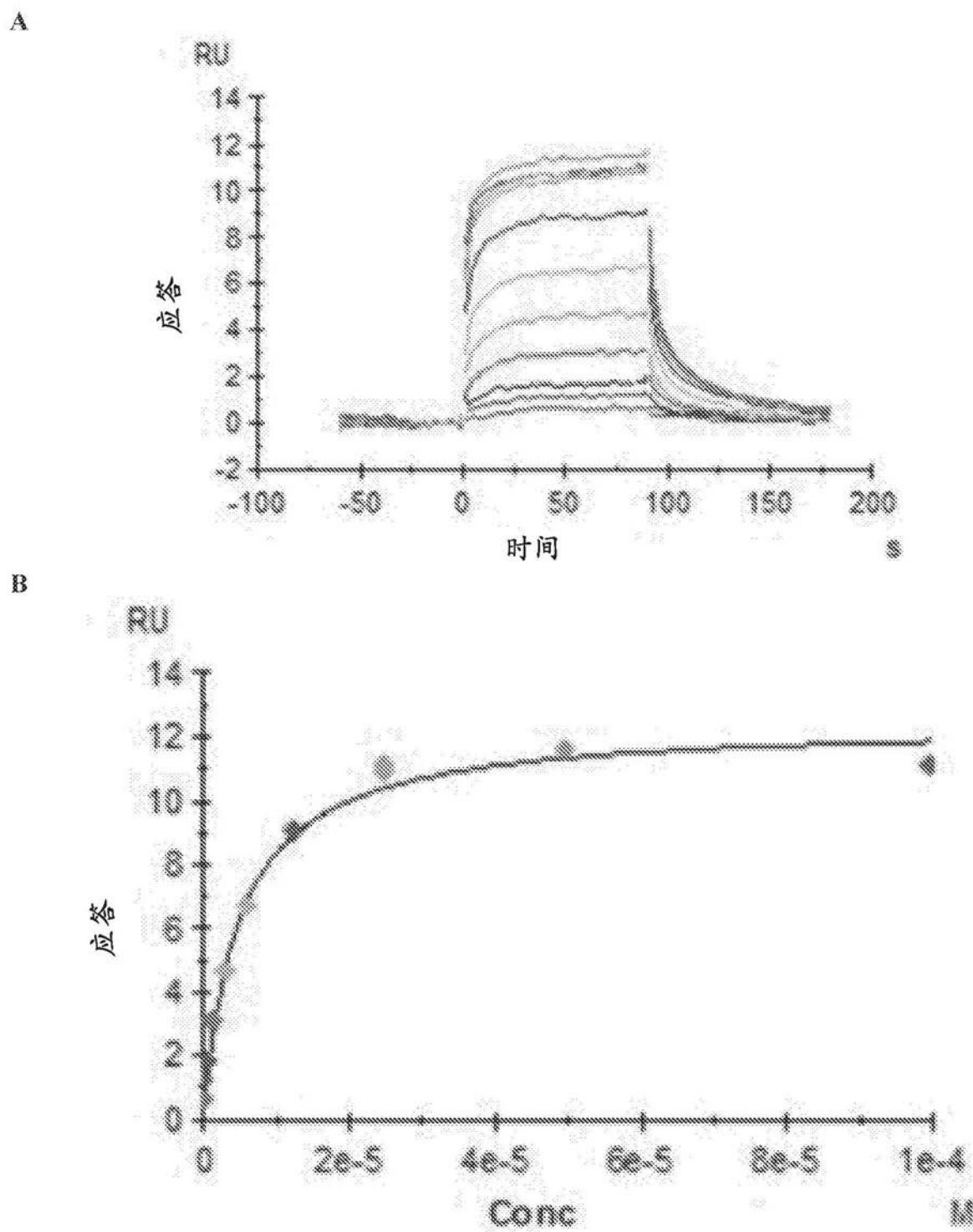


图10-续



C

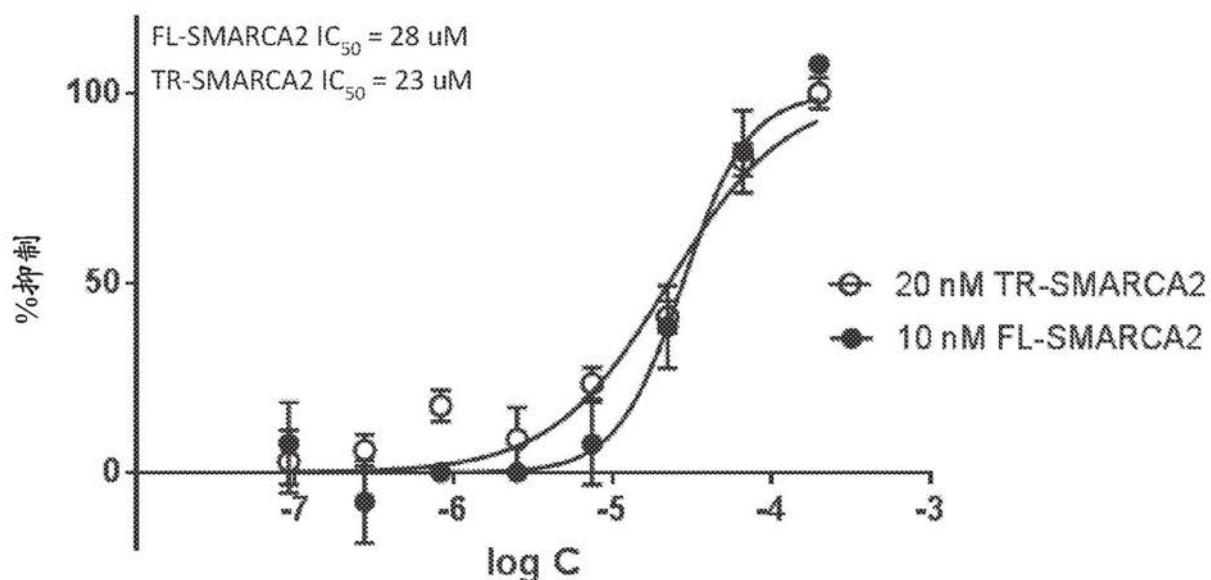
SMARCA2 ATP酶活性

图11-续

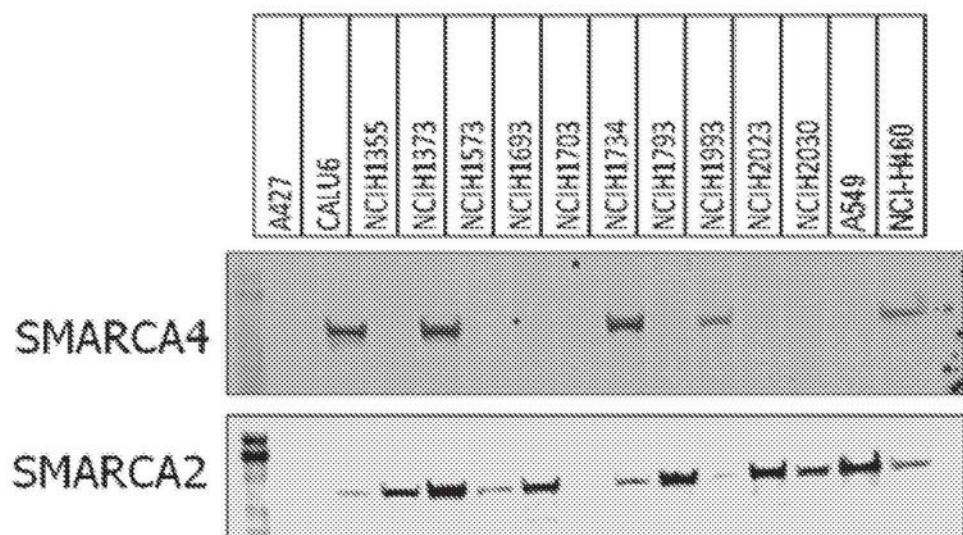


图12