



İKİNCİ DARBE ETKİSİ

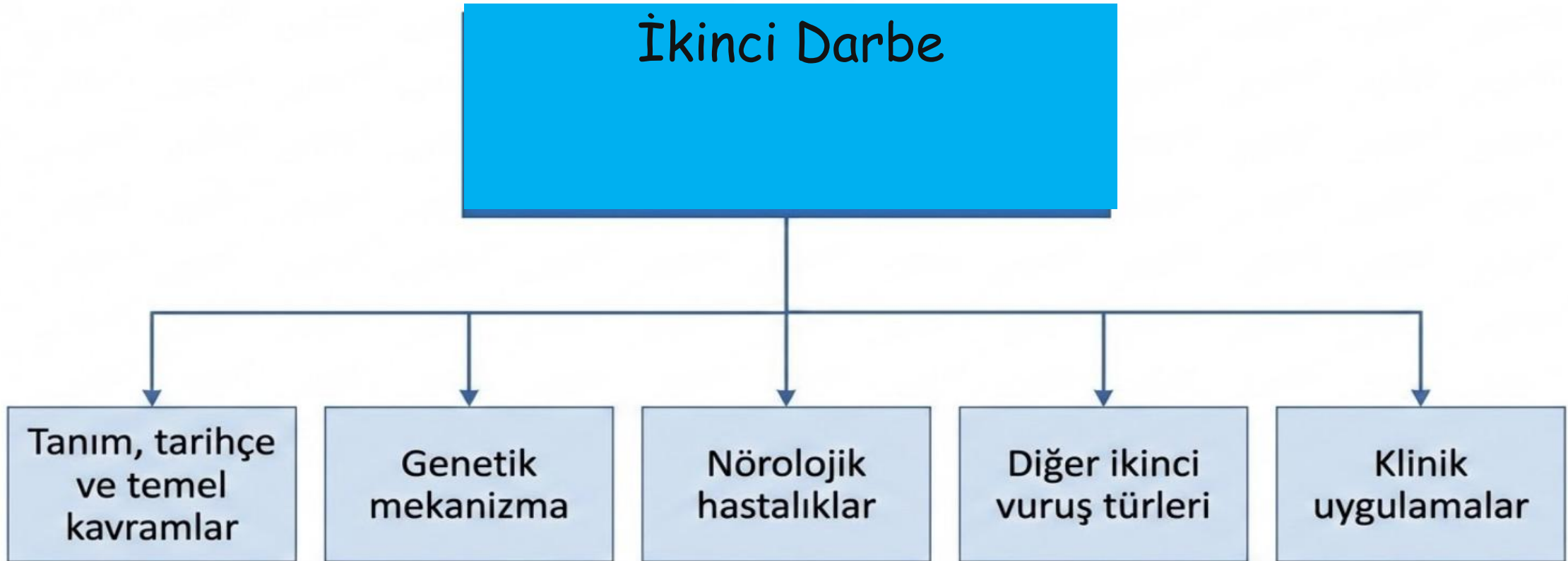
Varyasyonların klinikteki yansımaları: olgu örnekleri ile
yetersizlikten toksisteye

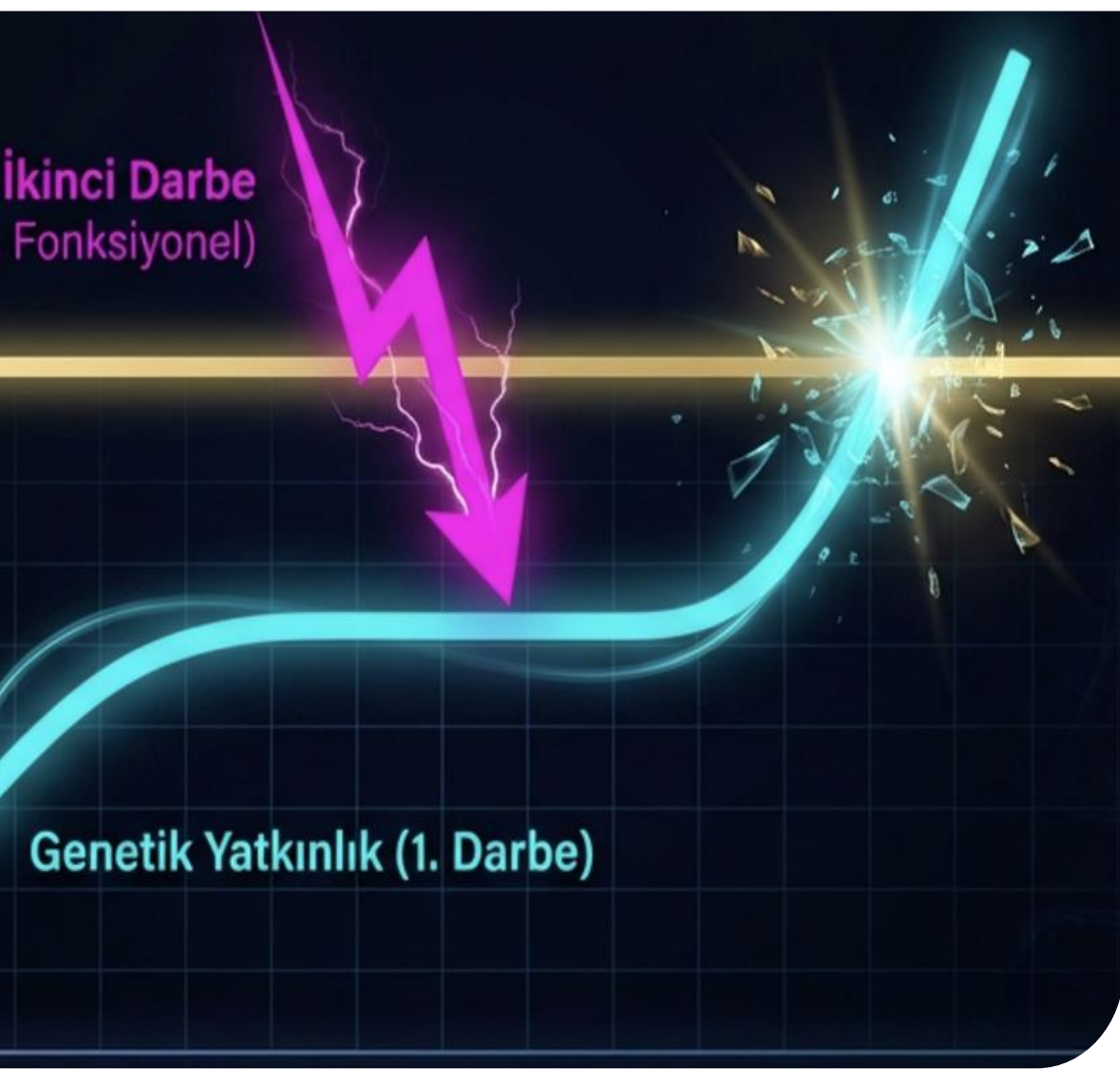
Dr. Esra Sarıgeçili

Adana Şehir Hastanesi

02/05/2026, KKTC

Konu akışı





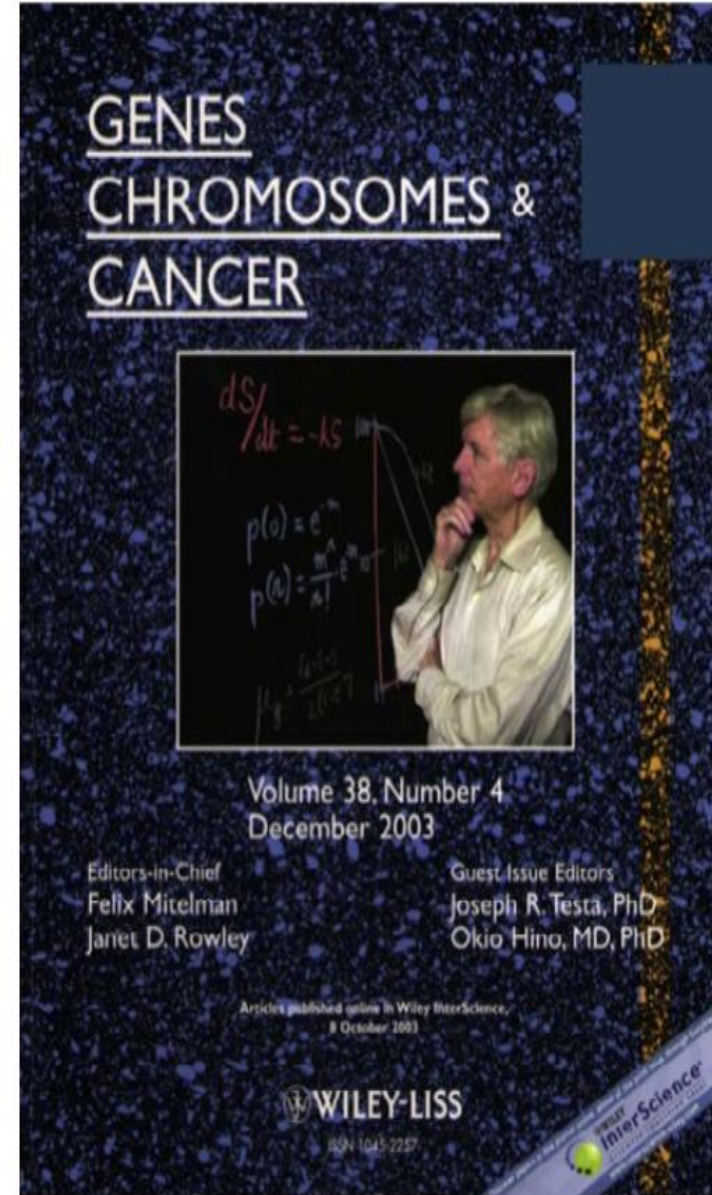
İkinci darbe etkisi

- Germline kalıtsal bir mutasyon tek başına her zaman hastalık yapmaz ya da hafif yapar
- Ancak somatik ya da sonradan kazanılan bir darbe o dokuda hasara ve lezyona neden olur
- Bu sonradan kazanılan değişiklik
 - -Somatik bir yeni mutasyon
 - -Epigenetik faktörler
 - -Çevresel faktörlerdir

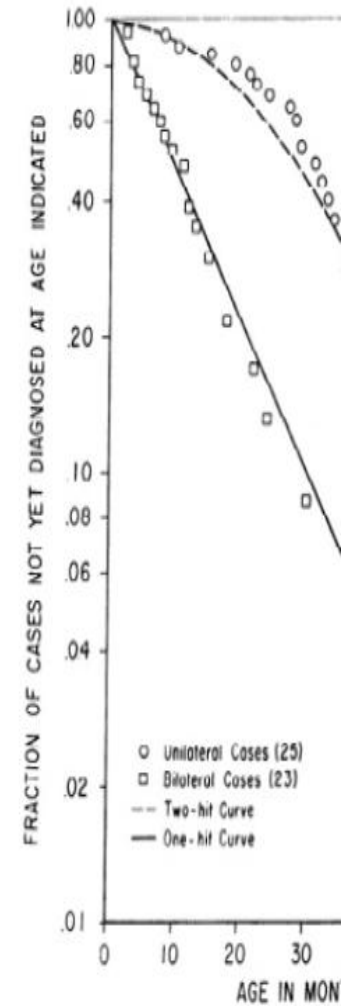
Hipotezin doğuşu: 1971 retinoblastoma analizi

Alfred Knudson 48 retinoblastoma hastasının yaşını, tümör lokalizasyonunu, dağılımını, ortaya çıkış zamanını analiz ederek kanser genetiğinin temel matematiksel modelini ortaya koymuştur.

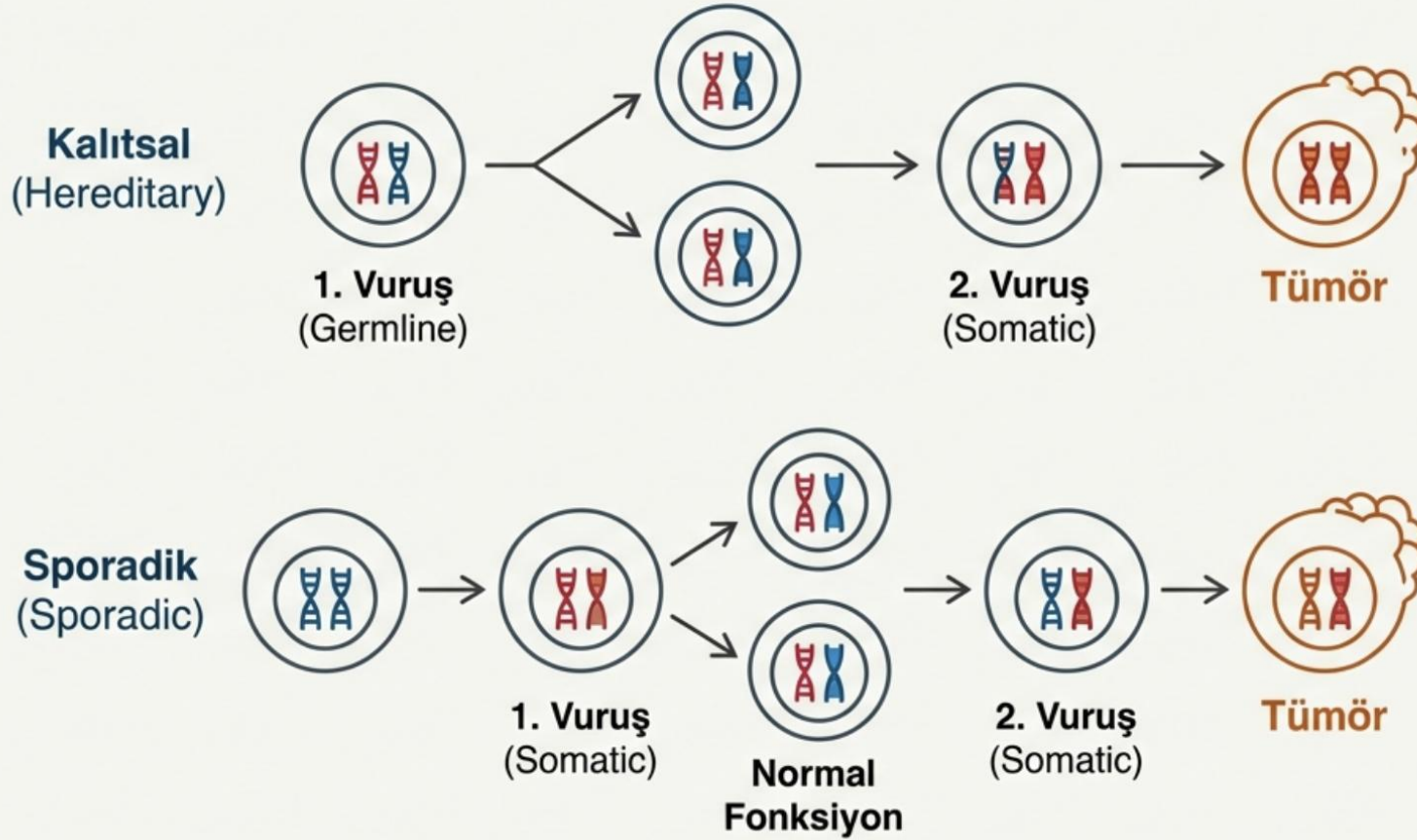
(a)



(b)



1971: Mekanizma nasıl çalışır ?



Kalıtsal (Hereditery) form%40: İlk darbe doğuştan gelir, ikinci darbe rastgeledir.

- Erken yaşta (bebeklik) gözlenir, bilateral ve multifokal
- **Sporadik form%60:** Her iki mutasyonda aynı hücrede şans eseri gerçekleşmelidir
- Daha geç yaşta
- Tek taraflı olarak görülür

• Birinci darbeye hücre yatkındır ama hastalık oluşturmaz

• İkinci darbeye: sağlam kalan allelde çevresel, epigenetik ya da diğer genetik sebeplerle susturulur (LOH)

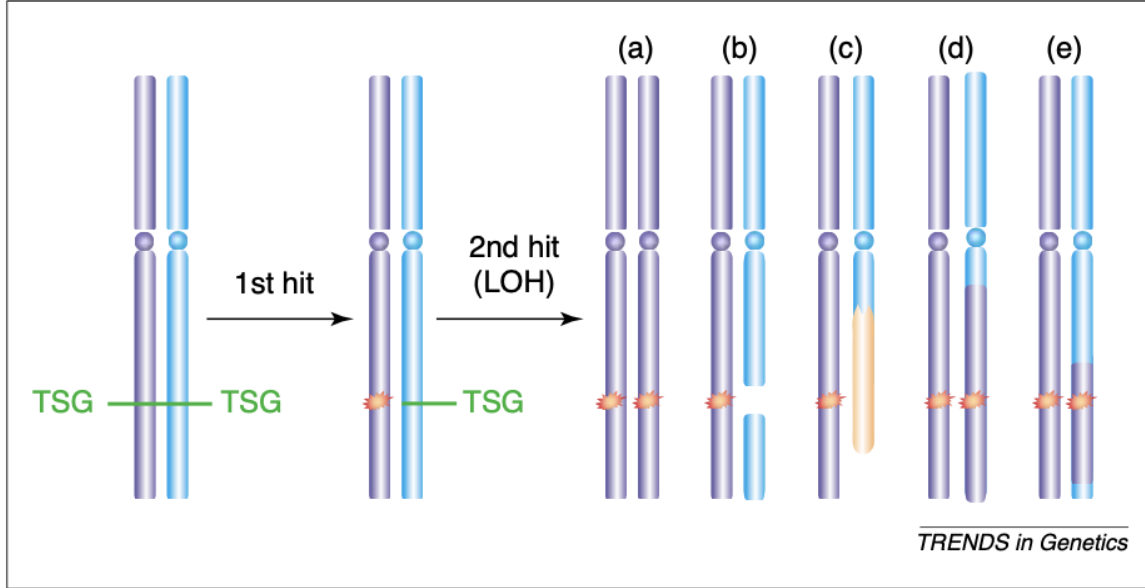
Sonuç: TSG devre dışı kalır ve kanser gelişir

İkinci darbenin nörolojiye genişlemesi

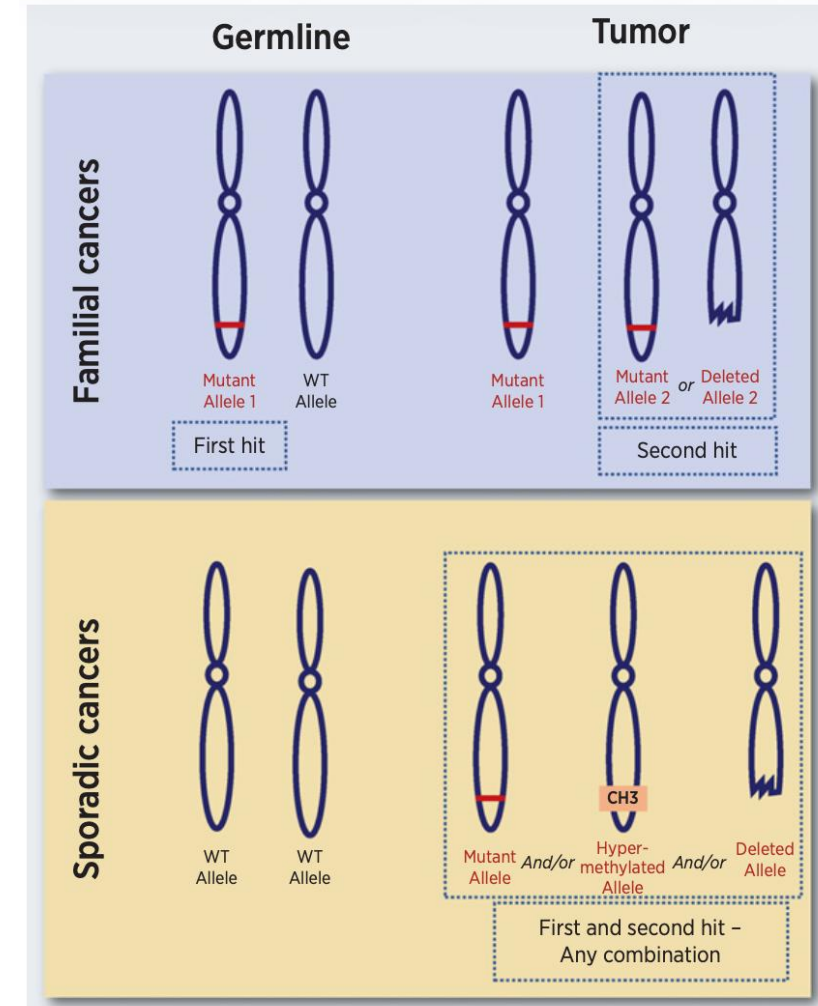
- Nörokutanöz sendromlar (1980-1990): TSC1/2 ve NF1/2 anlaşılmaya başlandı
- Bölgesel spesifite: Germline mutasyonlar tüm vücutta bulunurken; patolojik lezyonlar vücutta sadece belirli bölgelerde görülür
- Somatik mozaizm kanıtı: Fokal lezyonların nöral ikinci hücrelerde 2. darbe ile tetiklendiği anlaşıldı
- Sınıflandırma: Fokal kortikal displazi, hemimegalensefali somatik hücre hastalıkları olarak sınıflandırıldı

İkinci darbenin moleküler mekanizmaları

1. Genetik mekanizmalar



İkinci darbe: Loss of heterozigosite (LOH) A) mutasyon içeren bölgenin duplikasyonu B) subkromozomal delesyon c) dengesiz translokasyon d,e) mitotik rekombinasyon f) nokta mutasyonu, frame shift



Haployetersizlik ve spektrum

- Null alleler (tam kayıp): Protein üretimi tamamen durur. (anlamsız kodon, çerçeve kayması). Eğer her iki allelde null ise ya yaşam ile bağdaşmaz ya da çok ağır klinik ortaya çıkar
- Hipomorfik alleler (kısmi): Hafif yapısal bozulma olur ve %10-50 arasında protein üretimi olur. (yanlış anlamlı ya da kırpılma bölgesi mutasyonları). Hücresel yetersizlik yaratır.

İkinci darbenin moleküler mekanizmaları

2. Epigenetik inaktivasyon

- DNA metilasyonu ile susturma
- Klinik önemi: Genetik delesyonlardan farklı olarak epigenetik susturma genelde geri dönebilir. DNA metiltransferaz inhibitörleri (DNMT)

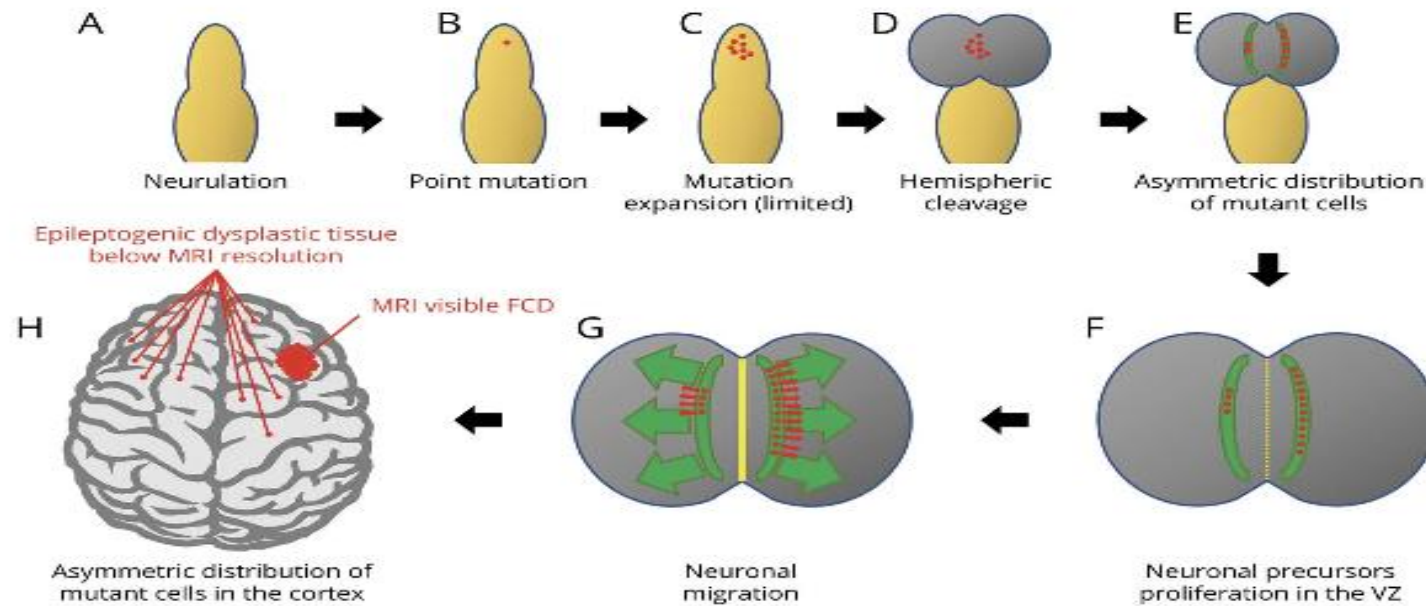
3.İkinci darbenin zamanlaması

Postzigotik mutasyon zamanlaması

- Erken embiryonik: zigot-8 hücre, yaygın multisistemik bulgular (Hemimegalensefali)
- Geç embiryonik: 8 hc-gastrulasyon: Mozaik, organ spesifik
- Fetal dönem: nörogenezis, beyine sınırlı (TipIIA FCD, Kortikal tuberler)
- Postnatal: Çok sınırlı klonal (Sporadik lokalize tmrler, travma sonrası)

3) İkinci darbe fenomeninin zamanlaması

Figure 4 Schematic representation of the mechanisms that would lead to asymmetric distribution of mutant cells in the brain hemispheres



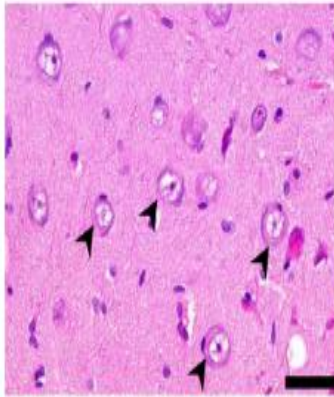
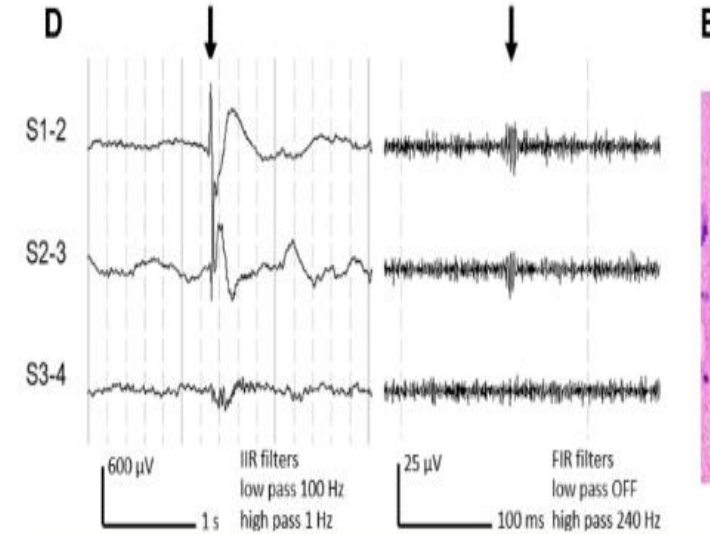
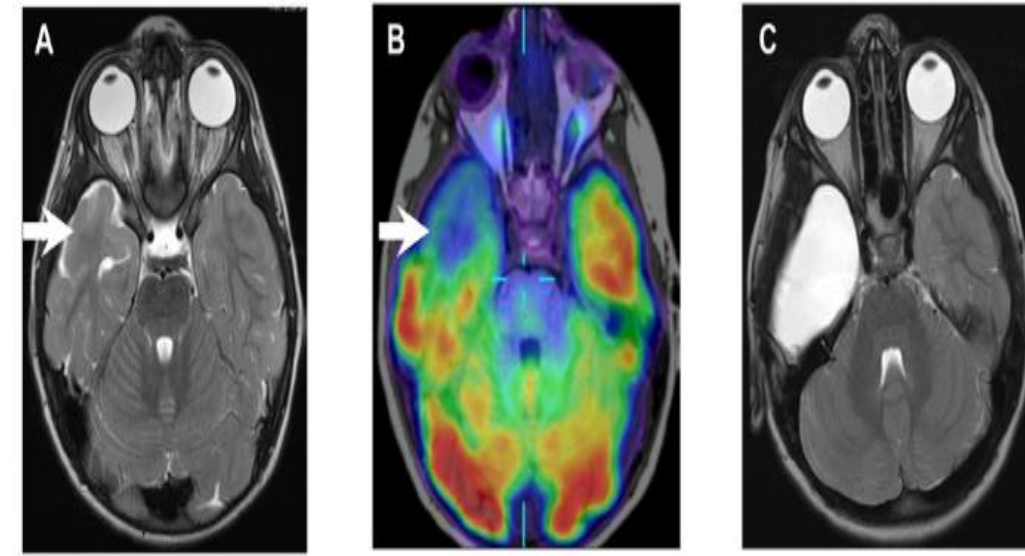
After neurulation (A), a single point mutation occurs in a neuronal progenitor (B) and is passed to a limited number of daughter cells (C). At hemispheric cleavage (D), mutant cells migrate in the 2 hemispheres in different proportions because of their asymmetric initial distribution (E). After neuronal proliferation in the ventricular zone (VZ) (F), and neuronal migration (G), the asymmetric distribution of mutant cells in the 2 hemispheres causes a visible area of cortical dysplasia where the concentration of mutant cells is higher and only small foci of dysplastic tissue below MRI resolution where the percentage of mutant cells is very low (H). Note that even in the hemisphere harboring the main area of cortical dysplasia, mutant cells are present outside the limits of the visible abnormality and are the cause of seizure recurrence after surgery. FCD = focal cortical dysplasia.

4. Mutasyon yükü ve epileptojenite

- Lezyon bölgesindeki mutant allel frekansı arttıkça epileptojenite de doğru orantılı olarak artar
- Örneğin; mutasyon yükü epileptojenik bölgede (SOZ) %10 kadar iken, çevreleyen dokuda %0,3'lere düşmektedir. Bu durum da cerrahi planlamada genetik haritalamanın önemini göstermektedir.
- Ayrıca mevcut modifier genlerin de kliniğe etkisi bulunmaktadır.

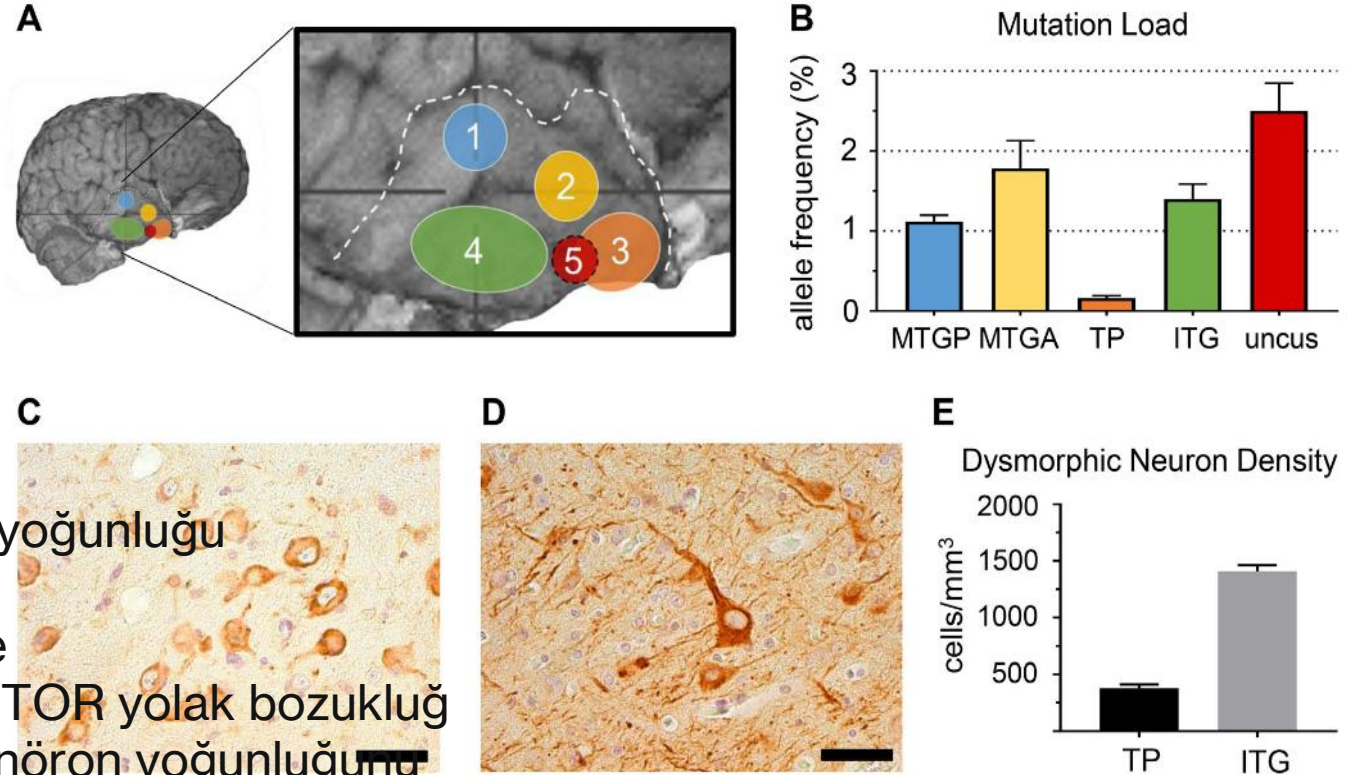
Vaka sunumu

- 7 yaş erkek, sağlıklı anne ve babanın 2. çocuğu
- Fokal nöbetler ile başvuruyor
- Video EEG'de sağ temporal persistan deşarjları tespit ediliyor



Vaka sunumu

- Heterozigot germline, VUS, DEPDC5 variant(NM_001242896.1:c.2390delA p.Q79Rfs*18)
- Derin sekanslama ile beyin dokusunda da (595*) Truncating varyant DEPDC5 (c.3994C>T p.R1332*) tespit edildi
- Allel frekansı 3.9% (22/569 okumada)



plet dijital PCR, immün boyama ve dismorfik nöron yoğunluğu
Dokunun alındığı yerdeki 5 bölgeyi gösteriyor
Allel sıklığı 2.5% ile uncus ve en az temporal pole de
Anti-fosfo-S6 ile boyanma dismorfik nöron varlığı mTOR yolak bozukluğ
inferior temporal gyrus ve temporal polde dismorfik nöron yoğunluğunu

İkinci darbe—nasıl oldu ?

1. Adım germline mutasyon: zigot

- Maternal DEPDC5: c.2390delA
- Tüm vücut hücrelerinde, heterozigot, haployetersizlik, klinik oluşturamaz

2. Adım somatik öncü hücrelerde: ikinci darbe (nöral öncü hücre)

- c.982 C>T (R328*) somatik mutasyon
- Transkonfügurasyon, farklı allel,
- Biallelik inaktivasyon
- mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex) hiperaktivasyonu

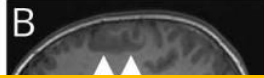
3. Adım: Klonal genişleme

- Mutant klonun proliferasyonu
- Dismorfik nöronlar
- Kortikal laminasyon defekti
- Fokal epileptojenik ağ

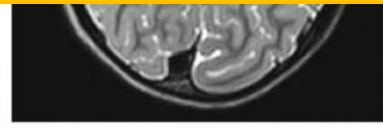
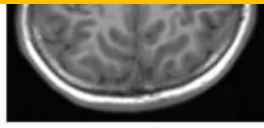
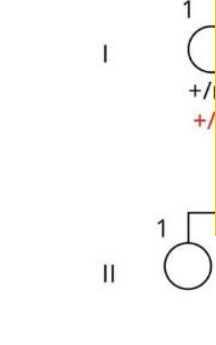
Yeni bir model: «çift yolak» ikinci darbe (dual pathway hit)

A

■ FCD IIA
+/m NPRL3 p.S17fs

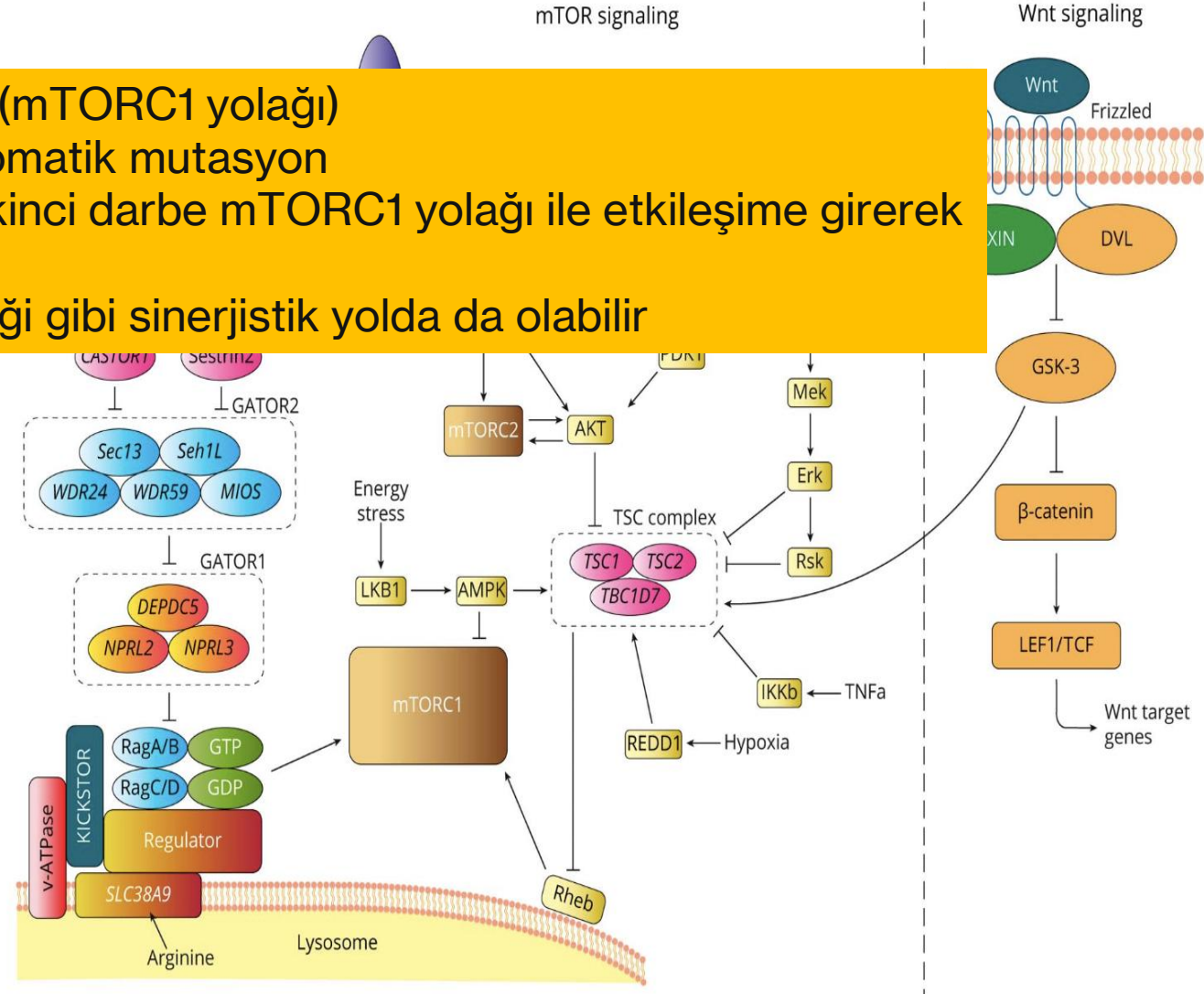
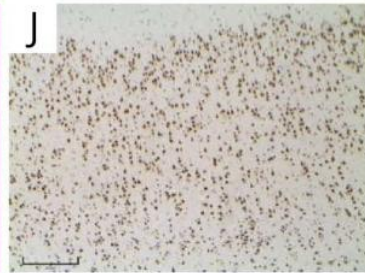
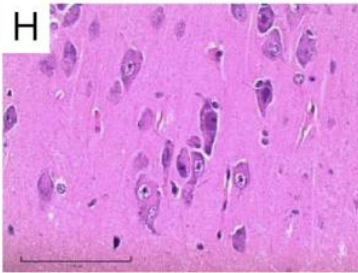
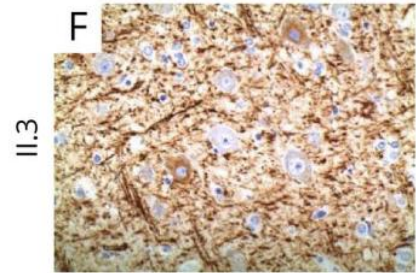
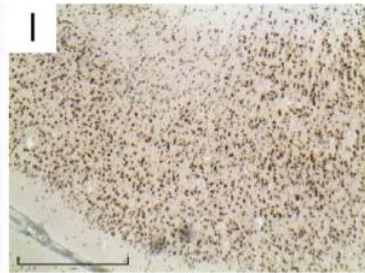
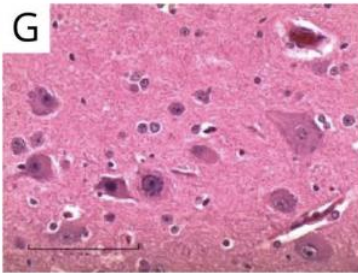
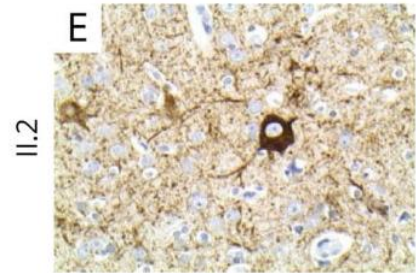


- Birinci vuruş NPRL3 geninde mutasyon (mTORC1 yolağı)
- İkinci vuruş (Somatik) WNT2 geninde somatik mutasyon
- Mekanizma: Farklı bir yolaktaki (WNT) ikinci darbe mTORC1 yolağı ile etkileşime girerek lezyon oluşturur
- Yani; ikinci darbe allelik gende olabileceği gibi sinerjistik yolda da olabilir

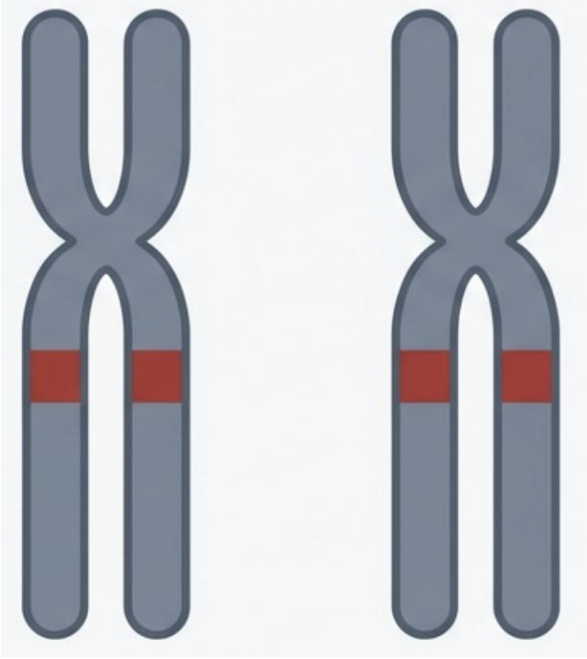


II.2

II.3

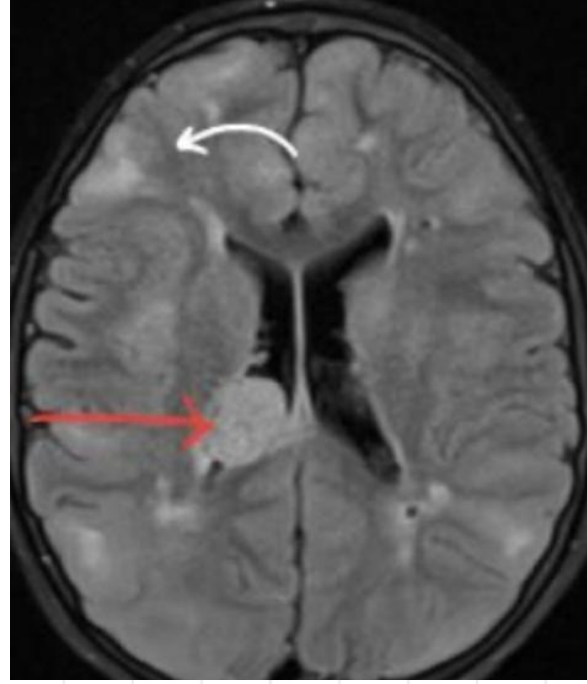


İkinci darbe etkisinin tuberoskleroz yansıması



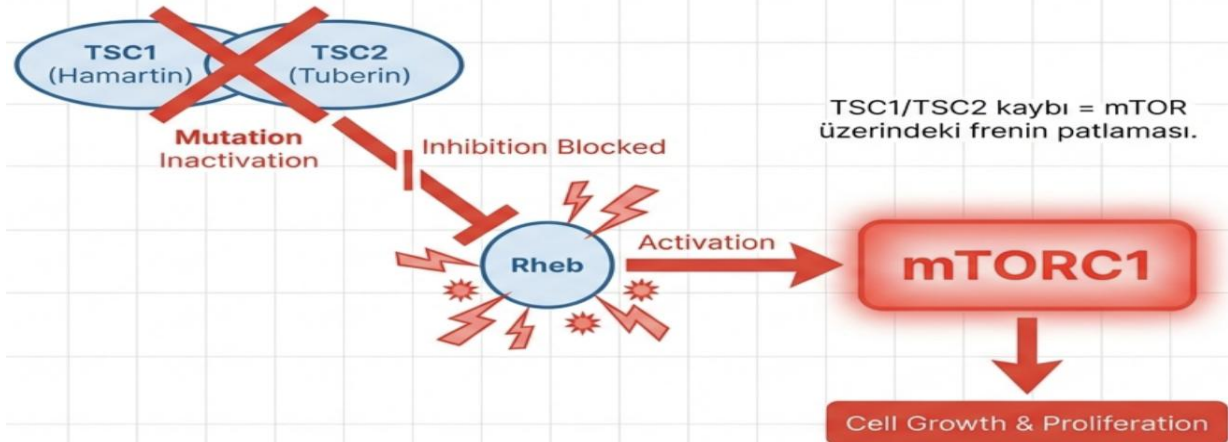
1. Allel
TSC1/2
Germline
mutasyon

2. Allel
somatik
2. vuruş
LOH



Mekanizma: TSC1/2 geninin 1.allelinde kalıtsal mutasyon diğer alelde fonksiyon kaybı yaratan somatik mutasyon

Sonuç: mTORC1 yolu aşırı aktivasyonu kortikal tuber, sega, epilepsi



İkinci darbe etkisinin tuberoskleroz yansıması

İkinci darbe kanıtları

- Kortikal tuberler: %30-50 nokta mutasyonu, düşük mutasyon yükü, hücresel heterojenite, haploetersizlik etkisi
- SEGA: %100'de TSC2 kaybı, biallelik inaktivasyon (LOH veya nokta mutasyonu), yüksek mutasyon yükü, aşırı mTOR aktivasyonu
- Rabdomiyom, renal anjiomiyolipom, adenemo sebaceum

Nörolojide paradigma değişimi

KAN -BEYİN AYRIMI

- « Somatik p. Gln289* mutasyonu beyin dokusunda %10 frekansla saptanırken, kanda 4.452 okumada dahi hiç saptanamamıştır.»
- «Beyin spesifik mozaizm!!!
- «Epileptojenik lezyonlar sadece genetik analizle periferden saptanamaz»

Ribierre, et al, 2018

SOMATİK MOZAIİZİM

- Ailesel FCD'lerde (DEPDC5) toksisteye ulaşmak için hücrenin «iki darbeye» ihtiyacı varken (1. germ mutasyon 2. somatik mutasyon) mTORC1 ya da PIK3CA gibi genlerde, embriyolojik dönemde meydana gelen tek bir somatik darbe (işlev kazanımı GoF) doğrudan ikinci bir darbeye gerek kalmadan toksisteyi başlatır (Hemimegalensefali).
- Sturge Weberdeki GNAQ (R183Q) sonradan kazanılan somatik mutasyonu ile beyin ve dokuda kapiller malformasyon ortaya çıkar.
- Bulguların şiddeti aynı şekilde mutasyonların yükü ve ortaya çıkış zamanına göre değişkenlik gösterir.

VIEWS & REVIEWS OPEN ACCESS

Is Focal Cortical Dysplasia/Epilepsy Caused by Somatic *MTOR* Mutations Always a Unilateral Disorder?

Somatic *GNAQ* mutation is enriched in brain endothelial cells in Sturge-Weber Syndrome

Lan Huang^{1,2}, Javier A. Couto³, Anna Pinto⁴, Sanda Alexandrescu⁵, Joseph R. Madsen⁶, Arin K. Greene^{3,7}, Mustafa Sahin⁴, and Joyce Bischoff^{1,2,*}

¹Vascular Biology Program, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA

Genetik olmayan ikinci darbe modelleri

- 1. Epigenetik faktörler

- 2. Fonksiyonel

Hastalık modeli: Dravet sendromu
1. darbe: Genetik sodyum kanal mutasyonu
ve GABAerjik nöron inhibisyonu

- 3. Çevresel

Hastalık modeli: Dyt1 distoni/TOR1A
1. darbe: TOR1A gen mutasyonu
2. darbe: Çevresel travma, spinal
travma

tekrarlayan
de bozulma
idahale

- 4. İmmünolojik

Hastalık modeli: Otizm/şizofreni
1. darbe: prenatal stres, enfeksiyon, immünolojik
genetik yatkınlık
2. darbe: Ergenlik döneminde stres, beslenme,
travma, immünolojik durumlar
3. sonuç: sinaptik budanma, mikroglia aktivasyonu

EPIGENETİK MEKANİZMA

Şizofreni: Gelişimsel 'Priming' ve Zamanlama

s)

Hit 1

Hit 2

A review of vulnerability and risks for

Available online at www.sciencedirect.com

Metabolism
Clinical and Experimental

Genetik yatkınlığın yanında çeşitli çevresel faktörler; beslenme, enfeksiyon, yeterli D vitamini, sosyal çevre, ilaçlar, travmalar altta yatan genetik sebepleri tetikleyebilmektedir

Sonuçta genetik yatkınlığımızı değiştiremesek de epigenetik faktörleri değiştirmemiz mümkündür

Elena Buzzetti, Massimo Pinzani, Emmanuel A. Tsochatzis*

UCL Institute for Liver and Digestive Health and Sheila Sherlock Liver Unit, Royal Free Hospital and UCL, London, UK

Erken müd

nleyebilir.

Klinik Çıkarım

Epigenetik değişiklikler potansiyel olarak ilaçlarla geri döndürülebilir.

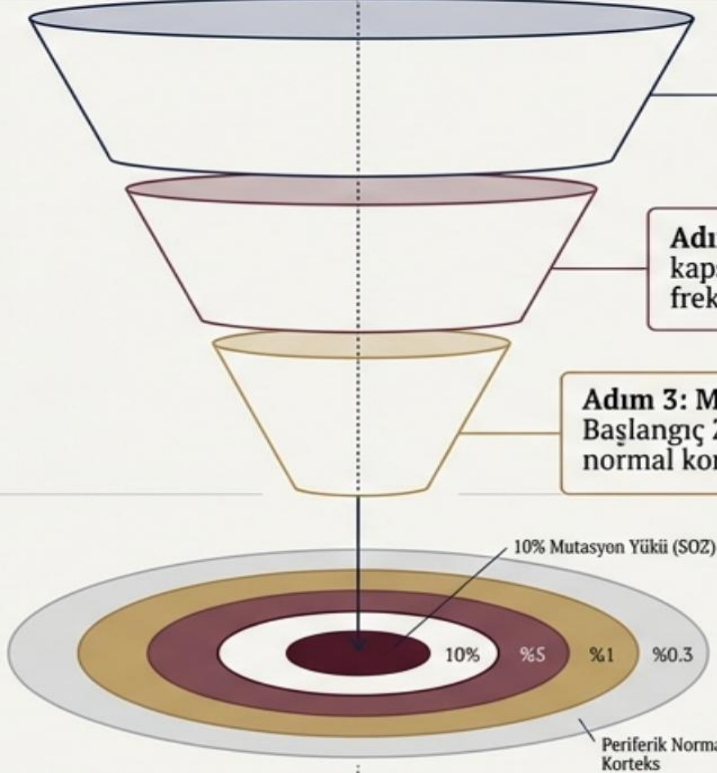
Tespit yöntemleri

İkinci Darbe Fenomeninde İleri Tanı Stratejileri

Geleneksel sekanslamadan doku spesifik derin analize geçiş

Geleneksel Tanı

- **Örneklem:** Kan veya Tükürük DNA'sı.
- **Kısıtlılık:** Düşük allel frekanslı somatik varyantları (%1-5) saptamada yetersizlik. Mozaicism klinik tablonun gerisinde kalır (nih.gov).



Klinik Endikasyonlar

- Ailevi fokal epilepsi ve bilinen germline mutasyonu (örn. DEPDC5).
- MRG-negatif ancak elektrofizyolojik olarak lokalize edilmiş ilaç dirençli vakalar.

İleri Doku Analizi

Adım 1: Lazer Mikrodiseksiyon (LMD): Cerrahi rezeksiyon materyalinden (örn. FCD vakaları) displastik nöronların spesifik izolasyonu.

Adım 2: Derin Sekanslama (Deep Sequencing): %500-1000 kapsama derinliği ile %5-40 arasındaki somatik allel frekanslarının hedeflenmesi (nih.gov).

Adım 3: Mutasyon Gradyanı Tespiti: Lezyon merkezinde (Nöbet Başlangıç Zonu - SOZ) en yüksek mutasyon yükü (%10), periferik normal kortekste düşüş (%0.3).

Tespit yöntemleri

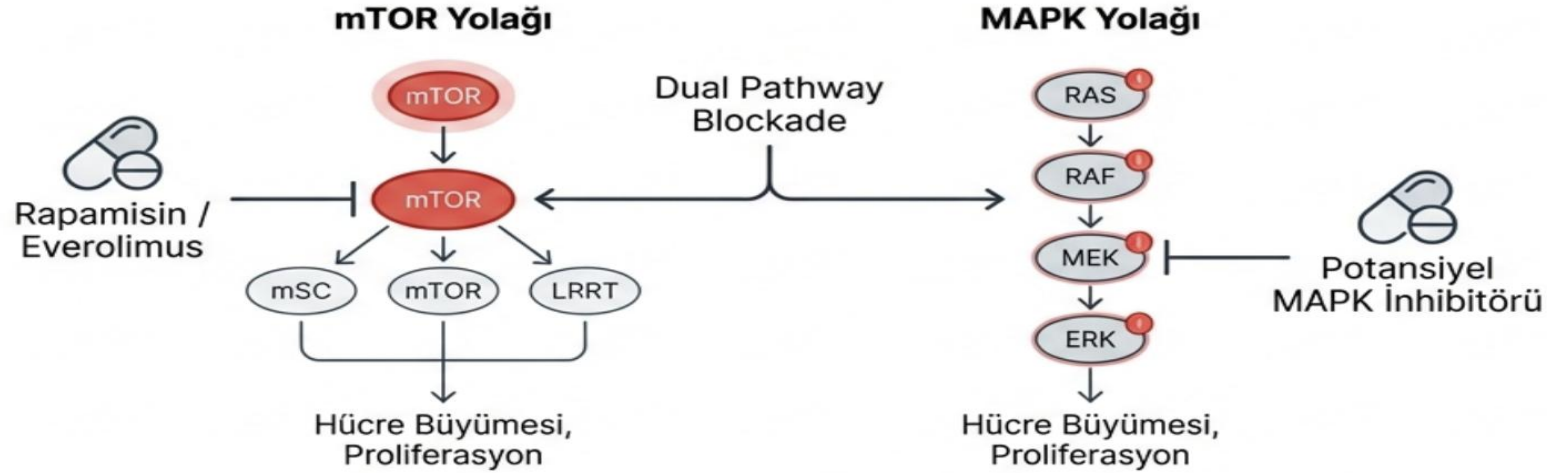
1. NGS: %1-5 duyarlılık
2. Deep Seq: %0,1-1 duyarlılık 500-1000* derinliğinde kapsamlı NGS
3. ddPCR: %0,01-0,1 duyarlılık, Spesifik hedef bilindiğinde kullanılır, cerrahi sınırdaki küçük mutasyon yükünü hesaplama da idealdir
4. Tek hücre: klonal analiz: tek hücre düzeyinde genomik ya da transkriptomik profil çıkartma

Tanısal kıyaslama

Parametre	Geleneksel Yaklaşım	Somatik Doku Analizi
Örneklem Tipi	Sistemik Kan/Tükürük	Cerrahi Beyin Rezeksiyon Materyali
Kullanılan Teknoloji	Sanger / Standart NGS	Derin Sekanslama (Deep Sequencing)
Kapsama Derinliği (Coverage)	30-100x	500-1000x
Hedef Allel Frekansı	>%15-20	%1-5 arası düşük frekans

Klinik Çıktı: Geleneksel yöntemler düşük allel frekanslı somatik varyantları kaçırır. **İlaç dirençli fokal epilepsi ve MRG-negatif vakalarda doku düzeyi analiz zorunludur.**

Tedavi stratejileri



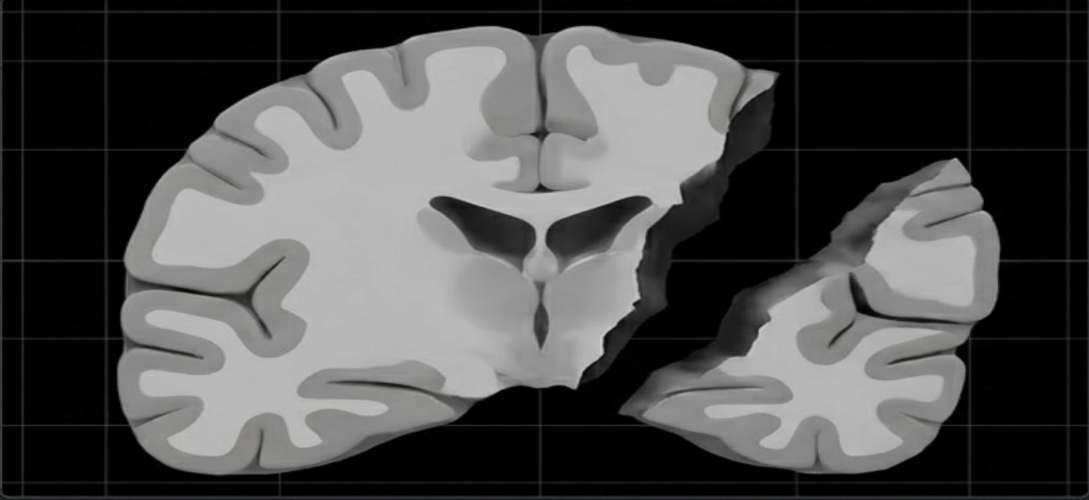
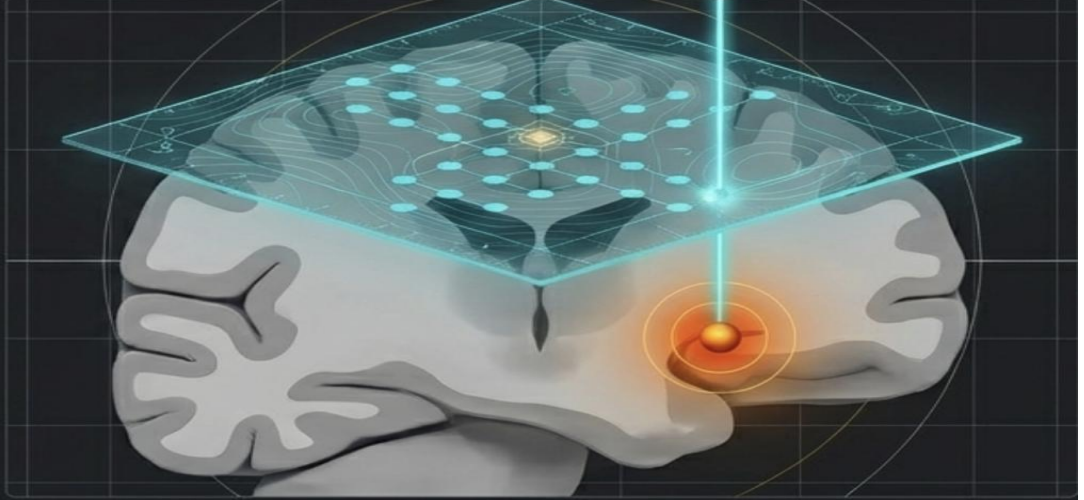
- İkinci vuruş mTOR yolağını aktive ediyorsa, mTOR inhibitörleri kullanılmalıdır.
- Kombine Tedavi: Bazı dirençli tümörlerde (Double Hit) hem mTOR hem MAPK blokajı gerekebilir (De Meulemeester et al.)

Özellikle cerrahi ile çıkarılamayan SEGA'larda hedefe yönelik tedavi kullanılabilir

mTor inhibitörlerinden in vivo CRISPR teknolojisine kadar yeni nesil tedaviler, semptomları geçici baskılamayı değil; biallelik inaktivasyon süreçlerini hücresel düzeyde geri döndürmeyi hedefler.

Tedavi stratejileri

- Cerrahi optimizasyon: Mutasyon gradyan haritalaması, klasik MRG bulgularının ötesine geçerek elektrokortikografi (ECoG) ile uyumlu çalışır. Çift vuruş almış nöronu nokta atışı tanır ve rezeker eder.

Geleneksel Kaba Cerrahi	Optimize Hassas Cerrahi	
		
 Maksimum Nöbet Kontrolü Epileptojenik ağın kök hücreleri olan çift vuruşlu displastik klonun tamamen çıkarılması garantilenir.	 Sağlıklı Dokuyu Koruma MRG'de şüpheli görünen ancak ECoG'de sessiz ve mutasyon yükü düşük olan çevresel dokuların gereksiz rezeksiyonu önlenir.	 Geleceğin Standardı Ameliyat masasında lazer mikrodiseksiyon ve uzun okuma gerçek zamanlı sekanslama ile moleküler cerrahi sınır belirlemek artık bilim kurgu değildir.

Tedavi stratejileri

Terapötik Strateji	Etki Mekanizması	Hedeflenen Genetik Anomali	Avantajları / Potansiyeli	Kısıtlılıkları / Riskleri
mTOR İnhibitörleri (Everolimus)	mTORC1 kompleksinin allosterik farmakolojik blokajı	<i>TSC1/2, DEPDC5, AKT3</i> gibi yolağı aktive eden ikinci darbeler	Cerrahiye uygun olmayan vakalarda nöbet ve tümör küçültücü etki	Sistemik bağışıklık baskılanması, kalıcı küratif etki olmaması
Antisense Oligonükleotidler (ASO)	Transkript stabilitesini veya splicing modülasyonunu hedefler	Haployetersizlik (NMD) ve dozaj eksikliği durumları	Protein miktarını titrasyonla artırarak genotipik bariyeri onarır	Hedef dışı (off-target) etkiler, beyne geçişte tekrarlayan intratekal uygulama zorluğu
AAV Aracılı Gen Terapisi	Sağlıklı vahşi tip allelin viral vektörle nöronlara ulaştırılması	İkinci darbe sonucu ortaya çıkan lokal tam işlev kaybı (LOF)	Gen ürününü kalıcı olarak yerine koyma (Replasman)	İmmünojenite, viral genetik kargo limitleri (büyük genler taşınamaz)
CRISPR-Cas9 Editleme	Genom düzeyinde nokta mutasyon onarımı veya gen delesyonu	Dominant negatif ve yapısal GOF mozaik mutasyonları	Kalıcı ve kökten hücresel iyileşme potansiyeli	Off-target DNA kesikleri, güvenli taşıyıcı (delivery) araçlarının eksikliği

Cerebrospinal fluid liquid biopsy for detecting somatic mosaicism in brain

BRAIN
REPORT



Threshold of somatic mosaicism leading to brain dysfunction with focal epilepsy

American Journal of Medical Genetics Part A

WILEY

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics **A**

CASE REPORT OPEN ACCESS

Identification of a Second-Hit Brain Somatic *DEPDC5* Variant Supports Causality of a *DEPDC5* Germline Variant of Uncertain Significance. Time for a Classification Update?

Received: 25 July 2024

Revised: 23 October 2024

Accepted: 8 November 2024

DOI: 10.1002/epi4.13104

Epilepsia Open®

Open Access

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and safety of everolimus for patients with focal cortical dysplasia type 2

nature reviews genetics

<https://doi.org/10.1038/s41576-025-00832-3>

Review article

Check for updates

Advances in single-cell DNA sequencing enable insights into human somatic mosaicism

Y

PUBLISHED 23 May 2025
DOI 10.3389/fsurg.2025.1568939

Advancing precision diagnostics: minimally invasive approaches for understanding the role of brain-limited somatic mutations in pediatric drug-resistant epilepsy

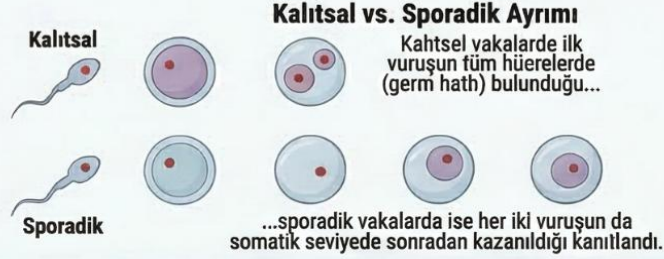
Olubunmi A. Fariyike^{1,2}, Nishanth Narayan², Hilary Y. Liu³,
Danielle R. Sanchez^{1,4} and H. Westley Phillips^{2*}

Alfred Knudson'un "İkinci Vuruş" (Second-Hit) Hipotezi: Kanserin Ötesinde Nörolojiye Bakış

Tarihsel Gelişim: 1971'den Günümüze



1971: Alfred Knudson'ın Keşfi
Knudson, retinoblastom insidans eğitlerini analiz ederek hastalığın klinik olarak ortaya çıkması için iki hız emirleyici genetik olaym (vuruş) gerekbğini öne sürdü.

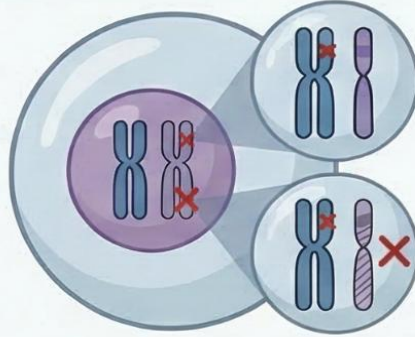


Resesif Tümör Baskılayıcı Kavramı

1983'te Cavenee, ikinci vuruşun genellikle delesyon veya mitotik rekombinasyon gibi heterozigotluk kaybına (LOH) yol açan büyük kromozomal mekanizmalar olduğunu gösterdi.

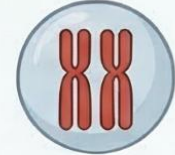


Genetik Mekanizma: İki Vuruş Nasıl Gerçekleşir?



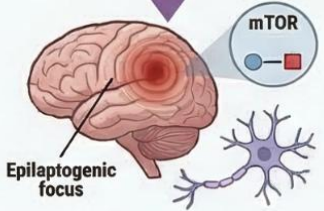
Birinci Vuruş (1. Hit)
Genellikle genin birincil DNA dizisinde meydana gelen küçük bir delesyon veya baz değişimidir; kalıtsal olabilir veya arkan gelişimde ortaya çıkabilir.

İkinci Vuruş (2. Hit)
Kromozomal kayıp, yeniden kopyalanma, subkromozomal delesyon veya promotor metillenmesi gibi epigenetik değişikliklerle fonksiyonel olan ikinci alelin de inaktive olmasıdır.

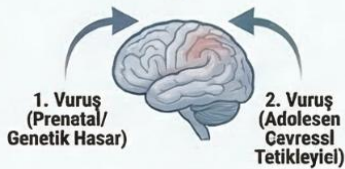


Heterozigotluk Kaybı (LOH)
İkinci vuruş sonucunda, hücrenin ilgili gen bölgesinde her iki kopyasının da hatalı hala gelmesi ve koruyucu etkisini yitirmesidir.

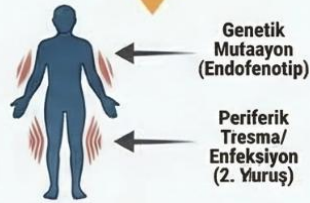
Nörolojiye Yansıması: Modern Uygulamalar



Fokal Kortikal Displazi (FCD) ve mTOR
FCO Tip IIA'da, mTOR yolunu baskılayan DEPDCS veya HPR13 gibi gençlerdeki germ hatti mutasyonuna, sadece bevindeki dikmorfik nöronlarda görülen bir somatik ikinci vuruş eslik eder.



Şizofrenide "İki Vuruş" Modeli
Prenatal bir genetik/pevresel hasarın (1. vuruş) sinir sistemini duyarlı hale getirmesi ve adolesan dönemdeki pevresel bir tetikleyicinin (2. vuruş) semptomları başlatmasıdır.



Distoni ve Gen-Çevre Etkileşimi
Genetik mutasyon bir endofenotip oluşturur; periferik trasına veya enfeksiyon gibi bir "ikinci vuruş" bu hassas dengeyi bozarak distoniye yol açar.

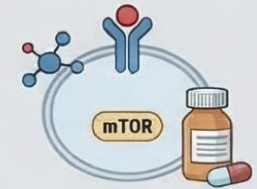
Tanı ve Tedaviye Katkısı



Derin Sekanlama ile Tam
Beyni dokusunda %5'in altında görülen düşük oranlı somatik molcelizminin (ikinci vuruşlar) tespiti, dirençli epilepsilerin moleküler sokeni çıkarır.



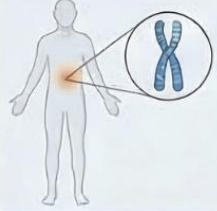
Cerrahi Planlama ve Mutasyon Gradyanı
Somatik mutasyon yükünün en yüksek olduğu bölgelerin epileptojenik adakla korele olduğunun tespiti, baha odaklanmış cerrahi rezeksiyonlara olanak sağlar.



Hedefe Yönelik İlaç Tedavileri
mTOR yolundaki güt vuruşlu inaktivasyonları taşıyıcı. Tuberous Selerosis (TBC) hastalarında mTOR inhibitörlerinin kullanımın gibi farmakolojik stratejileri doğrudan destekler.

mTOR Sinyal Yolakları ve "İki Vuruş" (Two-Hit) Genetik Modeli: FCD ve Epilepsi Patogenezi

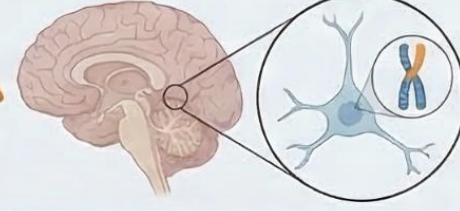
"İki Vuruş" (Two-Hit) Mekanizması



Birinci Vuruş (Germ Hattı)

Birey, tüm hücrelerinde bulunan kalımsal bir mutasyonla doğar veya embriyonik dönemde ilk mutasyonu alır; bu durum sistemi hassaslaştırır ancak tek başına hastalık için yetmeyebilir.

Gelişmekte Olan Beyin



İkinci Vuruş (Somatik Mutasyon)

Gelişmekte olan beyindeki nöronal progenitör hücrelerde meydana gelen ikinci genetik bata, ilgili genin (örneğin DEPDC5 veya TSC2) fonksiyonunu tamamen yitirmesine neden olur.

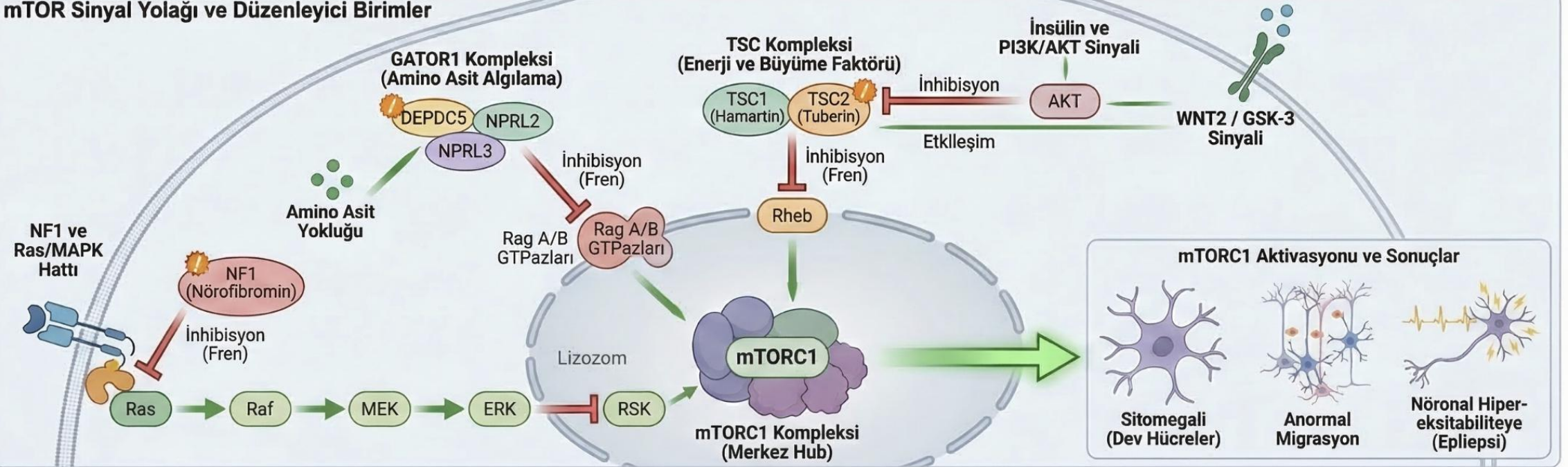
Fokal Patoloji ve Mozaikizm



Fokal Kortikal Displazi (FCD) ve Epilepsi Odağı

İkinci vuruşun sadece belirli hücre gruplarında olması, beynin sadece bir bölgesinde "fokal" malformasyon (FCD) ve epilepsi odağı oluşmasını açıklar.

mTOR Sinyal Yolağı ve Düzenleyici Birimler



Klinik Tablo: mTORopatiler ve Tedavi



FCD Tip II (Fokal Kortikal Displazi)

Kortikal tabakalanma bozukluğu ve dismorfik nöronlarla karakterizedin genellikle mTOR yolağı mutasyonlarından kaynaklanır.



TSC (Tuberous Sclerosis Complex)

TSC1 veya TSC2 genlerindeki iki vuruşlu mutasyonlar sonucu beyinde kortikal tüberler ve diğer organlarda hamartomlar gelişir.



Tedavi Yaklaşımı: mTOR İnhibitörleri (Örn. Rapamisin, Everolimus)

Rapamisin (Everolimus) gibi ilaçlar, aşırı aktifleşen mTORC1'i doğrudan hedefleyerek nöbet sıklığını ve malformasyon gelişimini azaltabilir.

Sonuç ve klinik mesajlar



İkinci darbe hipotezi, çocuk nörolojisindeki birçok gelişimsel bozukluğun (TSC, FCD, NF1) patogenezi açıklar



Fokal lezyonlar (kortikal tüber, displastik alanlar) genellikle ikinci somatik darbenin sonucudur



Mozaisizm derecesi klinik şiddet ve epileptojenite ile koreledir



Moleküler tanı giderek önem kazanmakta; hassasiyetli tekniklerle ikinci darbe tespiti mümkün



Hedefe yönelik tedavi (örn. Cerrahi, mTOR inhibitörleri) ikinci darbe mekanizmalarını hedef alarak etki gösterir

TEŞEKKÜRLER



*“Bir ülkenin en sağlam kalesi,
iyi yetişmiş ve korunan çocuklarıdır.”
Mustafa Kemal Atatürk*

