

NEW INSIGHTS AND PERSPECTIVES ON INTRACEREBRAL HEMORRHAGE:

A COMPREHENSIVE UPDATE

Ischemic Stroke Meeting. Spanish Stroke Research Network

Effect of TLR4-mediated modulation of inflammation on the reduction of brain damage after pediatric ischemic stroke (pAIS)

i+12

Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

**Macarena Hernández-Jiménez, PhD,
MSc**

Assistance Professor, Complutense
University

October 2024

Fondos Semilla "Dr. Miguel Blanco"



Macarena Hernández (iMAS12, Madrid)

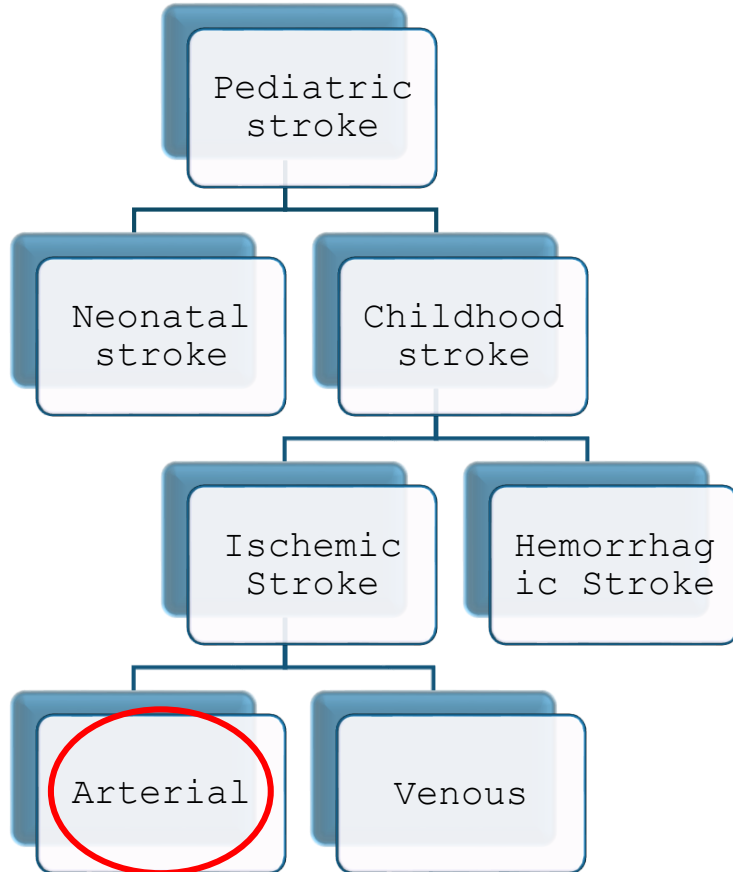
Investigadores:

Alicia Aliena (HULaFe, Valencia)

Lucía Muñoz (HUGTiP, Badalona)

Arceles de Lera (HUCV, Valladolid)

Pediatric Stroke

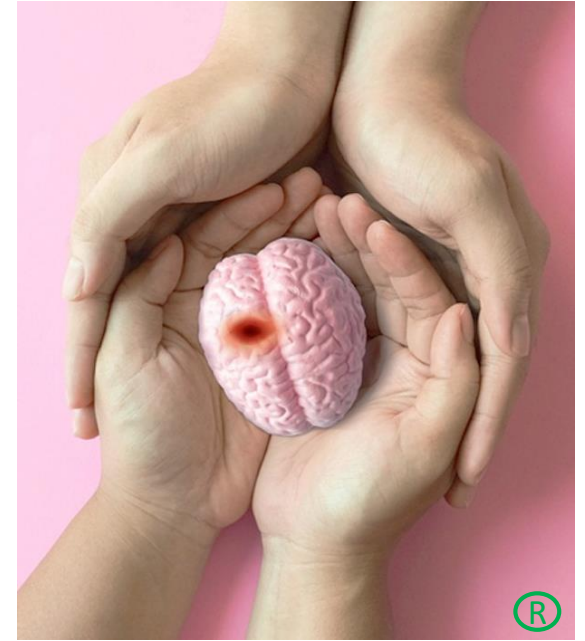


Multifactorial causes:

non-atherosclerotic arteriopathies (53%), heart diseases (31%), coagulation disorders (13%), infections...

Pediatric Stroke

- ✓ 1-2 per 100.000 births per year
- ✓ Top 10 causes of death in children and young
- ✓ **High recurrence rate** of pAIS (around 12% within the first year post-stroke)
- ✓ **Severe long-term disability**
 - sensorimotor deficits
 - behavioural issues
 - intellectual disability
 - language problems
 - epilepsy...
- ✓ **Longer life expectancy compared to adult stroke victims**



Significant impacts on quality of life and high social costs

Pediatric Stroke

PEDIATRIC STROKE

Less common than adults, but as common as pediatric brain tumors.

Know the common symptoms of a stroke. There may be treatment if you act **F.A.S.T.**

FACE

F



Face Looks Uneven

Ask the person to smile.
Does one side of the face droop?

ARM

A

One Arm Hanging Down

Ask the person to raise both arms.
Does one side drift downward?



SPEECH

S



Slurred Speech

Ask the person to repeat
a simple phrase.

TIME

T

If you observe any of the signs...
call 911 immediately.



Remember...



Time =



BRAIN

Signs of stroke in babies



Learn the signs of stroke in babies and newborns.

Stroke signs in newborns:

- > Seizures.
- > Extreme sleepiness.

If you see any of these signs, call
triple zero (000) immediately.

Stroke signs in developing babies:

- > Weakness on one side of the body.
- > Holding one hand in a fist.
- > Hand preference before 12 months of age.
- > Delays in early milestones (rolling, sitting, crawling and walking).

If you notice any of these signs, talk
to your baby's doctor or maternal
and child health nurse.



Learn more about childhood stroke:
<https://strokefoundation.org.au/about-stroke/learn/childhood-stroke>

Pediatric Stroke

Symptoms not recognized in time

Delayed diagnosis

Poor therapeutic options

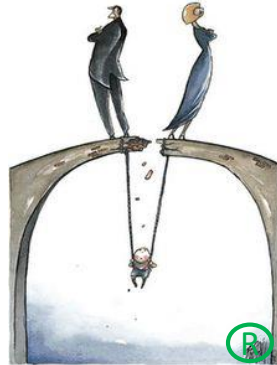
Hindered acute treatment

Reduced eligibility for reperfusion therapies

Negative impact long-term neurological outcomes

Clinical trials very limited

Lack of medical consensus

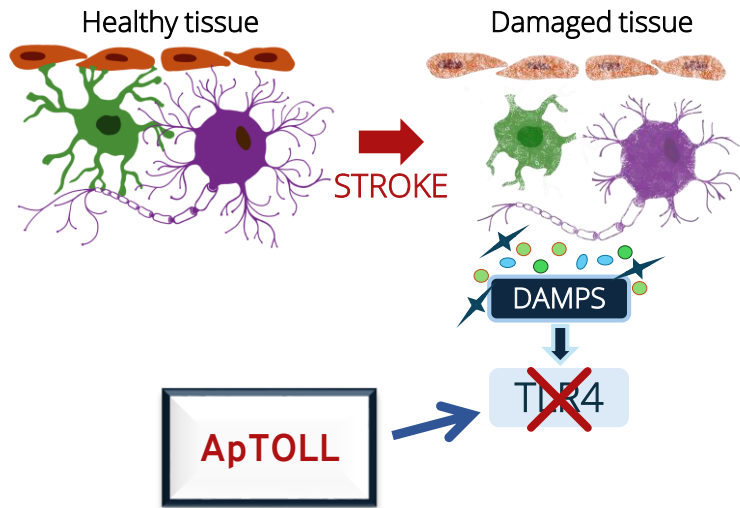
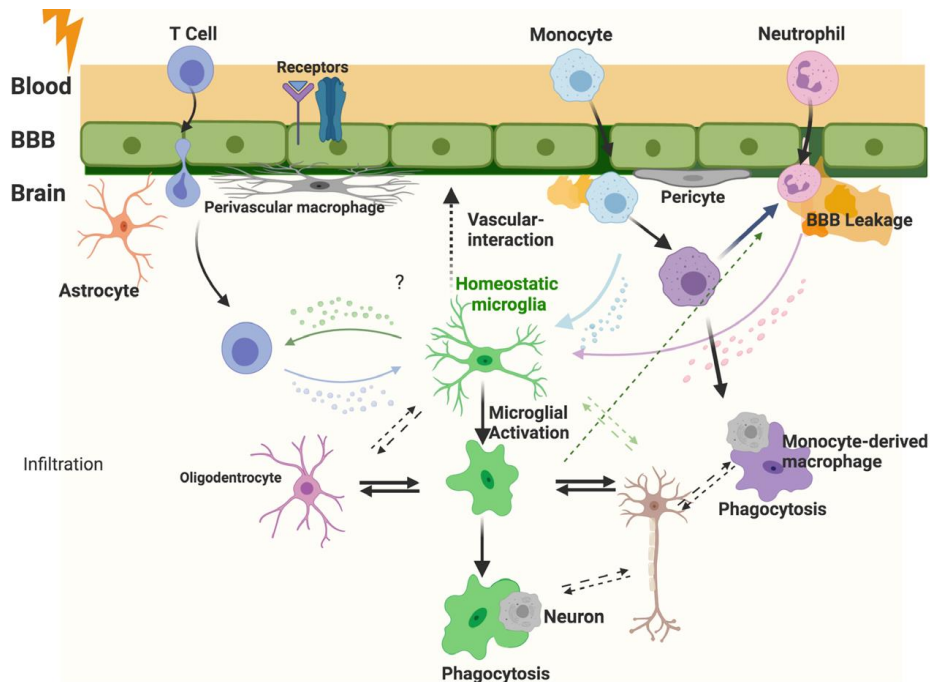


- direct medical costs
- indirect medical costs
- special education
- home and transport adaptations

5-year-total cost
\$118,644

*Shown with permission

Pediatric Stroke and Inflammation



Mallard et al., *Stroke*. 2024

ApTOLL: a DNA aptamer, antagonist at the Toll-like receptor 4 (TLR4)

ApTOLL in adult stroke patients

JAMA Neurology | Original Investigation

Safety and Efficacy of ApTOLL in Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment A Phase 1/2 Randomized Clinical Trial

Macarena Hernández-Jiménez, PhD; Francisco Abad-Santos, MD; Ian Cotgreave, PhD; Jaime Gallego, MD; Bernd Jilma, MD; Alan Flores, MD; Tudor G. Jovin, MD; José Vivanco, MD; María Hernández-Pérez, MD; Carlos A. Molina, MD; Joan Montaner, MD; Joaquín Casariego, MD; Mads Dalsgaard, MD; David S. Liebeskind, MD; Erik Cobo, MD; Mar Castellanos, MD; Pere Cardona Portela, MD; Jaime Masjuán, MD; Francisco Moniche, MD; José Ignacio Tembl, MD; Mikel Terceño Izaga, MD; Juan F. Arenillas, MD; Patricia Callejas, MD; Jean Marc Olivot, MD; Lionel Calviere, MD; Hilde Henon, MD; Mikael Mazighi, MD; David Piñeiro, PhD; Marco Pugliese, MD; Victor M. González, PhD; María Angeles Moro, PhD; Alvaro Garcia-Tornel, MD; Ignacio Lizasoain, PhD; Marc Ribo, MD

POPULATION

81 Males, 58 Females



Adults with a large vessel occlusion stroke (<6 h) who are candidates for thrombectomy

Mean age, 70 y

INTERVENTION

139 Patients



55 Placebo
Placebo intravenous infusion before thrombectomy
42 ApTOLL, 0.05 mg/kg
ApTOLL, 0.05 mg/kg, intravenous infusion before thrombectomy
42 ApTOLL, 0.2 mg/kg
ApTOLL, 0.2 mg/kg, intravenous infusion before thrombectomy

No significant differences at baseline
Similar recanalization rates among arms

SETTINGS / LOCATIONS

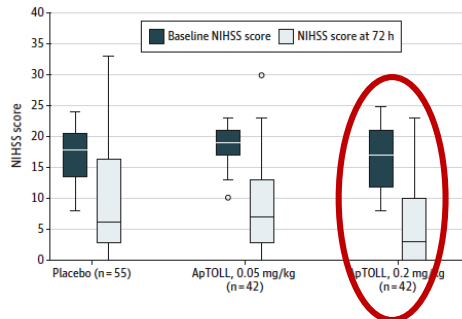


15 Stroke centers in Spain and France

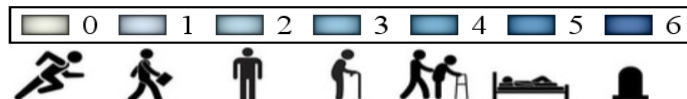
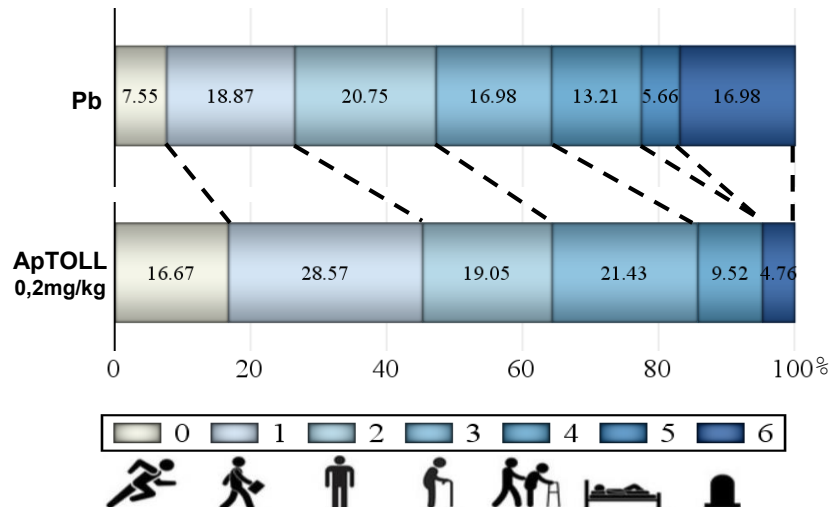
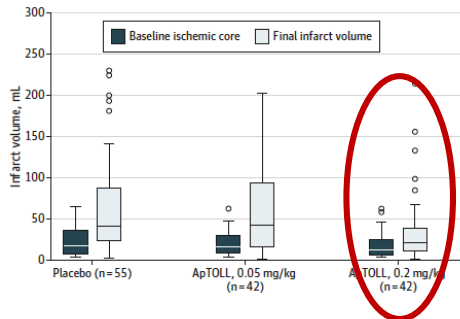
PRIMARY OUTCOME

Safety of ApTOLL based on death, symptomatic intracranial hemorrhage, malignant stroke, and recurrent stroke

A NIHSS score at baseline and 72 h



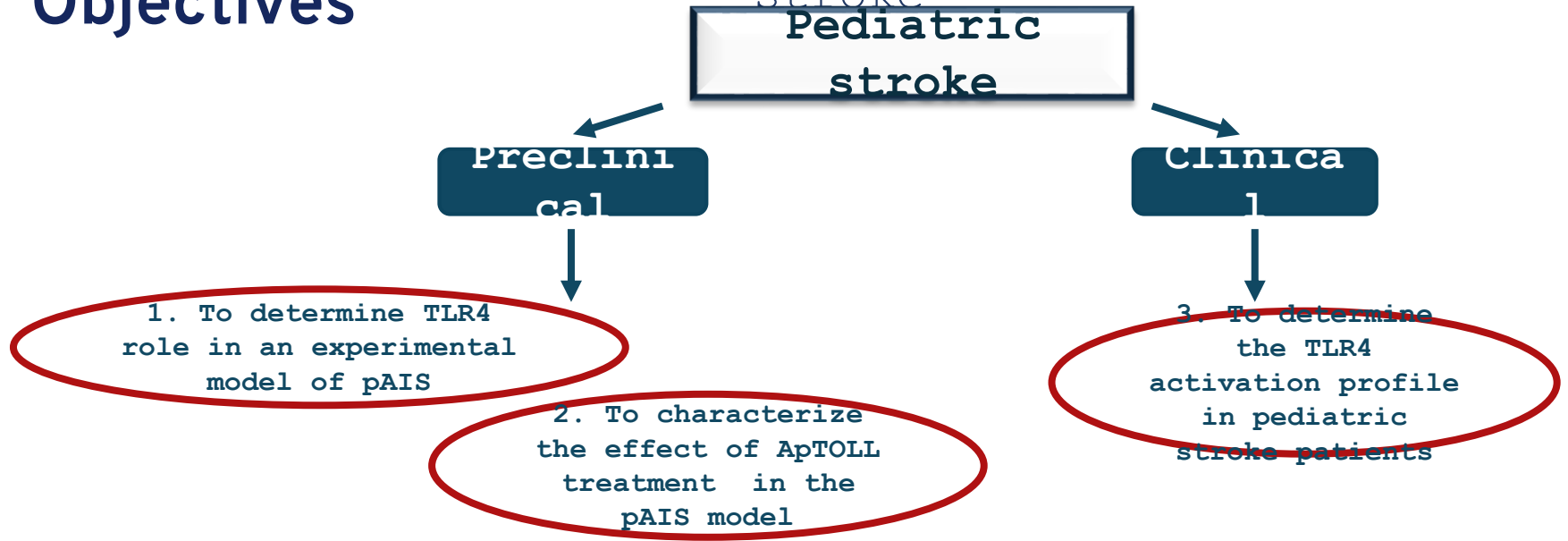
B Predicted infarct core at baseline and final infarct volume at 72 h



Hypothesis

TLR4 receptor has a relevant role in pediatric stroke pathophysiology and, therefore, its modulation could improve functional outcomes of pediatric patients who have suffered an ischemic stroke

Objectives



Study Design

Pediatric stroke

Preclinical

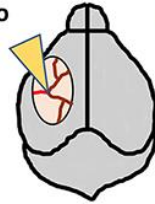
1. To determine TLR4 role in an experimental model of pAIS



Wistar rats
P21-25



Papel impregnado con FeCl_3



T2-RM



Pradillo et al., *Neurologia*. 2022

SHAM / pMCAO

- Plasma/serum (0 h, 2 h and 24 h) => TLR4, inflammatory molecules
- MRI (24 h) => Infarct volume
- Immunohistochemistry (48 h) => local inflammation
- Functional assessment (48 h)

Study Design

Pediatric stroke

Preclinical

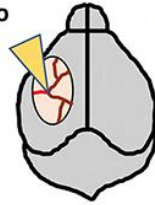
2. To characterize the effect of ApTOLL treatment in the pAIS model



Wistar rats
P21-25



Papel impregnado con $FeCl_3$



T2-RM



Pradillo et al., *Neurologia*. 2022

pMCAO
ApTOLL /
Placebo

- Plasma/serum (0 h, 2 h and 24 h)
- MRI (24 h)
- IHC (48 h)
- Functional assessment (48 h)

Study Design

Pediatric stroke

Clinica

1

3. To determine the TLR4 activation profile in pediatric stroke patients

Objetivos	Determinar el perfil inflamatorio y de activación de TLR4 en sangre de pacientes con pAIS.
Diseño	<p>Se determinará la dinámica y cinética de modificación de TLR4 y el perfil de citoquinas en muestras de plasma/suero de pacientes con pAIS.</p> <p>Los centros participantes en este estudio son centros de referencia en el tratamiento del ictus:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona, España).- Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid, España).- Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, España).- Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, España) <p><i>Procedimiento:</i> una vez obtenida la autorización por parte de los CEIm de los centros participantes en el estudio, se obtendrán muestras de plasma y suero de los pacientes a las 0 h (ingreso) y a las 24 h desde el inicio de los síntomas.</p>

Población	Pacientes con ictus isquémico pediátrico de entre 1 mes y 18 años de edad.
Número total de sujetos	10
VARIABLES	<p><i>Endpoint</i> primario: expresión de citoquinas, quimioquinas y receptor TLR4 en muestras de suero y/o plasma.</p> <p>Otras variables: edad, etnia, sexo, volumen de infarto, tiempo desde inicio síntomas hasta primera valoración médica, tiempo desde inicio síntomas hasta llegada a hospital, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, lugar inicio (hospitalario/extrahospitalario), estudio radiológico diagnóstico (Tomografía Computarizada [TC], Resonancia Magnética [RM], otros), vaso afectado, ictus único/múltiple, ictus uni/bilateral, ictus previo, tratamiento realizado, puntuación escala PedNIHSS (<i>Pediatric NIH Stroke Scale</i>) en fase aguda y previo al alta, escala Rankin (grado de independencia) previo al ictus, al alta y en el seguimiento 3-12 meses post-ictus, transformación hemorrágica, enfermedades concomitantes, tratamientos concomitantes, tiempo desde ictus a alta.</p>
Fuente de los datos	Las muestras y datos relativos a los pacientes se recogerán y almacenarán en los centros hospitalarios participantes en el estudio. Posteriormente se remitirán y analizarán de forma centralizada en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Study Design

Pediatric stroke

Clinica

1

3. To determine the TLR4
activation profile in
pediatric stroke patients

– Criterios de inclusión

1. Edad ≥ 1 mes y ≤ 18 años.
2. Género masculino y femenino.
3. Diagnóstico de ictus isquémico por oclusión arterial.
4. Obtención del consentimiento informado por parte del paciente o de su representante (p.ej. familiar o representante legal).

– Criterios de exclusión

1. El sujeto ha sufrido un ictus hace 1 año o menos.
2. Mujeres embarazadas, lactantes o que han dado positivo al test de embarazo en el momento de inclusión.
3. Enfermedad grave, avanzada o terminal con una esperanza de vida anticipada menor de 1 año.
4. Evidencia de infección sistémica activa.
5. Tratamiento crónico con fármacos antiinflamatorios (p.ej. corticoides).
6. Participación en un estudio con fármacos o dispositivos en investigación que puedan tener algún impacto en este estudio.

Visita	Visita 0 (selección)	Visita 1 (tiempo 0)	Visita 2 (24 horas)	Visita final telefónica (90 días)
Procedimientos				
<i>Criterios de elegibilidad</i>	X			
<i>Consentimiento informado</i>	X			
<i>Muestra de sangre para biomarcadores</i>		X	X	
<i>Datos clínicos y etiología del ictus</i>	X	X	X	X
<i>Estado funcional (mRS)</i>				X

Current Status

Pediatric stroke

Preclinical

1. To determine TLR4 role in an experimental model of pAIS

2. To characterize the effect of ApTOLL treatment in the pAIS model



Wistar
rats
P21-25

- Obtained Ethics Committee Approvals
- Optimized Experimental model
- First Pack of rats ready for the surgeries

Current Status

Pediatric stroke

Clinica

1

3. To determine the TLR4
activation profile in
pediatric stroke patients

Protocolo de Proyecto de Investigación

TÍTULO	Estudio de Biomarcadores relacionados con la Inflamación en el daño cerebral tras ictus Isquémico Pediátrico
CÓDIGO DE PROTOCOLO	EBIIP
PROMOTOR	Instituto de Investigación Sanitaria IMAS12

- V. 1.0; 20 junio 2024 APROBADA HULaFe
=> APROBADA HUCV
EN EVALUACIÓN HUGT
- V. 2.0; 18 sept. 2024 APROBADA HULaFe
=>

One patient already enrolled!!!

The team

PRECLINICAL



Instituto de
Investigación
Sanitaria **La Fe**

i+12

Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

**Unidad de Investigación
Neurovascular**



CLINICAL



The team



RICORS - ICTUS

Colaboración IntraRed



ALL OF YOU ARE INVITED TO PARTICIPATE!!!!

This is Pediatric Stroke



*Thank
you!!!*