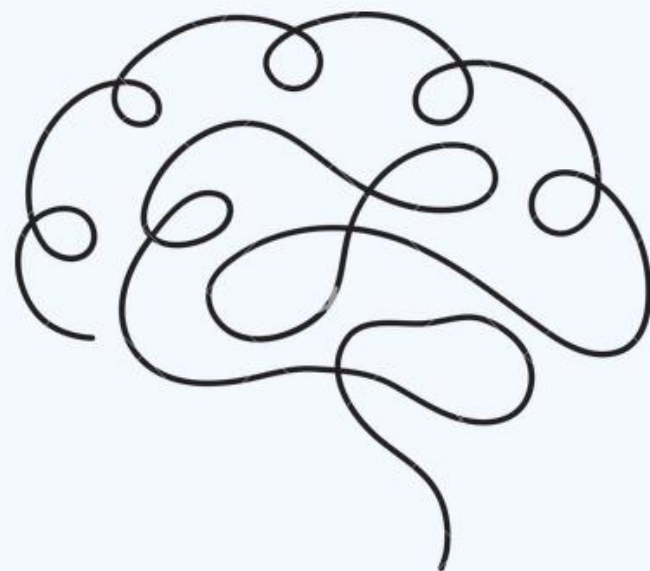


RICORS-ICTUS 2025

¿EXISTEN BUENOS MODELOS ANIMALES DE SVD?

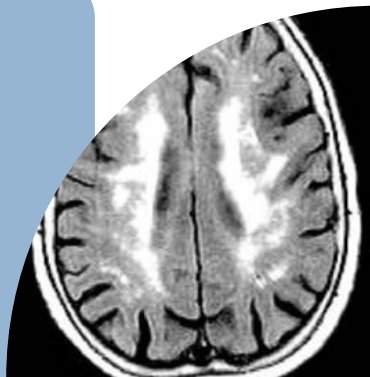


CARMEN DEL RÍO
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

¿POR QUÉ UTILIZAR MODELOS ANIMALES?

COMPLEJIDAD PATOLOGÍA

- No tejido cerebral en fase preclínica
- Evolución lenta y heterogénea
- Ausencia de buenos biomarcadores



TIEMPO

- Observar en tiempo real
- Manipular variables específicas
- Repetir condiciones experimentales de forma controlada



MECANISMOS CAUSALES

- Mecanismos celulares y moleculares
 - Biomarcadores
- Interacción con otras patologías



VALIDAR TERAPIAS

- Eficacia y ventanas terapéuticas
- Efectos a largo plazo y mecanismos terapéuticos
- Comprobar seguridad



UN BUEN MODELO ANIMAL DEBERÍA REPRODUCIR:

AFECCIÓN DE ARTERIOLAS
PERFORANTES

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

INFARTOS LACUNARES

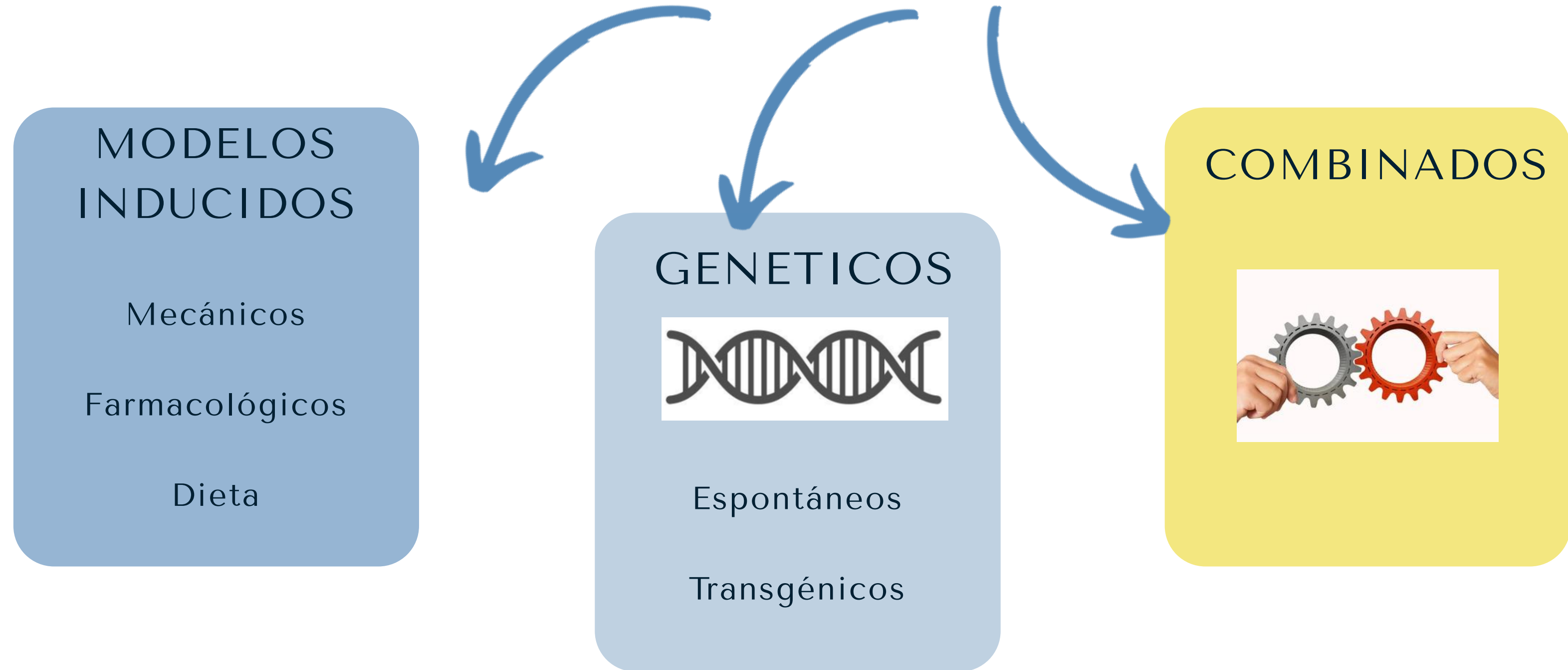
MICROHEMORRAGIAS

AFECCIÓN DE LA BHE

CAMBIOS COGNITIVOS



MODELOS ANIMALES DE ECPV



MODELOS INDUCIDOS

Tipo de modelo		Ventajas	Limitaciones	Utilidad
Mecánicos	2-VO	Hipoperfusión crónica sostenida	Lesión aguda o focal - No progresión Falta reperfusión No reproduce bien infartos lacunares o MH Daño cortical más que subcortical Cirugía invasiva	Daño sustancia blanca
	Microémbolos	Lesiones reproducibles Cambios en sustancia blanca		Terapias antitrombóticas Mecanismos trombosis local
	Fototrombosis	Infarto cortical localizado		
	Constrictores ameroides	Hipoperfusión progresiva		Evaluar progresión
Farmacológicos	Endotelina-1 L-NAME / L-NIO	Disfunción endotelial sistémica Pérdida de vasorreactividad Inflamación vascular crónica	Lesión aguda No reproduce bien infartos lacunares o MH Cirugía invasiva	Modelo temprano
	Angiotensina II	Hipertensión y disfunción vascular Alteración BHE Inflamación	No reproduce infartos lacunares o MH Afectación sustancia blanca leve y tardía	Estudio vasoprotectores
Dietéticos	Hiperhomocisteinemia ↑metionina, ↓B6/9/12	Daño progresivo y difuso Microhemorragias, Inflamación y disfunción BHE Dimorfismo sexual Deterioro cognitivo	Alteración global del flujo global Diferenciar déficits cognitivos por falta vit B	Modelo temprano Progresión

MODELOS GENÉTICOS ESPONTÁNEOS

RATAS ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS (SHR)

- Hipertensión desde 6-8 semanas
- Daño vascular progresivo (remodelado, pérdida de reactividad, disfunción endotelial)
- Alteraciones en el flujo y disrupción BHE
- Inflamación
- Cambios en la perfusión de sustancia blanca

RATAS HIPERTENSAS SUSCEPTIBLES A ECV (SHR-SP)

- Fenotipo más severo
- Alta susceptibilidad a rotura de vasos y hemorragias (10 vs 80%)
- Microinfartos
- Déficits motores
- Deterioro cognitivo

LIMITACIONES

- Curso lento
- Variabilidad interindividual
- No reproduce mut humanas

BUEN MODELO DE ECV ESPORÁDICA
INCLUYE FACTORES SISTÉMICOS
EVALUAR TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

MODELOS GENÉTICOS TRANSGÉNICOS

COMPONENTE
INFLAMATORIO

ALTERACIÓN DE LA
MATRIZ VASCULAR

Deleción Col8a1

Mutación Col4a1

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

eNOS KO

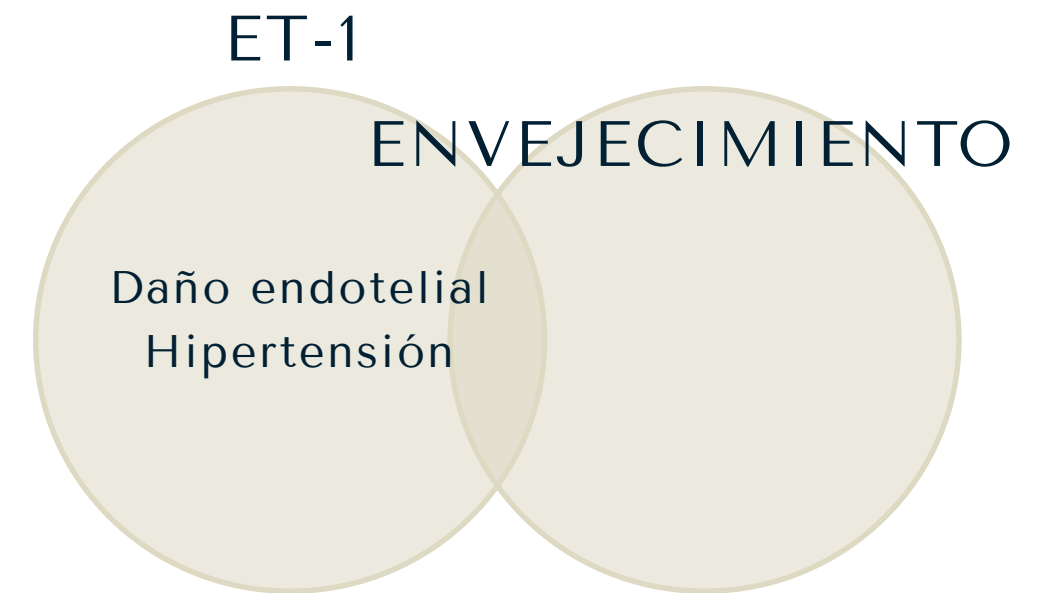
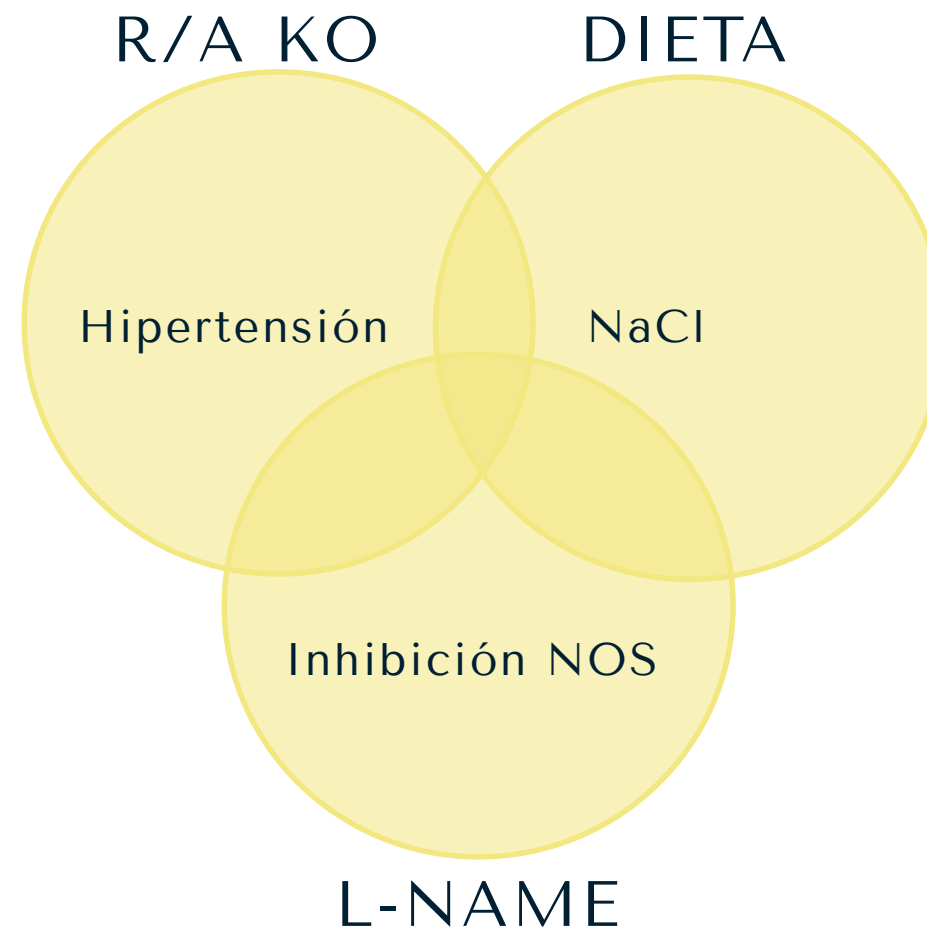
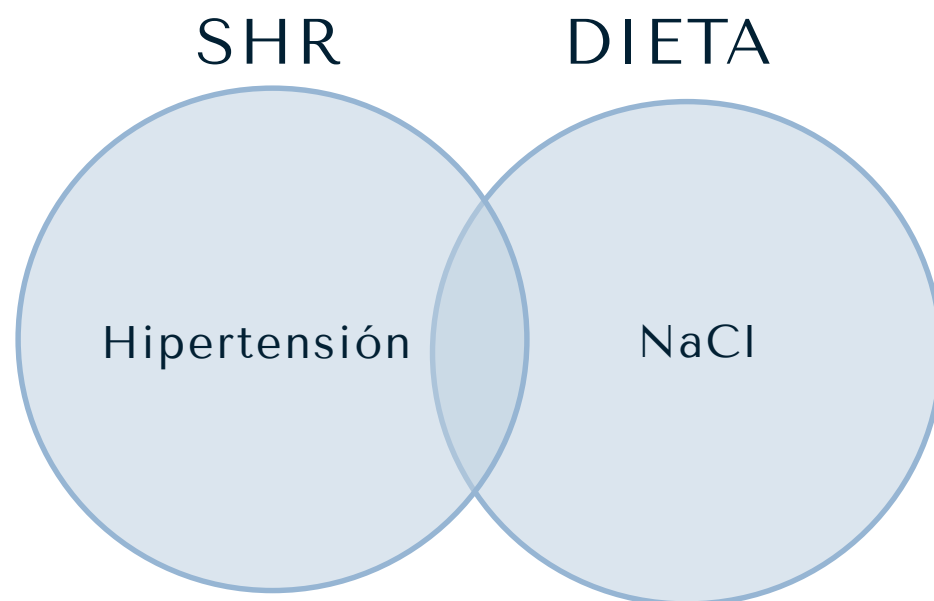
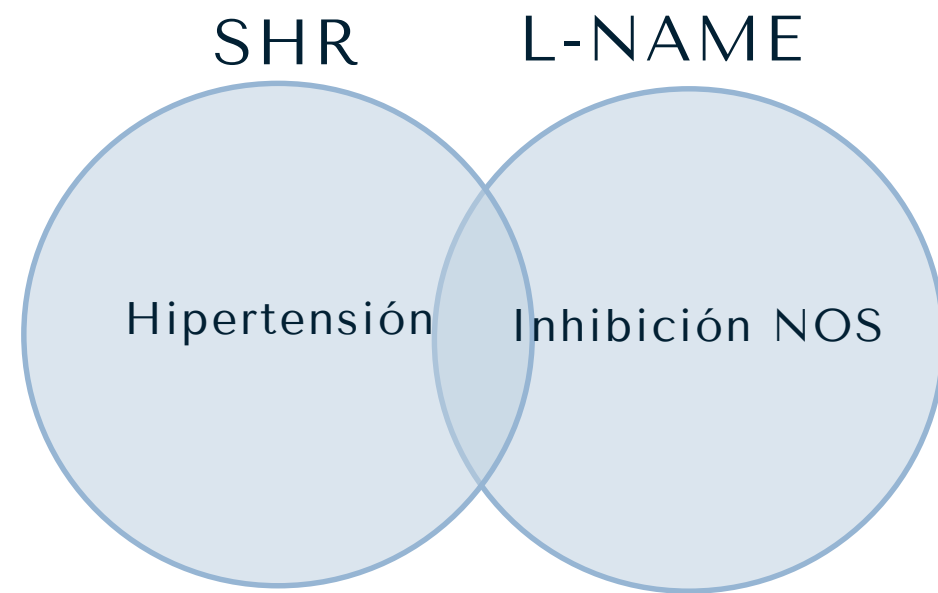
Deleción NEMO en endotelio (Slco1c1)

ENFERMEDAD HEREDITARIA

Mutación NOTCH3 (CADASIL)

Mutación HtrA1 (CARASIL)

MODELOS COMBINADOS





¿EXISTEN BUENOS MODELOS?

EXISTEN MODELOS ÚTILES PERO NO IDEALES

La solución probablemente no esté en un único modelo,
sino en la combinación adecuada de varios,
complementarios y bien caracterizados



MUCHAS GRACIAS