

INSOMNIA FAMILIALĂ FATALĂ: IMPACTUL MUTAȚIEI D178N PRNP ASUPRA DEGENERĂRII NUCLEILOR TALAMICI ȘI SIMPTOMELOR NEUROLOGICE

Xenia Godoroja, Igor Cemortan

Conducător științific: Igor Cemortan

Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Insomnia familială fatală (IFF) este o boală neurodegenerativă rară, fatală, cauzată de mutația D178N în PRNP cu metionină la codonul 129. Afectează selectiv nucleii talamici, provocând insomnie progresivă, disfuncție autonomă și declin cognitiv sever. Studiul detaliază mecanismele moleculare ale bolii. **Scop.** Studiul vizează analizarea mecanismului molecular al IFF cauzat de mutația D178N PRNP și evaluarea efectelor degenerative asupra nucleilor talamici, corelând aceste modificări cu simptomele clinice. **Material și metode.** Au fost analizate 15 articole științifice relevante publicate între 2014 și 2024 din bazele de date PubMed și ScienceDirect. Lucrările includ cazuri familiale, cercetări genetice, imagistică și analize histopatologice axate pe acumularea proteinei prion patologice (PrP^{Sc}) și leziuni talamice. Studiile fără date genetice au fost excluse. **Rezultate.** Mutația D178N cu metionină la codonul 129 în PRNP transformă proteina prion normală (PrP^C) în forma patologică PrP^{Sc}. PrP^{Sc} se acumulează în nucleii talamici mediodorsali și anteroventrali, provocând glioză și pierdere neuronală fără plăci amiloide. Studiile PET arată hipometabolism talamic precoce, corelat cu insomnie severă, tulburări autonome (hiperhidroză, tahicardie), halucinații și declin cognitiv rapid. Debutul apare în jurul vârstei de 50 de ani, cu progresie fatală în 6–36 luni. Rezultatele confirmă o legătură strânsă între afectarea talamusului și tabloul clinic specific. Aceste descoperiri diferențiază IFF de alte boli prionice. **Concluzii.** IFF exemplifică neurodegenerarea genetică unde mutația D178N cauzează leziuni talamice selective și progresie fatală rapidă. Diagnosticul genetic precoce și consilierea familială sunt cruciale, deoarece nu există tratament curativ. Studiile viitoare pot permite terapii țintite. **Cu-vinte-cheie:** insomnie fatală, prioni, mutație D178N, PRNP, talamus.

FATAL FAMILIAL INSOMNIA: IMPACT OF THE D178N PRION PROTEIN MUTATION ON THALAMIC NUCLEI DEGENERATION AND NEUROLOGICAL SYMPTOMS

Xenia Godoroja, Igor Cemortan

Scientific adviser: Igor Cemortan

Department of Molecular Biology and Human Genetics, *Nicolae Testemițanu* University, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Fatal familial insomnia (FFI) is a rare, fatal neurodegenerative disease caused by the D178N mutation in the PRNP with methionine at codon 129. It selectively affects thalamic nuclei, causing progressive insomnia, autonomic dysfunction, and severe cognitive decline. The study details the molecular mechanisms. **Objective.** This study aims to analyze the molecular mechanism of FFI caused by the D178N PRNP mutation and assess its degenerative effects on thalamic nuclei, correlating these changes with the clinical symptom. **Material and methods.** 15 relevant scientific articles published between 2014 and 2024 were reviewed from PubMed and ScienceDirect databases. Papers included familial cases, genetic research, imaging, and histopathological analyses focusing on pathological prion protein (PrP^{Sc}) accumulation and thalamic damage. Studies lacking genetic data were excluded. **Results.** The D178N mutation with methionine at codon 129 in PRNP converts normal prion protein (PrP^C) into pathological PrP^{Sc}. PrP^{Sc} accumulates in mediodorsal and anteroventral thalamic nuclei, causing gliosis and neuronal loss without amyloid plaques. PET studies show early thalamic hypometabolism, correlating with severe insomnia, autonomic disturbances (hyperhidrosis, tachycardia), hallucinations, and rapid cognitive decline. Onset typically occurs around age 50, with fatal progression within 6–36 months. These findings confirm the close link between thalamic damage and clinical picture. These results distinguish FFI from other prion diseases. **Conclusion.** FFI exemplifies genetic neurodegeneration where the D178N mutation causes selective thalamic damage and rapid fatal progression. Early genetic diagnosis and family counseling are crucial, as no curative treatment exists so far. Future studies may enable targeted therapies. **Keywords:** fatal insomnia, prions, D178N mutation, PRNP, thalamus.