

Informe de investigación STXBP1

Balance del año 2026 · a 19 de septiembre

ESTADO DEL MES ● **Año con avances relevantes, con un retroceso clínico**

PERÍODO ANALIZADO	1 de enero - 19 de septiembre de 2026 (año en curso completo)
FECHA DEL INFORME	19 de septiembre de 2026
PRÓXIMO INFORME	1 de enero de 2027 (octubre, noviembre y diciembre de 2026)
ENSAYOS ABIERTOS A PERSONAS CON STXBP1	2 de fármacos sintomáticos; ninguno de terapia génica
CAMBIOS EN TRATAMIENTOS DISPONIBLES	Ninguno

LO MÁS IMPORTANTE

Fracasa la fase 3 de apazunersen en Angelman. Primera lectura controlada de un ASO que buscaba restaurar proteína con objetivo cognitivo.

LA OTRA CARA

Zorevunersen mantiene beneficio a 4 años en Dravet. Apoya la estrategia de aumentar proteína desde el alelo sano.

PARA LAS FAMILIAS

La encuesta internacional a cuidadores está abierta. Desde el 15 de septiembre y durante un mes, para familias de todo el mundo.

EN ESTE INFORME

- | | | |
|---|---|---|
| 1 · En resumen | 7 · Restauración de función neuronal | 13 · Balance acumulado de 2026 (1 de enero - 19 de septiembre) |
| 2 · Avance destacado del mes | 8 · Ensayos clínicos | 14 · Qué vigilar en el próximo trimestre (octubre - diciembre de 2026) |
| 3 · Top 5 del mes | 9 · Grupos y empresas | 15 · Conclusión |
| 4 · Investigación directa sobre STXBP1 y terapia génica específica | 10 · Nota sobre los niveles de evidencia | 16 · Glosario |
| 5 · Terapias génicas y de ARN en otras enfermedades | 11 · ¿Hay algo que pueda cambiar hoy? | 17 · Control de calidad de este informe |
| 6 · Tecnologías que podrían desbloquear una terapia para STXBP1 | 12 · Evolución — línea base (19 de septiembre de 2026) | 18 · Referencias y fuentes |

Documento de divulgación científica elaborado para su publicación. Todas las afirmaciones remiten a su fuente original mediante enlaces en el propio texto.

No constituye consejo médico: cualquier decisión sobre tratamiento debe tomarse con el equipo médico responsable.

NOTA METODOLÓGICA

este informe **no analiza solo los últimos 30 días, sino todo lo ocurrido en 2026 hasta el 19 de septiembre**, reconstruido directamente desde las fuentes primarias. Es el primer informe de la serie, por lo que no hay informes anteriores con los que comparar y no se incluyen comparaciones apoyadas en informes previos. A partir de aquí el seguimiento pasa a ser **trimestral**: el siguiente informe, previsto para el 1 de enero de 2027, cubrirá octubre, noviembre y diciembre de 2026 y servirá además de cierre del año.

1 En resumen

1. **Ningún cambio en el estado de los tratamientos disponibles para STXBP1.** Sigue sin haber ninguna terapia modificadora de la enfermedad aprobada ni ningún ensayo de terapia génica STXBP1 abierto.
2. **El acontecimiento más importante del mes es externo a STXBP1:** el ensayo fase 3 [Aspire](#) de [apazunersen](#) ([GTX-102](#), oligonucleótido antisentido de Ultragenyx) **falló en síndrome de Angelman** (2 de septiembre).
3. En sentido contrario, Stoke/Biogen presentaron en el [Congreso Europeo de Epilepsia](#) (Atenas, 5-9 de septiembre) **datos a 4 años de zorevunersen** en síndrome de Dravet, que sostienen la estrategia de aumentar proteína mediante ARN.
4. Ambos hechos, juntos, cambian cómo debemos leer el escenario de las terapias de ARN para encefalopatías del desarrollo: **la tecnología funciona, pero demostrar beneficio cognitivo en un ensayo controlado es muy difícil.**
5. En STXBP1 propiamente dicho, el mes ha sido de **consolidación, no de ruptura.**
6. Nueva publicación (17 de agosto) que amplía el espectro clínico de STXBP1 hacia **epilepsias más leves**, relacionando gravedad con cantidad de proteína MUNC18-1.
7. El número de [Pediatric Neurology](#) de septiembre publica la experiencia clínica con [fenilbutirato](#) en niños con STXBP1 y SLC6A1 fuera de ensayo, con mejoría referida por las familias y un caso de toxicidad grave.
8. La [STXBP1 Foundation](#) (Estados Unidos) y el consorcio europeo [ESCO](#) (European STXBP1 Consortium) **abrieron el 15 de septiembre la encuesta internacional a cuidadores** sobre terapias futuras: está abierta ahora mismo, durante un mes, para familias de todo el mundo.
9. En tecnología de administración cerebral, se publica la evaluación en primates de **cápsides AAV que cruzan la barrera hematoencefálica** ([VCAP-102](#) como la más eficaz en tití).
10. El programa [CAP-002](#) de Capsida **sigue cerrado**, sin novedades desde mayo de 2026.
11. **Se acerca la primera aprobación de un fármaco dirigido a una encefalopatía epiléptica genética concreta:** la FDA decide sobre relutrigina (SCN2A/SCN8A) el 27 de septiembre, y su ensayo de fase 3 EMERALD, que incluye a personas con STXBP1, dará resultados en el cuarto trimestre.
12. **Balance del año:** 2026 ha sido un año de consolidación científica dentro de un retroceso clínico (ver sección correspondiente).

CÓMO LEER ESTE INFORME

Relevancia para STXBP1

● Muy relevante ● Potencialmente relevante ● Largo plazo ○ Poco relevante

Nivel de evidencia

BÁSICA laboratorio **CÉLULAS** neuronas/organoides **ANIMAL** ratón o primate **PACIENTES** sin grupo control

ENSAYO ensayo clínico **APROBADO** tratamiento aprobado

Los enlaces del texto llevan a la fuente original.

Fracaso del ensayo fase 3 *Aspire* de apazunersen (GTX-102) en síndrome de Angelman

Qué ha ocurrido. El 2 de septiembre de 2026, Ultragenyx comunicó que el estudio fase 3 [Aspire](#) con [apazunersen](#) (GTX-102) en síndrome de Angelman no alcanzó el objetivo principal —cambio respecto al inicio en la puntuación cognitiva bruta de la escala Bayley-4— ni el objetivo secundario clave (respuesta neta en el Índice Multidominio de Respuesta, MDRI). El perfil de seguridad observado fue coherente con el de la fase 1/2. La empresa no ha publicado todavía los datos estadísticos detallados ni ha anunciado si continuará el desarrollo del fármaco.

Quién y cuándo. Ultragenyx Pharmaceutical; resultados preliminares (*topline*) anunciados el 2 de septiembre de 2026. El ensayo se completó en reclutamiento en julio de 2025 con unos 129 participantes de 4 a 17 años con delección materna completa de *UBE3A*.

Por qué importa para STXBP1. Apazunersen es un **oligonucleótido antisentido (ASO) intratecal** diseñado para reactivar la copia paterna silenciada de *UBE3A* y restaurar la proteína ausente. Es decir: misma familia tecnológica (ARN), misma vía de administración (punción lumbar), misma lógica terapéutica (**devolver proteína al cerebro de un niño con un trastorno del neurodesarrollo de causa monogénica**) y objetivos de eficacia muy parecidos a los que se plantearían para STXBP1 (cognición y desarrollo, no solo crisis).

Nivel de evidencia. ENSAYO Ensayo clínico (fase 3, controlado, en personas). Es el nivel de evidencia más alto de todos los incluidos este mes.

Limitaciones de la lectura. Un resultado negativo en fase 3 puede deberse a causas muy distintas: que el fármaco no funcione, que la dosis o la duración no fueran adecuadas, que se empezara demasiado tarde en el desarrollo cerebral, o que **las escalas usadas no sean capaces de detectar el cambio real**. Hasta que no se publiquen los datos completos, no se puede saber cuál de estas explicaciones pesa más. Conviene además recordar que **el síndrome de Angelman no es STXBP1**: el mecanismo (impronta genómica y silenciamiento del alelo paterno) es distinto del de la haploinsuficiencia de STXBP1.

¿Qué significa esto? Que la comunidad STXBP1 debe tomarse muy en serio dos cosas: **cuándo** se trata (probablemente cuanto antes, mejor) y **con qué se mide** el beneficio. La inversión que se está haciendo en historia natural ([STARR](#), [ESCO](#)) y en biomarcadores no es un trámite previo al “ensayo de verdad”: es precisamente lo que decide si un ensayo puede demostrar que un tratamiento funciona.

¿Qué NO significa? No significa que las terapias de ARN no sirvan, ni que hayan fracasado para STXBP1 —no hay ningún ASO de STXBP1 en personas—. Tampoco significa que no haya habido ningún efecto biológico: significa que no se alcanzó el beneficio prefijado en las medidas elegidas.

Siguiente paso a vigilar. Publicación de los datos completos de [Aspire](#); decisión de Ultragenyx sobre continuar o no; y, sobre todo, los resultados del otro ASO en Angelman, [obudanersen \(ION582\)](#) de Ionis, cuyo ensayo fase 3 [REVEAL \(NCT06914609\)](#) sigue reclutando con fin de la fase principal estimado en agosto de 2027. Que un segundo ASO con el mismo mecanismo acierte o falle será muy informativo.

1 Fracaso de fase 3 de apazunersen en Angelman (2 sep 2026)

- **Qué ha ocurrido:** ver “Avance destacado”.
- **Por qué importa:** primera lectura fase 3 de una terapia de restauración de proteína mediante ASO en un trastorno del neurodesarrollo infantil con objetivo cognitivo.
- **Nivel de evidencia:** ENSAYO Ensayo clínico fase 3.
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Potencialmente relevante** (tecnología y diseño transferibles; enfermedad y mecanismo distintos).
- **Qué falta:** datos completos, análisis por subgrupos y edad de inicio del tratamiento.
- **Fuente:** Ultragenyx, nota de prensa, 2 de septiembre de 2026 — ir.ultragenyx.com

2 Datos a 4 años de zorevunersen en Dravet, presentados en el Congreso Europeo de Epilepsia (1-9 sep 2026)

- **Qué ha ocurrido:** Stoke Therapeutics y Biogen presentaron en el **16º Congreso Europeo de Epilepsia (EEC), Atenas, 5-9 de septiembre de 2026**, los primeros resultados a 4 años de las extensiones abiertas de los estudios fase 1/2a. Las presentaciones incluyen los primeros resultados a 4 años en pacientes muy refractarios de 2 a 18 años (N=81); el 93 % (75/81) entró en las extensiones y el 77 % (58/75) seguía en tratamiento en el corte de los 4 años, con más de 930 dosis administradas a 31 de julio de 2026. Se notificaron valores elevados de proteína en líquido cefalorraquídeo en aproximadamente el 94 % de los pacientes, de los cuales el 59 % se clasificaron como acontecimiento adverso emergente del tratamiento. El reclutamiento europeo del ensayo fase 3 **EMPEROR** se completó en agosto de 2026; el reclutamiento en China está en curso y se prevé completar en la segunda mitad de 2026, con lectura de datos prevista para el tercer trimestre de 2027.
- **Por qué importa:** [zorevunersen](#) aumenta la producción de proteína a partir del alelo sano mediante ARN (tecnología TANGO). Es **el precedente clínico más directo de la estrategia “subir la proteína” que también se persigue en STXBP1**, y ahora con seguimiento de más de 5 años en algunos pacientes.
- **Nivel de evidencia:** ENSAYO Ensayo clínico, pero **extensión abierta sin grupo control**: los datos son de largo plazo, no comparativos. La prueba real es **EMPEROR**.
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Potencialmente relevante** (mecanismo aplicable a haploinsuficiencias; *SCN1A* no es *STXBP1*).
- **Qué falta:** los resultados controlados de fase 3 (Q3 2027).
- **Fuente:** Stoke Therapeutics / Biogen, 1 y 3 de septiembre de 2026 — investors.biogen.com

3 El espectro clínico de STXBP1 se amplía hacia epilepsias más leves (17 ago 2026)

- **Qué ha ocurrido:** un estudio del China Epilepsy Gene 1.0 Project identificó ocho variantes de *STXBP1* en pacientes con epilepsia. Seis se asociaron a encefalopatía del desarrollo y epiléptica (DEE) y dos a fenotipos más leves —una epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales (SeLECTS) y una epilepsia con crisis febriles plus (EFS+)—, lo que sugiere que las variantes de *STXBP1* pueden asociarse a un continuo clínico que va desde epilepsias benignas. Se evaluaron las variantes mediante modelado estructural y predicción biofísica, y su efecto sobre la expresión de Munc18-1 por inmunotransferencia en células HEK293T; la gravedad clínica siguió en líneas generales el impacto estructural previsto de la

variante y la abundancia de Munc18-1.

- **Por qué importa:** refuerza —con datos de pacientes y de laboratorio a la vez— la idea de que **la cantidad de proteína funcional es un determinante de la gravedad**. Ese es exactamente el supuesto sobre el que descansan la terapia génica, los ASO y el [fenilbutirato](#) en STXBP1.
- **Nivel de evidencia:** PACIENTES Estudio en pacientes + CÉLULAS modelo celular.
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Muy relevante** (es investigación directa sobre STXBP1 y sobre el mecanismo terapéutico central).
- **Qué falta:** los fenotipos leves proceden de un número muy pequeño de casos; hace falta replicación en cohortes independientes antes de cambiar el asesoramiento clínico.
- **Fuente:** Xu M, Guo X, Wang Z-K, Qi Y, *et al.* [CNS Neuroscience & Therapeutics](#). 2026 ago;32(8):e71093. DOI: 10.1002/cns.71093 — PMID 42609058 — [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](#)

4 Fenilbutirato en la práctica clínica real: beneficios referidos por familias y una toxicidad grave (número de sept 2026)

- **Qué ha ocurrido:** el número de septiembre de [Pediatric Neurology](#) publica un estudio de entrevistas semiestructuradas a padres de niños con encefalopatía por STXBP1 y por SLC6A1 tratados con [fenilbutirato](#) **fuera del contexto de un ensayo clínico**. Los autores parten de que estudios preclínicos y ensayos clínicos iniciales sugieren que el [fenilbutirato](#) —medicamento aprobado por la FDA y la EMA para trastornos del ciclo de la urea— puede mejorar el control de las crisis en ciertas encefalopatías del desarrollo y epilépticas, que su efecto sobre el desarrollo es desconocido y que comorbilidades como la hipotonía podrían aumentar el riesgo de toxicidad. La conclusión es que el [fenilbutirato](#) fue en general bien tolerado, con mejoría del control de crisis y del desarrollo, aunque se observó una hospitalización en cuidados intensivos por toxicidad relacionada con la dosis. En su resumen divulgativo, la [STXBP1 Foundation](#) (Estados Unidos) indica que la serie incluyó 13 niños con STXBP1 y 5 con SLC6A1, que la mayoría de los niños con STXBP1 que antes tenían crisis frecuentes y difíciles de controlar experimentaron reducciones importantes, algunos llegaron a quedar libres de crisis o pudieron retirar otros fármacos, y uno tuvo un aumento de las crisis; los padres describieron además avances en comunicación, interacción social, atención y nuevas habilidades motoras, aunque no está claro cuánto de ese progreso se debió al [fenilbutirato](#) y cuánto al desarrollo natural.
- **Por qué importa:** el [fenilbutirato](#) es hoy la vía de **reposicionamiento de fármaco** más avanzada en STXBP1 (ensayo piloto [NCT04937062](#), Weill Cornell), y muchas familias preguntan por él.
- **Nivel de evidencia:** PACIENTES Estudio en pacientes, pero **del tipo más débil**: sin grupo control, sin aleatorización, con resultados referidos por los padres y sujetos por tanto a expectativa y a sesgo de recuerdo.
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Muy relevante** por ser específico de STXBP1 y por su impacto inmediato en decisiones clínicas, aunque la calidad de la evidencia obliga a prudencia.
- **Qué falta:** un ensayo aleatorizado y controlado. Sin él, **no puede afirmarse que el [fenilbutirato](#) mejore el desarrollo**.
- **Fuente:** Barbour K, Stödborg T, Larsson A, Dahlin M, Grinspan ZM. [Pediatric Neurology](#). 2026 sep;182:91-97. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2026.06.012 (epub 20 jun 2026) — PMID 42447769 — [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](#)

5 Encuesta internacional a cuidadores sobre terapias futuras (anuncio 1 sep; apertura 15 sep 2026)

- **Qué ha ocurrido:** La [STXBP1 Foundation](#) (Estados Unidos) y [ESCO](#) anunciaron una [encuesta internacional a cuidadores](#), con lanzamiento el 15 de septiembre, destinada a informar los esfuerzos de preparación para ensayos clínicos y a asegurar que las perspectivas de pacientes y cuidadores sigan

siendo centrales a medida que avanza la investigación y el desarrollo terapéutico. La encuesta se denomina *STXBP1-RD Potential Future Therapies Caregiver Survey*, se publica durante el Mes Mundial de Concienciación sobre STXBP1 —celebrado en el noveno mes porque el gen STXBP1 está en el cromosoma 9— y permanecerá abierta un mes.

- **Por qué importa:** los reguladores exigen cada vez más evidencia sobre **qué consideran las familias un beneficio aceptable y qué riesgo están dispuestas a asumir**. Tras el caso [CAP-002](#), esta información es especialmente determinante para el diseño de futuros ensayos de terapia génica.
- **Nivel de evidencia:** no aplica (iniciativa de investigación centrada en el paciente).
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Muy relevante** y, además, **accionable hoy**.
- **Qué falta:** difusión. El valor de la encuesta depende del número y la diversidad geográfica de las respuestas.
- **Fuentes:** stxbp1disorders.org y stxbp1eu.org

4 Investigación directa sobre STXBP1 y terapia génica específica

Publicaciones del período

Además de las dos publicaciones recogidas en el Top 5, se ha indexado en el período:

“Más allá de las crisis”: propuesta de estudiar bulbo olfatorio y retina. Gagneja y Gupta señalan que, a medida que la cohorte clínica ha madurado, ha emergido la constatación de que los trastornos relacionados con STXBP1 no son canalopatías estáticas, sino que evolucionan con rasgos de neurodegeneración —regresión, temblor parkinsoniano y deterioro motor en pacientes adultos—, y proponen que el bulbo olfatorio y la retina son escenarios críticos y desatendidos para investigar los mecanismos de proteotoxicidad y agotamiento sináptico que probablemente impulsan la faceta neurodegenerativa de la enfermedad. Los propios autores reconocen que la aplicación rutinaria de estos biomarcadores puede ser difícil en personas con retraso del desarrollo grave, alteración de la comunicación o trastornos del movimiento, y que harían falta paradigmas conductuales asistidos por el cuidador o evaluaciones olfativas electrofisiológicas o de imagen.

- **Nivel de evidencia:** **BÁSICA** **Hipótesis / carta científica**, no datos originales.
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Largo plazo.** Interesa porque apunta a biomarcadores potencialmente medibles y no invasivos, pero hoy es una propuesta.
- **¿Qué significa?** Alguien plantea mirar donde no se está mirando. Nada más —y nada menos.
- **¿Qué NO significa?** No hay ningún dato nuevo que demuestre daño olfatorio o retiniano en personas con STXBP1, ni ninguna prueba diagnóstica nueva disponible.

- **Fuente:** Gagneja S, Gupta A. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2026;27:70. DOI: 10.1186/s43042-026-00900-1 — link.springer.com

Contexto reciente, publicado justo antes del período (se incluye por su importancia y su indexación reciente)

Estos trabajos **no son novedad de este mes**, pero definen el estado actual del campo y aparecerán como referencia en informes futuros:

- **Reunión científica anual (Research Roundtable), 16-17 de julio de 2026, Filadelfia.** Según el resumen publicado el 11 de agosto por la [STXBP1 Foundation](#) (Estados Unidos), asistieron más de 100 investigadores, médicos y socios de la industria, y la reunión se centró en tres objetivos: comprender cómo STXBP1 y sus distintas variantes afectan al organismo, compartir avances sobre posibles tratamientos y preparar las herramientas necesarias para futuros ensayos clínicos. Dos mensajes merecen atención especial:

- Omer Revah (Universidad Hebrea de Jerusalén) presentó organoides corticales humanos que pueden generarse con variantes de STXBP1 y usarse para probar fármacos u otras terapias antes de ensayarlas en personas. **CÉLULAS** Modelo celular/organoide.
- Ben Prosser (Universidad de Pensilvania) explicó que **aumentar los niveles de proteína STXBP1 en células de pacientes ha resultado difícil**: algunos tratamientos elevan el ARN mensajero de STXBP1, pero la proteína no sube en la misma medida, posiblemente porque las células tienen cantidades limitadas de la proteína asociada syntaxina-1. **Este es uno de los obstáculos técnicos más importantes del campo** y conviene que las familias lo conozcan: subir el mensaje genético no garantiza subir la proteína.
- El estudio de historia natural **STARR** cuenta con 180 participantes y entra en su tercer año, recogiendo información sobre crisis, movimiento, conducta, autocuidado, habilidades cognitivas, lenguaje y rasgos relacionados con el autismo; los datos sugieren que las personas con STXBP1-RD podrían agruparse en tres perfiles amplios: algunas cambian con el tiempo, otras se mantienen relativamente estables y otras no siguen el patrón más habitual para su edad.
- Fuente: stxbp1disorders.org

- **Revisión integral del panorama terapéutico (julio de 2026).** Samanta (Universidad de Arkansas) revisó estudios indexados hasta enero de 2026 y describe que los trastornos relacionados con STXBP1 afectan aproximadamente a 1 de cada 30 000–40 000 personas y figuran entre las causas monogénicas más frecuentes de encefalopatía del desarrollo y epiléptica; que la discapacidad intelectual grave o profunda afecta a la gran mayoría, que aproximadamente la mitad logra deambulación independiente y menos de un tercio comunicación verbal funcional; y que el manejo actual es empírico, siendo fenobarbital, clobazam y dieta cetogénica las opciones con evidencia retrospectiva más consistente para la reducción de crisis. *Epilepsy & Behavior*. 2026;184:111194. DOI: 10.1016/j.yebeh.2026.111194 — PMID 42462387.
- **Umbral terapéutico de la terapia génica.** En su resumen de marzo de 2026, la [STXBP1 Foundation](http://STXBP1Foundation.org) (Estados Unidos) describe un trabajo de Biogen sobre terapia génica de reemplazo para STXBP1: usando ratones modelo, administraron una terapia génica basada en AAV poco después del nacimiento y observaron reducción de la actividad cerebral similar a crisis, mejoría del movimiento y mejoría parcial del aprendizaje; midiendo cuántas neuronas captaban la terapia, identificaron un “umbral terapéutico” de al menos un 44 % de las neuronas corticales para obtener beneficio significativo, con efectos que duraron al menos un año, y desarrollaron además formas de medir STXBP1 y proteínas relacionadas en líquido cefalorraquídeo. **ANIMAL** Modelo animal. Publicado en *Molecular Therapy* en 2026, fuera del período analizado. Fuente del resumen: stxbp1disorders.org

Estado de las ocho estrategias terapéuticas (apartado 9 del encargo)

Con la información disponible a 13 de septiembre de 2026:

Estrategia	¿Existe investigación activa?	Nivel actual
A. Introducir una copia funcional de STXBP1	Sí (Biogen en preclínica; Capsida CAP-002 detenido ; vectores académicos presentados en el Roundtable 2026)	ANIMAL Preclínico. Sin ensayo abierto.
B. Aumentar la expresión del alelo sano	Sí (ASO en desarrollo en ENDD/Penn)	CÉLULAS ANIMAL Preclínico
C. Aumentar la cantidad de proteína STXBP1	Sí, y es donde se ha identificado el cuello de botella (limitación por syntaxina-1)	CÉLULAS Preclínico
D. Corregir directamente una variante (edición de bases/<i>prime editing</i>)	No consta ningún programa STXBP1 específico en fase avanzada	BÁSICA Exploratorio
E. Activar la expresión de STXBP1 (CRISPRa, edición epigenética)	No consta programa STXBP1 específico anunciado	BÁSICA Exploratorio
F. Restaurar STXBP1 específicamente en neuronas	Sí, es el objetivo de todos los vectores con tropismo neuronal	ANIMAL Preclínico
G. Compensar funcionalmente la pérdida	Sí (fenilbutirato ; moduladores de circuitos como bexicaserina)	PACIENTES ENSAYO Clínico inicial
H. Modificar mecanismos celulares alterados	Sí (proteostasis, Doc2, serotonina, cilios/Shh)	BÁSICA ANIMAL Investigación básica

Sin cambios respecto al mes anterior en ninguna de las ocho.

5 Terapias génicas y de ARN en otras enfermedades

Lectura conjunta del mes: dos señales opuestas

Este mes ofrece un contraste poco frecuente: **la misma tecnología (ASO intratecal para restaurar proteína en el cerebro de un niño) ha dado una señal negativa en una enfermedad y una señal positiva sostenida en otra.**

	Angelman (apazunerset)	Dravet (zorevunersen)
Mecanismo	Desilenciar el alelo paterno de <i>UBE3A</i>	Aumentar la producción desde el alelo sano de <i>SCN1A</i> (TANGO)
Diseño de la evidencia	Fase 3 aleatorizada y controlada	Extensión abierta sin control (fase 3 en curso)
Resultado del mes	No alcanza el objetivo principal (cognición)	Reducción sostenida de crisis y mejoría en cognición/conducta a 4 años
Qué enseña a STXBP1	Los objetivos cognitivos son muy exigentes de demostrar	Aumentar la proteína puede producir beneficio duradero y tolerable

Qué sería transferible a STXBP1. La química de los ASO, la vía intratecal, la experiencia regulatoria acumulada y —muy importante— la infraestructura de medidas de resultado. La estrategia **TANGO/“subir proteína desde el alelo sano”** es conceptualmente la más cercana a lo que necesita una haploinsuficiencia como STXBP1.

Qué obstáculos existirían. Tres, concretos: 1. **El cuello de botella de la proteína.** Como se señaló en el [Roundtable](#) 2026, en STXBP1 subir el ARN mensajero no se traduce automáticamente en más proteína, posiblemente por la disponibilidad limitada de syntaxina-1. En *SCN1A* este problema no se plantea del mismo modo. 2. **La ventana temporal.** STXBP1 se manifiesta en los primeros meses de vida; en Dravet el tratamiento empieza más tarde. No sabemos si el cerebro conserva la capacidad de recuperarse una vez establecido el trastorno. 3. **Las medidas de resultado.** El fracaso de [Aspire](#) con Bayley-4 como variable principal es una advertencia directa: hay que elegir bien qué se mide y en quién.

No debe asumirse que una tecnología eficaz en Dravet funcionará en STXBP1.

- **Nivel de evidencia:** ENSAYO Ensayo clínico (ambos).
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Potencialmente relevante.**

6 Tecnologías que podrían desbloquear una terapia para STXBP1

La pregunta clave del mes: ¿ha aparecido alguna tecnología que resuelva uno de los problemas que hoy dificultan desarrollar una terapia para STXBP1? Respuesta: no de forma decisiva. Ha habido avances en el conocimiento de las cápsides AAV que cruzan la barrera hematoencefálica, pero ninguno resuelve el problema principal —llegar a suficientes neuronas humanas con seguridad—.

Comparación sistemática de cápsides AAV en primates (edición de septiembre de 2026)

Hirai y colaboradores realizaron una evaluación sistemática de una década de cápsides AAV penetrantes en la barrera hematoencefálica en titíes e identificaron [VCAP-102](#) como un vector altamente eficiente que permite una transducción amplia de todo el cerebro tras administración intravenosa. En la versión preprint del trabajo, los autores detallan que entre las variantes ensayadas —PHP.B, PHP.eB, AAV-F, CAP-B22, CAP-B10, CPP.16, BR1N, CAP-Mac— ninguna reprodujo la penetración descrita cuando se evaluó en condiciones unificadas, y que [VCAP-102](#), identificado por Voyager Therapeutics, produjo en los tres animales examinados una transducción cerebral marcadamente más fuerte y extensa que AAV9.

- **Nivel de evidencia:** ANIMAL **Modelo animal** (primate no humano).
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Potencialmente relevante.** La administración intravenosa al cerebro es el requisito técnico central de cualquier terapia génica STXBP1 de cuerpo entero.
- **¿Qué significa?** Que muchas cápsides que parecían prometedoras en ratón **no funcionan igual en primates**, y que hay al menos una candidata que sí. Es una advertencia sobre la fragilidad de la extrapolación entre especies.
- **¿Qué NO significa?** No significa que [VCAP-102](#) funcione en personas ni que sea segura. Titíes no son niños.

- **Fuente:** Matsuzaki Y, Konno A, Sakamoto K, Uchida Y, Terasaki T, Hirai H. *Molecular Therapy Advances*. 2026;34(3):201783. DOI: 10.1016/j.omta.2026.201783 (epub 16 jun 2026; colección 10 sep 2026) — PMID 42405181.

Comparativa de cápsides en ratón (agosto de 2026)

Zhao, Ge, Song y colaboradores caracterizaron la distribución tisular y los patrones de expresión de tres cápsides AAV penetrantes en la barrera (PHP.eB, CNSRCV300, BI-hTFR1) tras administración intravenosa en ratón: comparadas con AAV9, PHP.eB y CNSRCV300 mostraron mayor penetración y transducción cerebral con tropismo predominantemente neuronal; el promotor neuronal hSyn atenuó ligeramente la expresión cerebral y redujo marcadamente la expresión fuera del objetivo en la periferia; no obstante, se verificó persistencia del AAV en tejidos periféricos, incluido el hígado, lo que indica riesgos de seguridad subyacentes.

- **Nivel de evidencia:** ANIMAL **Modelo animal** (ratón).
- **Relevancia para STXBP1:** ● **Largo plazo.** Es trabajo metodológico útil, sobre todo por el recordatorio de que **la persistencia hepática sigue siendo un problema de seguridad**, que es justamente el tipo de cuestión que el caso [CAP-002](#) ha puesto en primer plano.
- **Fuente:** *Virology Journal* (2026). DOI: 10.1186/s12985-026-03276-1.

Sobre el caso CAP-002 y la seguridad de la administración intravenosa

No hay novedades en septiembre de 2026. El estado del programa, recogido en informes del primer semestre, es el siguiente: Capsida cerró oficialmente el ensayo fase 1/2 [SYNRGY](#) ([NCT06983158](#)) de [CAP-002](#) tras el

fallecimiento del primer paciente tratado en septiembre de 2025 y la consiguiente suspensión clínica; el paciente falleció por edema cerebral y la empresa no ha confirmado la causa subyacente de ese edema. La autopsia confirmó el edema cerebral como causa de muerte pero no estableció de forma concluyente la causa subyacente, y la empresa señaló que el edema cerebral fue un resultado inesperado que no se había observado en los estudios de seguridad que apoyaron el ensayo. En mayo de 2026, Capsida indicó además que su investigación seguía sin respuestas porque el hospital donde se realizó el estudio no había compartido muestras de tejido de la autopsia, y que la cápsida utilizada tenía como diana el receptor ADAM-15.

- **Relevancia para STXBP1:** ● **Muy relevante** — es el único programa de terapia génica STXBP1 que llegó a personas.
- **¿Hay novedad este mes?** No. Sin actualizaciones públicas desde el 11 de mayo de 2026.

7 Restauración de función neuronal

No se han identificado en el período avances de suficiente entidad en restauración sináptica, plasticidad, reparación de circuitos o neuroregeneración con relevancia demostrable para STXBP1.

Las líneas que seguimos vigilando, sin novedades este mes:

- **Organoides corticales humanos con variantes STXBP1** (Revah, Universidad Hebrea de Jerusalén) como plataforma para probar rescate funcional antes de pasar a personas.
- **Proteostasis y agregación** ([fenilbutirato](#); inestabilidad de Doc2A/Doc2B).
- **Reversibilidad en el adulto:** la pregunta de si restaurar STXBP1 después del período crítico del desarrollo produce beneficio sigue sin respuesta definitiva en personas.

8 Ensayos clínicos

Ensayo	Identificador	Fase	Tratamiento / mecanismo	Población	Estado	Últ. actualización	Relevancia STXBP1
SYNRGY	NCT06983158	1/2a	CAP-002 , terapia génica AAV IV (reemplazo de STXBP1)	STXBP1-DEE, 18 meses – <8 años	Cerrado tras fallecimiento y suspensión	Cierre confirmado mayo 2026	●
ESCO (estudio europeo de preparación para ensayos)	NCT06625112	Observacional	—	STXBP1-RD, Europa	Reclutando	Verificado 2026-02; últ. envío 4-feb-2026	●
STARR (historia natural)	NCT06555965	Observacional	—	STXBP1-RD, EE. UU.	Reclutando (180 participantes, 3.er año)	Roundtable jul 2026	●
Fenilbutirato (glicerol fenilbutirato)	NCT04937062	1 (piloto, abierto)	Reposicionamiento; estabilización proteica	STXBP1-E y SLC6A1-NDD	En curso / uso extendido	Actualizado ene 2026	●
DEEP OCEAN (bexicaserina)	NCT06719141	3	Superagonista selectivo 5-HT _{2C} , oral	DEE de múltiples etiologías, incluida STXBP1-RD, 2–65 años	Aleatorización completada (20 jul 2026)	Resultados previstos fin de Q4 2026 o Q1 2027	●
EMERALD (relutrigina)	NCT07010471	3	Inhibidor preferente de la corriente persistente de sodio, oral	DEE de múltiples etiologías (~160 participantes, 2–65 años), incluida STXBP1-RD	Reclutamiento completado (may 2026)	Resultados previstos en Q4 2026	●
EMPEROR (zorevunersen)	NCT06872125	3	ASO intratecal (TANGO)	Dravet (<i>SCN1A</i>), 2–<18 años	Reclutamiento completado en EE. UU./R. Unido/Japón (jun 2026) y Europa (ago 2026); China en curso	Lectura prevista Q3 2027	●
Aspire (apazunersen)	—	3	ASO intratecal (<i>UBE3A</i>)	Angelman, 4–17 años	Objetivo principal no alcanzado (2 sep 2026)	2 sep 2026	●
REVEAL (obudanersen / ION582)	NCT06914609	3	ASO intratecal (<i>UBE3A</i>)	Angelman	Reclutando	Verificado 2026-08	●

Cambios de estado en el período analizado: [Aspire](#) pasa a “resultados negativos”; [EMPEROR](#) completa reclutamiento europeo (agosto de 2026); [REVEAL](#) actualiza verificación de estado (agosto de 2026). **Ningún cambio en ensayos específicos de STXBP1.**

Novedad para familias: la [encuesta a cuidadores de la STXBP1 Foundation](#) (Estados Unidos) y de [ESCO](#) abre el 15 de septiembre de 2026 y permanecerá abierta un mes.

9 Grupos y empresas

Sin nuevas incorporaciones identificadas en el período. Mapa actual de actores:

Académicos / hospitalarios

- ENDD - Children's Hospital of Philadelphia / Universidad de Pensilvania (Prosser, Helbig): ASO y biomarcadores. Preclínico.
- Baylor College of Medicine (Xue): modelos de haploinsuficiencia. Investigación básica/preclínica.
- Caltech (Gradinaru): ingeniería de cápsides. Origen de la tecnología de Capsida.
- Weill Cornell (Grinspan) + Children's Hospital Colorado + Karolinska + UC San Diego: [fenilbutirato](#). Clínico inicial.
- Universidad Hebrea de Jerusalén (Revah): organoides. Modelo celular.
- UCSF (Graziano): cilios y señalización Shh. Investigación básica.
- Universidad de Ámsterdam / VU (Verhage, Toonen): biología de MUNC18-1. Investigación básica.
- Universidad de Gunma, Japón (Hirai): evaluación de cápsides en primates.
- China Epilepsy Gene 1.0 Project (Guangzhou): genotipo-fenotipo.

Empresas

- **Capsida Biotherapeutics** — [CAP-002](#): programa **cerrado**.
- **Biogen** — terapia génica AAV para STXBP1: preclínico; también socio de [zorevunersen](#).
- **Praxis Precision Medicines** — relutrigina: fase 3 (EMERALD) en DEE amplias, incluida STXBP1-RD; decisión regulatoria en SCN2A/SCN8A el 27 de septiembre de 2026.
- **Lundbeck** — [bexicaserina](#): fase 3, población DEE amplia que incluye STXBP1.
- **Stoke Therapeutics** — plataforma TANGO: fase 3 en Dravet (relevancia por transferencia tecnológica).
- **Voyager Therapeutics** — cápsides ([VCAP-102](#)): plataforma de administración.

Colaboraciones público-privadas / fundaciones

- **STXBP1 Japan**: nueva asociación nacional de familias, presentada en febrero de 2026.
- **STXBP1 Foundation (Estados Unidos)** y **ESCO (European STXBP1 Consortium, Europa)**: historia natural, registro, preparación para ensayos, encuesta conjunta a cuidadores.
- Según la [STXBP1 Foundation](#) (Estados Unidos), en el tercer trimestre de 2026 hay más de 18 terapias potenciales en desarrollo para trastornos STXBP1, con varias en desarrollo preclínico y clínico. La misma fuente advierte explícitamente de un riesgo estructural: una terapia puede ser despriorizada por una biofarmacéutica por razones internas o de mercado, y las terapias desarrolladas inicialmente en el ámbito académico necesitan después un socio industrial para su desarrollo posterior y para los ensayos clínicos.

10 Nota sobre los niveles de evidencia

Los símbolos usados en este informe no son decorativos: indican **cuánto podemos concluir** de cada resultado.

- **BÁSICA** **Investigación básica** — se estudia cómo funciona la enfermedad. No hay tratamiento implicado.
- **CÉLULAS** **Modelo celular / neuronal / organoide** — se prueba algo en células humanas cultivadas. Útil para descartar rápido lo que no funciona; incapaz de predecir seguridad o beneficio en una persona.
- **ANIMAL** **Modelo animal** — ratón o primate. Permite ver efectos sobre un organismo completo. Muchísimos tratamientos que funcionan en ratón fallan después en personas.
- **PACIENTES** **Estudio en pacientes** — datos reales de personas, pero normalmente **sin grupo de comparación**: no permite separar el efecto del tratamiento del desarrollo natural del niño.

- **ENSAYO** **Ensayo clínico** — con grupo control y asignación al azar es el único diseño que puede demostrar que un tratamiento funciona.
- **APROBADO** **Tratamiento aprobado** — evaluado por una agencia reguladora y disponible. **Para STXBP1 no existe hoy ninguno dirigido a la causa.**

11 ¿Hay algo que pueda cambiar hoy?

Tratamiento: no. Ninguna novedad del mes modifica el tratamiento de una persona con STXBP1. El manejo sigue siendo sintomático.

Seguimiento: no de forma establecida. La propuesta sobre olfato y retina es una hipótesis, no una recomendación clínica.

Diagnóstico: matiz relevante para clínicos. El trabajo del 17 de agosto sugiere que variantes de *STXBP1* pueden aparecer en epilepsias más leves de lo esperado. Es un argumento más para no excluir *STXBP1* del diagnóstico genético en fenotipos menos graves. **No cambia el pronóstico de ninguna persona ya diagnosticada.**

Investigación clínica: sí.

- **Encuesta internacional a cuidadores (ESCO + STXBP1 Foundation, Estados Unidos): abre el 15 de septiembre de 2026 y dura un mes.** Participar es la acción concreta más útil que una familia puede realizar este mes.
- Los estudios de historia natural **STARR** (EE. UU., [NCT06555965](#)) y **ESCO** (Europa, [NCT06625112](#)) siguen reclutando.

Acceso a ensayos: sin cambios. No hay ningún ensayo de terapia génica STXBP1 abierto. El ensayo **DEEp OCEAN** de [bexicaserina](#), que incluye personas con STXBP1-RD, **ya completó su aleatorización en julio de 2026**: no admite nuevas incorporaciones.

Sobre el fenilbutirato: es un fármaco aprobado para otra indicación, con datos preliminares alentadores y una toxicidad grave descrita. Cualquier consideración sobre su uso debe hacerse exclusivamente con el equipo de neurología del paciente. **Este informe no constituye consejo médico.**

12 Evolución — línea base (19 de septiembre de 2026)

Al no haber informes anteriores, se establece aquí el punto de partida. A partir del próximo mes, esta tabla se completará con las columnas “Novedad” y “Situación actual”.

Línea de investigación	Situación a 13 sep 2026	Próximo hito a vigilar
Terapia génica AAV IV (reemplazo génico)	Detenida en clínica tras el cierre de SYNRGY ; activa en preclínica (Biogen, académicos)	¿Alguna empresa anuncia un nuevo programa o IND?
Umbral terapéutico y biomarcadores en LCR	Definido en ratón (~44 % de neuronas corticales); medidas de STXBP1 en LCR en desarrollo	Validación en personas
ASO para aumentar proteína STXBP1	Preclínico; cuello de botella identificado (limitación por syntaxina-1)	Superación del tope de proteína en neuronas humanas
Edición génica (bases / <i>prime</i> / CRISPRa)	Sin programa STXBP1 específico anunciado	Primera prueba de concepto en neuronas con variante de paciente
Fenilbutirato (reposicionamiento)	Piloto fase 1 + experiencia clínica no controlada	Ensayo aleatorizado y controlado
Bexicaserina (control de crisis, no causal)	Fase 3 con aleatorización completada	Resultados: fin de Q4 2026 / Q1 2027
Historia natural y medidas de resultado	STARR 180 participantes, 3.er año; ESCO reclutando; encuesta a cuidadores 15 sep	Publicación de trayectorias longitudinales
Administración al cerebro (cápsides)	VCAP-102 destaca en primates; seguridad de la vía IV bajo escrutinio tras CAP-002	Datos de seguridad en humanos de cápsides de nueva generación
Modelos (organoides, variantes específicas)	Organoides humanos y modelos con variantes de paciente disponibles	Uso para cribado de fármacos publicado
Genotipo-fenotipo	Espectro ampliado hacia fenotipos leves; gravedad ligada a abundancia de proteína	Replicación en cohortes independientes

13 Balance acumulado de 2026 (1 de enero – 19 de septiembre)

Esta sección no sustituye al balance anual, que corresponde al informe de diciembre. Es una **reconstrucción del año en curso a partir de las fuentes primarias**, hecha porque este es el primer informe de la serie y conviene fijar el punto de partida. Incluye además el balance del tercer trimestre (julio–septiembre).

Cronología de 2026

Mes	Hecho	Ámbito
Enero	La STXBP1 Foundation difunde entre las familias dos ensayos abiertos a personas con STXBP1-RD: DEEp OCEAN, de bexicaserina (20 ene), y EMERALD, de relutrigina (26 ene)	Ensayos clínicos
	Capsida confirma que la causa de muerte del primer paciente de SYNRGY fue un edema cerebral, sin causa subyacente establecida (8 ene)	Terapia génica
	Se publica el protocolo de los estudios de historia natural STARR y ProMMiS, con 164 personas con STXBP1-RD ya incluidas (medRxiv, 30 ene)	Preparación para ensayos
	Serie clínica china de 19 niños con encefalopatía por STXBP1 (Medicine , 16 ene)	Conocimiento clínico
	Trabajo de la Universidad de Michigan : STXBP1 tiene funciones “no sinápticas” en la	Investigación básica

supervivencia neuronal y el crecimiento de las dendritas

Febrero	Nace STXBP1 Japan , nueva asociación nacional de familias (10 feb)	Comunidad
	Nuevo modelo de ratón haploinsuficiente con afectación del sistema serotoninérgico (<i>Human Molecular Genetics</i> , 8 feb)	Modelo animal
	EEG cuantitativo en 10 niños con STXBP1 y 5 con SYT1 (Países Bajos): la desviación del patrón normal se asocia a mayor gravedad funcional	Biomarcadores
Marzo	La FDA acepta a trámite, con revisión prioritaria, la solicitud de aprobación de relutrigina para SCN2A/SCN8A-DEE, con decisión prevista el 27 de septiembre de 2026 (30 mar)	Fármacos
	<i>The New England Journal of Medicine</i> publica los datos de fase 1/2a de zorevunersen en Dravet (4 mar)	ARN / transferible
	Se publica el “umbral terapéutico” de la terapia génica de STXBP1: ~44 % de neuronas corticales en ratón, más medidas de STXBP1 en líquido cefalorraquídeo	Terapia génica
	Interacción no lineal entre <i>Stxbp1</i> y <i>Snap25</i> (Ámsterdam/Copenhague) y nuevo modelo de ratón con la variante R406H (China)	Investigación básica
Abril	Datos del programa de acceso ampliado de bexicaserina : reducción sostenida de crisis hasta 2 años en DEE	Fármacos sintomáticos
	Artículo sobre la ética de las terapias modificadoras en trastornos del neurodesarrollo (Países Bajos) y serie de cuatro casos de Singapur, uno con respuesta llamativa a cannabidiol	Cuidado clínico
Mayo	Capsida cierra oficialmente el ensayo SYNRGY (11 may) y se conoce que la cápsida de CAP-002 tenía como diana el receptor ADAM-15 (12 may)	Terapia génica
	Encoded Therapeutics presenta en ASGCT 2026 (12 may) datos preclínicos de dolor neuropático y de Angelman; no presentó datos de su programa STXBP1	Empresas
	Praxis completa el reclutamiento del ensayo de fase 3 EMERALD , que incluye a personas con STXBP1-RD; resultados previstos para el cuarto trimestre de 2026 (7 may)	Ensayos clínicos
Junio	Se completa el reclutamiento de EMPEROR en EE. UU., Reino Unido y Japón (30 jun)	ARN / transferible
	Modelo de encefalopatía STXBP1 en tejido cerebral fetal humano (Newcastle): reducir STXBP1 desorganiza la actividad de la subplaca	Modelo humano
Julio	Reunión científica anual (Research Roundtable , 16-17 jul, Filadelfia): organoides con variantes de paciente, papel	Investigación básica

	de STXBP1 en cilios y señalización Shh, y el obstáculo del tope de proteína	
	DEEP OCEAN completa la aleatorización (20 jul), con más de 350 participantes y más de 60 etiologías genéticas	Ensayos clínicos
	Revisión integral del panorama terapéutico de STXBP1 (<i>Epilepsy & Behavior</i> , 16 jul)	Síntesis
Agosto	Estudio italiano de resonancia magnética en 24 niños con STXBP1-RD frente a 48 controles: engrosamiento cortical, menor superficie frontal y posterior y pérdida de sustancia blanca; la discapacidad intelectual más grave se asocia a ventrículos mayores	Neuroimagen
	Investigadores suecos describen los papeles de Munc18-1 y Munc18-2 en la liberación de insulina; dos revisiones sobre encefalopatía epiléptica de inicio neonatal sitúan a STXBP1 entre sus causas genéticas principales	Investigación básica y clínica
	Se amplía el espectro clínico de STXBP1 hacia epilepsias más leves, ligando gravedad y abundancia de MUNC18-1 (17 ago)	Genotipo-fenotipo
	Se completa el reclutamiento europeo de EMPEROR	ARN / transferible
Septiembre	Anuncio de la encuesta internacional a cuidadores (1 sep; abre el 15)	Preparación para ensayos
	La encuesta internacional a cuidadores se abre oficialmente (15 sep)	Preparación para ensayos
	Fracasa la fase 3 Aspire de apazunersen en Angelman (2 sep)	ARN / transferible
	Datos a 4 años de zorevunersen en el Congreso Europeo de Epilepsia (3-9 sep)	ARN / transferible

Qué ha avanzado de verdad en 2026

- 1. El conocimiento de la enfermedad.** Es el avance más sólido y constante del año. Hoy sabemos que STXBP1 no es solo una proteína sináptica: interviene en la supervivencia neuronal, el crecimiento de las dendritas, los cilios y la señalización del desarrollo cortical, el [sistema serotoninérgico](#) y la organización temprana de circuitos en tejido cerebral humano. Esto amplía las dianas posibles y, a la vez, explica por qué corregir solo la transmisión sináptica podría no bastar.
- 2. La preparación para ensayos clínicos.** [STARR](#) pasó de 164 a 180 participantes y entró en su tercer año; [ESCO](#) recluta en Europa; se publicó el protocolo conjunto; se describieron tres perfiles de trayectoria; y se lanza una [encuesta internacional a cuidadores](#). Es, con diferencia, el terreno donde la comunidad STXBP1 ha ganado más posiciones en 2026.
- 3. La capacidad de medir el efecto de un tratamiento.** Se han consolidado candidatos a biomarcador: STXBP1 en líquido cefalorraquídeo, EEG cuantitativo, sensores de movimiento y volumetría por resonancia.

Qué se ha quedado igual

- **No hay ningún tratamiento dirigido a la causa.** El manejo sigue siendo sintomático, igual que el 1 de enero.
- **El tope de proteína.** Aumentar el ARN mensajero de STXBP1 no se traduce en un aumento proporcional de

- proteína. Es el mismo obstáculo que en 2025 y sigue sin resolverse.
- **La edición génica** (edición de bases, *prime editing*, CRISPRa) sigue sin ningún programa específico anunciado para STXBP1.
 - **La terapia génica de reemplazo en preclínica** avanza, pero no se ha anunciado ningún nuevo IND.

Qué ha retrocedido

- **El único ensayo de terapia génica para STXBP1 se ha cerrado.** El año empezó con una pregunta abierta sobre la causa del edema cerebral y sigue, de momento, sin respuesta, agravado por la falta de acceso a las muestras de la autopsia.
- **Encoded Therapeutics no presentó datos de su programa STXBP1** en su comunicación de [ASGCT 2026](#), que sí incluyó otros programas. Esto **no confirma** que el programa se haya detenido —una nota de prensa no es un informe de cartera—, pero es un dato a vigilar, sobre todo a la luz de la advertencia de la [STXBP1 Foundation](#) (Estados Unidos) sobre la despriorización de programas por parte de la industria.
- **La confianza general en la vía de los ASO** para trastornos del neurodesarrollo ha recibido un golpe con el resultado de [Aspire](#), aunque [zorevunersen](#) apunta en sentido contrario.

Análisis por áreas (situación a 19 de septiembre de 2026)

Área	Movimiento en 2026	Valoración
Investigación básica	Alto: funciones no sinápticas, cilios/Shh, serotonina, interacción entre genes	Avance real
Conocimiento de la enfermedad	Alto: espectro clínico ampliado, trayectorias, sueño, resonancia, EEG	Avance real
Tratamientos farmacológicos	Medio: fenilbutirato con datos no controlados; bexicaserina en fase 3 pendiente	Avance parcial
Terapias de ARN (en STXBP1)	Bajo: preclínico, con obstáculo técnico identificado	Sin cambio
Terapia génica (en STXBP1)	Negativo en clínica; positivo en preclínica (umbral terapéutico definido)	Retroceso clínico
Edición genética	Nulo específicamente para STXBP1	Sin cambio
AAV y cápsides	Medio: comparativas rigurosas entre especies; seguridad bajo escrutinio	Avance técnico
Administración al cerebro	Medio: VCAP-102 en primates; persistencia hepática como problema abierto	Avance parcial
Ensayos clínicos	Mixto: ninguno específico de STXBP1 abierto; DEEP OCEAN cerrado a reclutamiento	Sin cambio
Biomarcadores	Alto: líquido cefalorraquídeo, EEG cuantitativo, sensores, volumetría	Avance real
Nuevos grupos de investigación	Medio: Newcastle, Jerusalén, Gunma, Michigan, UCSF	Avance
Nuevas empresas	Nulo: ninguna incorporación identificada	Sin cambio
Tecnologías externas relevantes	Alto: TANGO, ASO intratecales, cápsides de nueva generación	Avance

Balance del tercer trimestre (julio - septiembre de 2026)

Línea de investigación	Hace 3 meses (junio)	Situación actual (septiembre)	Cambio
Terapia génica STXBP1	Ensayo cerrado; preclínica activa	Igual, sin novedades desde mayo	Sin cambio
Proteína y ARN en STXBP1	Obstáculo intuitivo	Obstáculo explicitado en el Research Roundtable (limitación por sintaxina-1)	Mejor definido
Historia natural	STARR con 164-180 participantes	180 participantes y tres perfiles de trayectoria descritos	Avance
Participación de las familias	Sin ninguna acción abierta	Encuesta internacional abierta desde el 15 de septiembre	Avance
ASO en enfermedades vecinas	Expectativa alta y no contrastada	Una fase 3 fallida (Angelman) y una señal positiva a 4 años (Dravet)	Expectativa recalibrada
Espectro clínico	DEE grave	Continuo que incluye epilepsias leves	Avance
Cápsides y administración cerebral	Prometedoras en ratón	Validadas con reservas en primates	Avance técnico

¿Estamos hoy más cerca de un tratamiento para STXBP1 que hace un año?

En capacidad de demostrar que un tratamiento funciona, claramente sí. En disponibilidad real de un tratamiento, no.

A favor: hoy existe un umbral cuantificado de cuántas neuronas hay que alcanzar, candidatos a biomarcador para saber si una terapia está actuando, una cohorte de historia natural en su tercer año con trayectorias descritas, modelos humanos —organoides y tejido cerebral fetal— para probar antes de llegar a las personas, y una comprensión mucho más fina de qué hace realmente la proteína. Nada de esto existía con esta solidez hace un año.

En contra: el único intento en personas terminó con el fallecimiento de un niño y el cierre del ensayo, sin que se conozca la causa; el obstáculo técnico central —conseguir que suba la proteína, no solo el mensaje— sigue sin resolverse; y no ha entrado ninguna empresa nueva en el campo.

La lectura honesta es que **2026 ha sido un año de consolidación científica dentro de un retroceso clínico**. El camino hacia un tratamiento no es más corto que hace doce meses, pero está mucho mejor señalizado: sabemos con más precisión qué hay que conseguir, cuánto hay que conseguir y cómo mediremos si se ha conseguido. Para una enfermedad cuyo primer ensayo ha terminado de la peor manera posible, esa diferencia no es menor: es exactamente lo que hace posible que haya un segundo intento mejor diseñado.

14 Qué vigilar en el próximo trimestre (octubre – diciembre de 2026)

- Decisión de la FDA sobre relutrigina el 27 de septiembre de 2026.** Sería la primera terapia aprobada para una encefalopatía epiléptica genética concreta (SCN2A/SCN8A). No es STXBP1, pero abre el camino regulatorio.
- Resultados del ensayo de fase 3 EMERALD (relutrigina), previstos para el cuarto trimestre de 2026,** con personas con STXBP1-RD incluidas.
- Reunión anual de la American Epilepsy Society (Los Ángeles, 7-9 de diciembre de 2026),** foro habitual de las novedades en STXBP1.
- Datos completos del ensayo [Aspire](#)** y decisión de Ultragenyx sobre el futuro de [apazunersen](#).
- Ensayo [REVEAL \(ION582/obudanersen\)](#) en Angelman** — el segundo ASO con el mismo mecanismo; su evolución dirá si el fracaso de [Aspire](#) fue del fármaco o de la estrategia.

6. **Resultados de DEEP OCEAN (bexicaserina)** — previstos para finales de 2026 o comienzos de 2027; incluye personas con STXBP1-RD.
7. **Capsida / CAP-002** — cualquier comunicación sobre la causa del edema cerebral, sobre la diana ADAM-15 o sobre un eventual rediseño del programa.
8. **Abstracts y presentaciones del Congreso Europeo de Epilepsia (EEC, Atenas, 5-9 sep 2026)** relacionados con STXBP1, a medida que se publiquen.
9. **Reunión anual de la American Epilepsy Society (AES), diciembre de 2026** — históricamente, el foro donde se presentan las novedades de STXBP1.
0. **Publicación de los datos longitudinales de STARR y del registro ESCO.**
1. **Programa de ASO de ENDD/Penn** — ¿se ha superado el tope de producción de proteína?
2. **Cápsides de nueva generación (VCAP-102, BI-hTFR1 y similares)** — primeros datos de seguridad en personas.
3. **Resultados de la encuesta internacional a cuidadores** (cierre previsto a mediados de octubre de 2026).

15 Conclusión

¿Ha cambiado este mes nuestra perspectiva sobre la posibilidad de tratar STXBP1?

Sí, pero de forma matizada y no en la dirección que muchas familias esperarían.

- **Avances demostrados (en personas, con control):** ninguno para STXBP1. Y uno **negativo** en una enfermedad vecina: [Aspire](#) no alcanzó su objetivo en Angelman. Esto obliga a moderar expectativas sobre la facilidad de demostrar mejoría **cognitiva** en un ensayo, incluso cuando la biología del fármaco es correcta.
- **Resultados prometedores (sin control):** los datos a 4 años de [zorevunersen](#) en Dravet, que apoyan que aumentar la proteína desde el alelo sano puede producir beneficio duradero y tolerable. Es la señal más alentadora del mes para la lógica terapéutica que STXBP1 comparte.
- **Investigación preclínica:** sin rupturas. El obstáculo identificado en el [Roundtable](#) de julio —que subir el ARN mensajero de STXBP1 no basta para subir la proteína— sigue siendo el problema técnico central y **este mes no se ha resuelto**.
- **Tecnologías transferibles:** la comparación de cápsides en primates aporta un dato útil y una advertencia importante sobre la extrapolación entre especies, pero no desbloquea nada.
- **Hipótesis experimentales:** la propuesta sobre biomarcadores olfatorios y retinianos es interesante y está sin probar.

En términos netos: **seguimos aproximadamente donde estábamos hace un mes en cuanto a tratamientos, pero entendemos mejor el terreno**. Dos lecciones concretas se consolidan: que la elección de las medidas de resultado puede decidir el destino de un ensayo, y que la preparación para ensayos —historia natural, biomarcadores, participación de las familias— no es el preámbulo de la investigación, sino parte esencial de ella.

Para STXBP1, el año 2026 ha sido duro: el primer ensayo de terapia génica terminó de la peor manera posible. Pero el trabajo que determina si habrá un segundo ensayo, y si ese segundo ensayo podrá demostrar algo, **está ocurriendo ahora mismo**, y en septiembre de 2026 tiene una puerta de entrada abierta y concreta para las familias: la [encuesta internacional a cuidadores](#).

16 Glosario

- **AAV (virus adenoasociado):** virus inofensivo modificado que se usa como “vehículo” para llevar un gen a las células. Es la base de la mayoría de las terapias génicas del sistema nervioso.
- **ASO (oligonucleótido antisentido):** molécula sintética muy pequeña que se une al ARN de una célula y cambia cómo se lee, para producir más proteína, menos, o una versión distinta. Suele administrarse por punción lumbar.
- **Barrera hematoencefálica:** filtro que protege el cerebro e impide el paso de la mayoría de las sustancias desde la sangre. El gran obstáculo de las terapias cerebrales.
- **Biomarcador:** medida objetiva (en sangre, líquido cefalorraquídeo, EEG, imagen) que informa sobre el estado de la enfermedad o sobre si un tratamiento está actuando.
- **Cápside:** la “carcasa” exterior del virus. Determina a qué células llega. Se puede modificar en el laboratorio para dirigirla a las neuronas.
- **CRISPRa (activación por CRISPR):** uso de la maquinaria CRISPR no para cortar el ADN, sino para encender la expresión de un gen.
- **DEE (encefalopatía del desarrollo y epiléptica):** grupo de epilepsias graves de inicio en la infancia en las que las crisis y la alteración del desarrollo coexisten.
- **Edición de bases / prime editing:** técnicas que corrigen letras concretas del ADN sin cortar las dos hebras. Más precisas que el CRISPR clásico.
- **Extensión abierta (OLE):** fase posterior a un ensayo en la que todos los participantes reciben el fármaco y todos saben que lo reciben. Da información sobre el largo plazo, pero no permite comparar con placebo.
- **Haploinsuficiencia:** situación en la que una sola copia funcional del gen no basta. Es el mecanismo principal en STXB1.
- **Intratecal:** administración en el líquido que rodea la médula espinal, mediante punción lumbar.
- **LCR (líquido cefalorraquídeo):** líquido que baña cerebro y médula. Permite medir proteínas del sistema nervioso.
- **MUNC18-1:** la proteína que fabrica el gen *STXB1*. Organiza la liberación de neurotransmisores en la sinapsis.
- **Objetivo principal (endpoint):** la medida que se fija de antemano para decidir si un ensayo ha funcionado. Si no se alcanza, el ensayo se considera fallido aunque haya otros resultados favorables.
- **Organoide:** minitejido cerebral cultivado en laboratorio a partir de células humanas. Permite estudiar la enfermedad en células humanas reales.
- **Reposicionamiento de fármacos:** usar un medicamento ya aprobado para otra enfermedad. Es más rápido y barato porque su seguridad ya se conoce en parte.
- **Sintaxina-1:** proteína compañera de MUNC18-1. Su cantidad limitada puede impedir que aumentar el ARN de STXB1 se traduzca en más proteína.
- **TANGO:** tecnología que usa ASO para que la célula fabrique más proteína a partir de la copia sana del gen.
- **Tropismo:** preferencia de un virus o vector por un tipo de célula concreto (por ejemplo, tropismo neuronal).

17 Control de calidad de este informe

- Todas las novedades presentadas como tales pertenecen al período 1 de enero – 19 de septiembre de 2026, con su fecha señalada. Lo anterior a 2026 aparece marcado explícitamente como **contexto**.
- Se han priorizado fuentes primarias (PubMed, revistas revisadas por pares, ClinicalTrials.gov, notas de prensa oficiales de las empresas y de las asociaciones de pacientes). Los medios se han usado únicamente para

detectar información, localizando después la fuente original.

- Se diferencia en todo momento entre células, animales y personas, y entre ensayo controlado y observación no controlada.
- Se señalan explícitamente los resultados procedentes de empresas que aún no han sido publicados de forma independiente: los datos de [zorevunersen](#) presentados en el [EEC](#) y los resultados preliminares de [Aspire](#) proceden de notas de prensa corporativas y **no están publicados en revistas revisadas por pares ni disponibles en su totalidad**.
- No se ha incluido información secundaria para dar volumen. Las áreas revisadas sin resultados relevantes (restauración de función neuronal; edición génica específica de STXBP1; nuevos grupos y empresas) se declaran como tales.
- No se ha inventado ningún identificador, DOI, enlace ni comparación con informes anteriores.

Publicaciones científicas

1. Xu M, Guo X, Wang Z-K, Qi Y, Ye T-T, Xu J, Deng W-W, Zhuang M-Z, Shi Y-W, Xiong F, Liu X-R; China Epilepsy Gene 1.0 Project. *STXBP1 Variants Associated With Epilepsy With Variable Severity*. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2026 ago;32(8):e71093. DOI: 10.1002/cns.71093. PMID: 42609058. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
2. Barbour K, Stöddberg T, Larsson A, Dahlin M, Grinspan ZM. *Parent-Reported Improvement in Seizure Control and Development After Phenylbutyrate Treatment in Children With STXBP1 and SLC6A1*. Pediatric Neurology. 2026 sep;182:91-97. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2026.06.012 (epub 20 jun 2026). PMID: 42447769. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
3. Gagneja S, Gupta A. *Beyond the seizure: the overlooked sensory phenotypes of Munc18-1 dysfunction*. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2026;27:70. DOI: 10.1186/s43042-026-00900-1. link.springer.com
4. Matsuzaki Y, Konno A, Sakamoto K, Uchida Y, Terasaki T, Hirai H. *Systematic evaluation of BBB-penetrant AAV capsids in marmosets identifies VCAP-102 as a highly efficient brain-transducing capsid*. Molecular Therapy Advances. 2026;34(3):201783. DOI: 10.1016/j.omta.2026.201783. PMID: 42405181. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
5. Zhao J, Ge X, Song M, et al. *Comparative study of BBB-crossing AAV capsids for central nervous system delivery efficiency*. Virology Journal. 2026. DOI: 10.1186/s12985-026-03276-1. link.springer.com
6. Samanta D. *From synaptic dysfunction to targeted intervention: a comprehensive review of STXBP1 encephalopathy and precision therapeutic strategies*. Epilepsy & Behavior. 2026;184:111194. DOI: 10.1016/j.yebeh.2026.111194. PMID: 42462387. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov (publicado en julio de 2026; contexto)

Ensayos clínicos y registros

7. SYNRGY — CAP-002 en encefalopatía STXBP1: clinicaltrials.gov
8. ESCO — estudio multicéntrico europeo de preparación para ensayos en STXBP1: clinicaltrials.gov
9. STARR — historia natural STXBP1, EE. UU. (NCT06555965): stxbp1disorders.org
0. Glicerol fenilbutirato en STXBP1 y SLC6A1 (NCT04937062).
1. REVEAL — obudanersen (ION582) en Angelman: clinicaltrials.gov
2. DEEP OCEAN — bexicaserina en DEE (NCT06719141): lundbeck.com
3. EMPEROR — zorevunersen en Dravet (NCT06872125).

Comunicados institucionales y de empresa

4. Ultragenyx. *Ultragenyx Announces Phase 3 Aspire results in Angelman Syndrome*. 2 sep 2026. ir.ultragenyx.com
5. Stoke Therapeutics / Biogen. *...Present Long-Term Clinical Data... at the 16th European Epilepsy Congress (EEC)*. 3 sep 2026. investors.biogen.com
6. STXBP1 Foundation (Estados Unidos). *New STXBP1 Caregiver Survey to Help Advance Clinical Trial Readiness*. 1 sep 2026. stxbp1disorders.org
7. ESCO (European STXBP1 Consortium). *ESCO and the STXBP1 Foundation Announce Upcoming International Caregiver Survey to Inform Future Therapies*. Sep 2026. stxbp1eu.org
8. STXBP1 Foundation (Estados Unidos). *Strides in STXBP1 Research* (resumen de publicaciones de julio de 2026). 22 ago 2026. stxbp1disorders.org
9. STXBP1 Foundation (Estados Unidos). *Highlights of the 2026 STXBP1 Research Roundtable Meeting*. 11 ago 2026. stxbp1disorders.org
0. STXBP1 Foundation (Estados Unidos). *Therapeutic Pipeline* (estado Q3 2026). stxbp1disorders.org

1. Capsida Biotherapeutics — actualizaciones a la comunidad STXBP1 (últimas: 8 ene 2026 y 11 may 2026). capsida.com

Fuentes del balance acumulado de 2026

5. STXBP1 Foundation (Estados Unidos). *Strides in STXBP1 Research*: [enero](#) · [febrero](#) · [marzo](#) · [abril/mayo](#) · [junio](#) · [julio](#).
6. Xu G, Lu J, Ye P, *et al.* *Phenotypic assessment of Stxbp1 haploinsufficiency reveals neurological disabilities in serotonergic system*. Human Molecular Genetics. 2026 feb 8;35(1):ddaf161. DOI: 10.1093/hmg/ddaf161. PMID: 41263692.
7. *Human brain slice culture model of STXBP1 encephalopathy reveals disruption of neuronal network activity and changes in gene expression*. Experimental Neurology. 2026. DOI: 10.1016/j.expneurol.2026.115855. PMID: 42214744.
8. *Clinical and genotypic characteristics of 19 children with STXBP1-encephalopathy*. Medicine. 2026 ene 16;105(3):e47269. DOI: 10.1097/MD.00000000000047269. PMID: 41560101.
9. *A Prospective Natural History Study Protocol for Clinical Trial Readiness in Synaptic Disorders* (protocolos STARR y ProMMiS). medRxiv, 30 ene 2026. medrxiv.org
10. Stoke Therapeutics. *The New England Journal of Medicine Publishes First Data to Demonstrate the Potential for Disease Modification in Dravet Syndrome*. 4 mar 2026. investor.stoketherapeutics.com
11. Encoded Therapeutics. *Encoded Therapeutics Presents New Preclinical Data at ASGCT 2026...* 12 may 2026. encoded.com
12. Lundbeck. *Last patient randomized in DEEP OCEAN*. 20 jul 2026. lundbeck.com
13. STXBP1 Foundation (Estados Unidos). *Strides in STXBP1 Research* (novedades de agosto de 2026). 13 sep 2026. stxbp1disorders.org
14. STXBP1 Foundation (Estados Unidos). *The Global STXBP1 Caregiver Survey is Live!* 15 sep 2026. stxbp1disorders.org
15. Praxis Precision Medicines. *FDA Acceptance and Priority Review of New Drug Application for Relutrigine in Patients with SCN2A and SCN8A DEEs*. 30 mar 2026. ir.praxismedicines.com
16. Praxis Precision Medicines. *Corporate Update and First Quarter 2026 Financial Results* (reclutamiento de EMERALD completado). 7 may 2026. ir.praxismedicines.com

Cobertura periodística utilizada para detección (fuente primaria localizada posteriormente)

2. BioXconomy. *Capsida confirms closure of SYNRGY gene therapy trial*. May 2026.
3. STAT News. *Capsida says it still doesn't know what caused gene therapy death*. 12 may 2026.
4. BioPharm International. *Ultragenyx's Apazunersen Fails Phase 3 Angelman Syndrome Trial*. 3 sep 2026.

Informe elaborado para el Observatorio de Investigación STXBP1. Documento de divulgación científica. No constituye consejo médico: cualquier decisión sobre tratamiento debe tomarse con el equipo médico responsable.