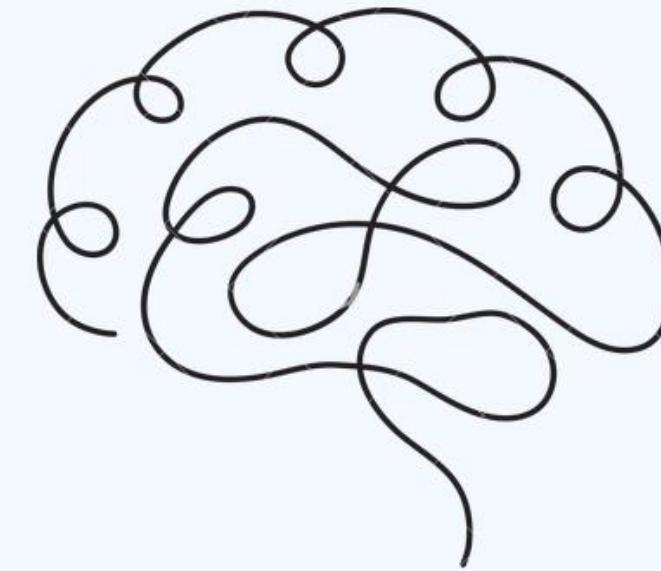


RICORS-ICTUS 2025

¿EXISTEN BUENOS MODELOS ANIMALES DE SVD?

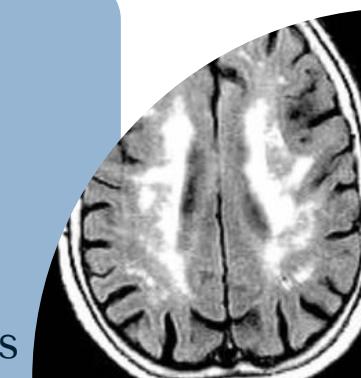


CARMEN DEL RÍO
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA

¿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:

AFEKTACIÓN DE ARTERIOLAS
PERFORANTES

DISFUNDICIÓN ENDOTELIAL

INFARTOS LACUNARES

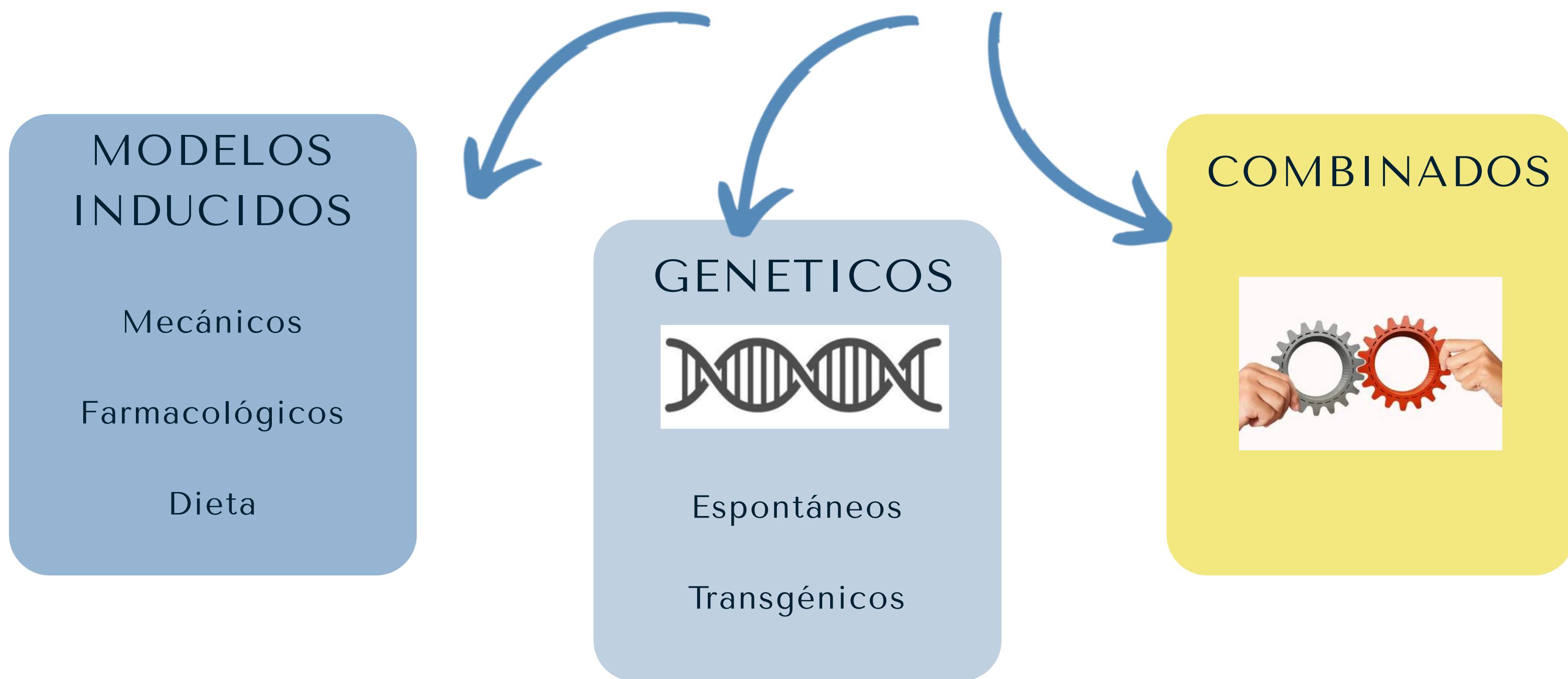
MICROHEMORRAGIAS

AFEKTACIÓN DE LA BHE

CAMBIOS COGNITIVOS



MODELOS ANIMALES DE ECPV



MODELOS INDUCIDOS

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

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 ECVP ESPORÁDICA
INCLUYE FACTORES SISTÉMICOS
EVALUAR TRATAMIENTOS PREVENTIVOS

MODELOS GENÉTICOS TRANSGÉNICOS

COMPONENTE INFLAMATORIO

ALTERACIÓN DE LA
MATRIZ VASCULAR

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

ENFERMEDAD HEREDITARIA

Delección *Col8a1*

Mutación *Col4a1*

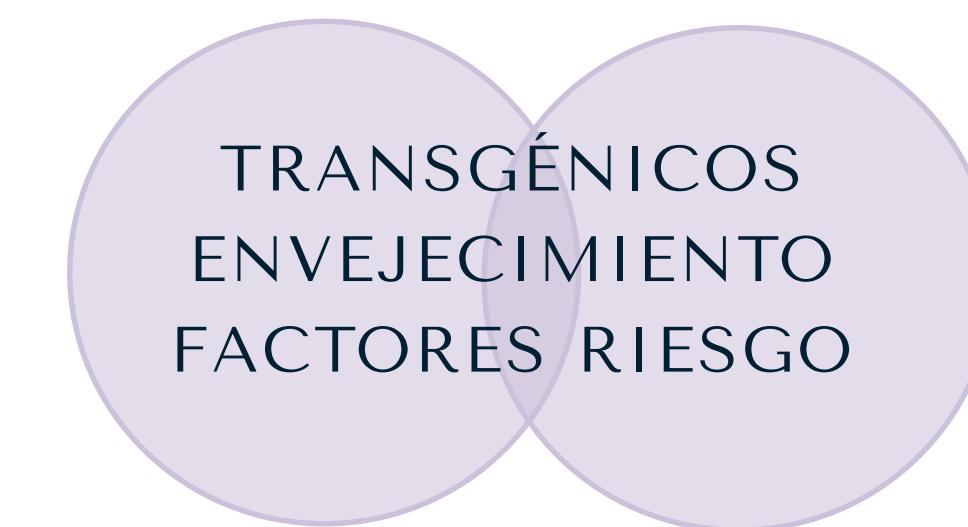
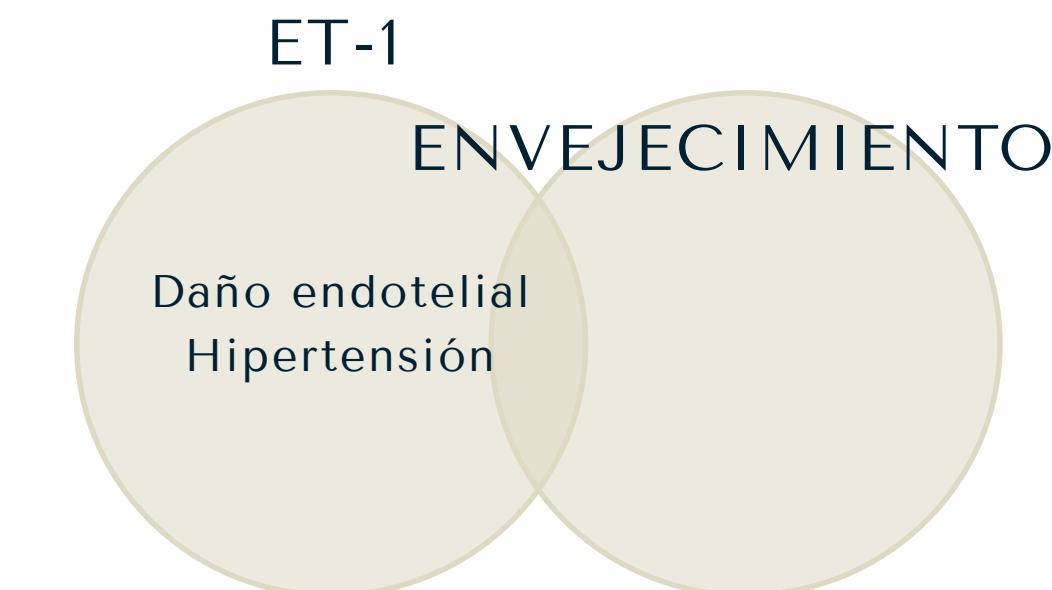
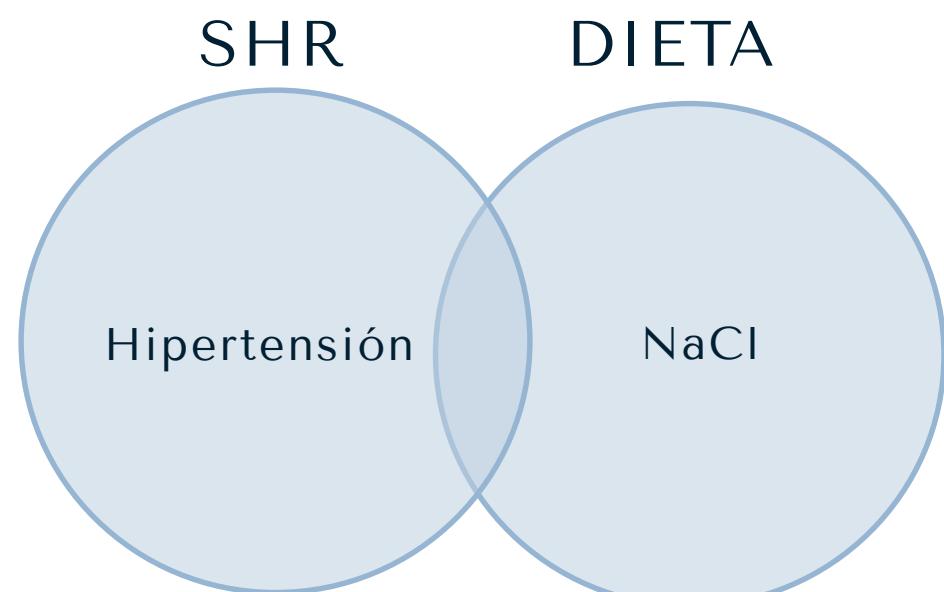
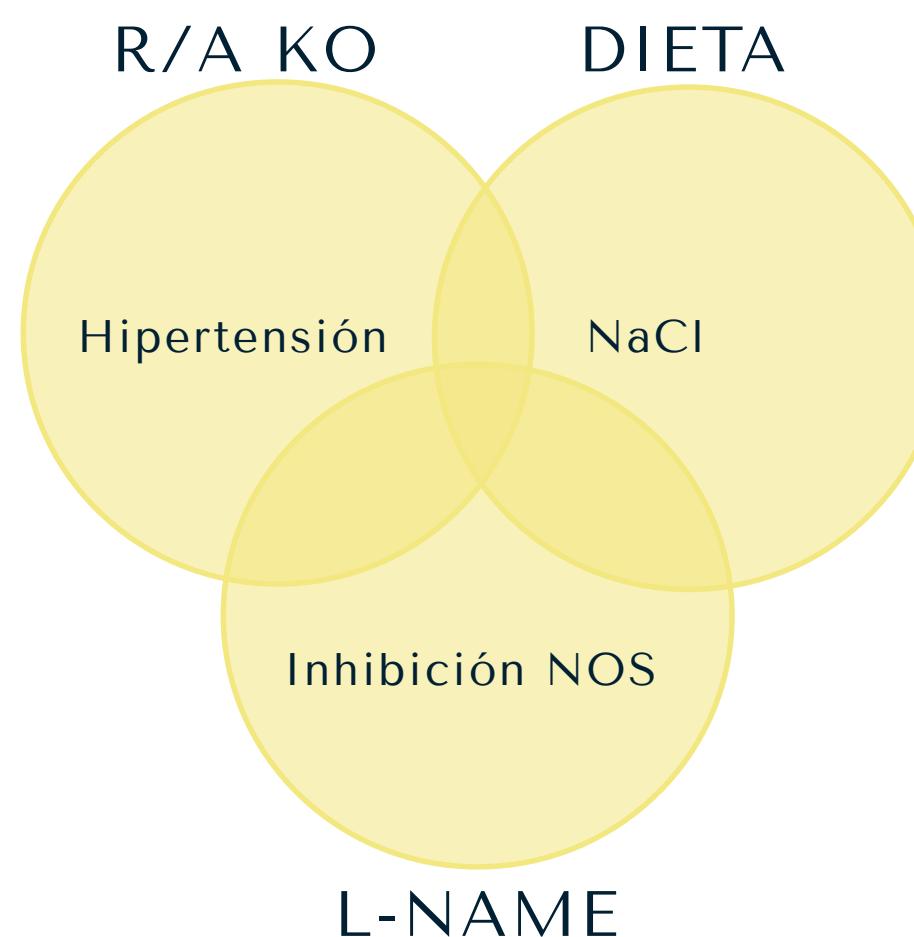
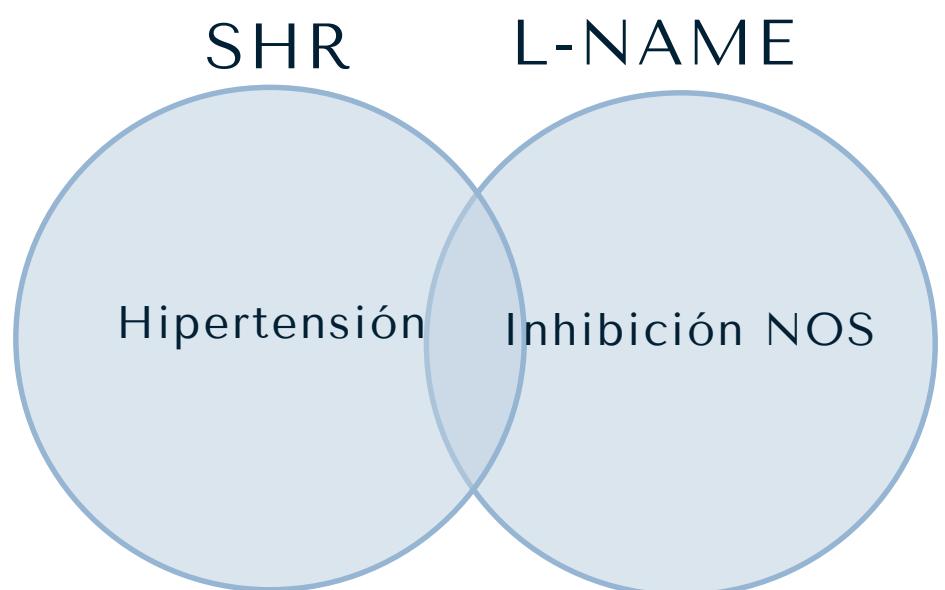
eNOS KO

Delección NEMO en endotelio (*Slco1c1*)

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