

REVINDICACIONES

1. Un constructo de ácido nucleico que comprende un transgén caracterizado porque codifica:
 - i. una proteína de unión a la syntaxina 1 (STXBP1) que comprende la isoforma a, b, c, d, e, f, g o h, que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16 respectivamente; o
 - ii. una secuencia que tiene al menos 95 % de identidad de secuencia con respecto a las SEQ ID NO: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 y que mantiene la funcionalidad como STXBP1; o
 - iii. una variante de origen natural que comprende, con referencia a la SEQ ID NO: 9, una o más mutaciones, como se observa en la Tabla 7.
2. El constructo de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el transgén codifica:
 - i. la variante de transcrito 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 de STXBP1, que tiene la secuencia dada en la SEQ ID NO: 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 o 33 respectivamente; o
 - ii. una secuencia que tiene al menos 95 % o 96 % o 97 % o 98 % o 99 % o 99,5 % de identidad de secuencia con respecto a las SEQ ID NO: 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 o 33.
3. El constructo de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el transgén codifica la isoforma a de STXBP1 y comprende una secuencia de ADNc de la SEQ ID NO: 7; o una secuencia que tiene al menos 95 % o 96 % o 97 % o 98 % o 99 % o 99,5 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 7.
4. El constructo de ácido nucleico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque, además, comprende un activador ligado operativamente con dicho transgén, en el cual dicho activador comprende:
 - i. un activador CAG 1,6 kb de la SEQ ID NO: 1; o
 - ii. un activador hSYN de la SEQ ID NO: 2; o
 - iii. un activador MECP2 de la SEQ ID NO: 3; o
 - iv. un activador hNSE de la SEQ ID NO: 4; o
 - v. un activador CamKII de la SEQ ID NO: 5; o
 - vi. un activador hSTXBP1 endógeno de la SEQ ID NO: 6; o

- vii. un activador MECP2 de la SEQ ID NO: 3 operativamente ligado en una orientación 5' hacia 3' a un MECP2-intrón de la SEQ ID NO: 37.
5. El constructo de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el constructo comprende una secuencia de señal de poliadenilación de SV40 de la SEQ ID NO: 8.
6. Un vector vírico que comprende el constructo de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el vector vírico comprende, además, una repetición terminal invertida (ITR) en el flanco 5' y/o 3' de dicho constructo de ácido nucleico.
7. El vector vírico de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la 5'ITR y/o la 3'ITR comprenden la ITR de un virus adenoasociado (AAV) natural.
8. El vector vírico de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, caracterizado porque la 3'ITR comprende la SEQ ID NO: 18 y/o la 5'ITR comprende la SEQ ID NO: 19.
9. Una partícula vírica que comprende un constructo de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un vector vírico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.
10. La partícula vírica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque comprende una proteína de cápside de VP1 proveniente de un AAV seleccionado entre el grupo que consiste en AAV2, AAV5, AAV6, AAV8, AAV9, AAV10, AAVtt o sus combinaciones.
11. La partícula vírica de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque la proteína de cápside proviene de AAVtt o AAV9 y comprende la SEQ ID NO: 20 o 21 respectivamente, o una secuencia que tiene al menos 98,5 % o 99 % o 99,5 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 20 o 21.
12. La partícula vírica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para uso en terapia.

13. La partícula vírica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el tratamiento y/o prevención de un trastorno genético de STXBP1 asociado con encefalopatía epiléptica de inicio temprano grave.
14. La partícula vírica para el uso de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13 en el tratamiento del síndrome de Ohtahara, el síndrome de West o el síndrome de Dravet.
15. Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad que se caracteriza por la pérdida de la actividad funcional de STXBP1, caracterizado porque comprende administrar una partícula vírica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 a un sujeto que lo necesita.
16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque dicha enfermedad está asociada con al menos una mutación en un paciente, lo que conlleva a una variante de STXBP1 patológica, en el cual dicha variante de STXBP1 patológica comprende, con referencia a la SEQ ID NO:9, una mutación o combinación de mutaciones, tal como se observa en la Tabla 5 y/o la Tabla

