



Academia
Oamenilor de Știință
din România

Academy
of Romanian
Scientists



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medfuture

Utilizarea machine learning pentru analiza datelor de secvențiere in investigarea profilului epigenetic in bolile hematologice rare

Etapă 4

Dr. Adrian Bogdan Tigu

Dr. Raluca-Andrada Munteanu

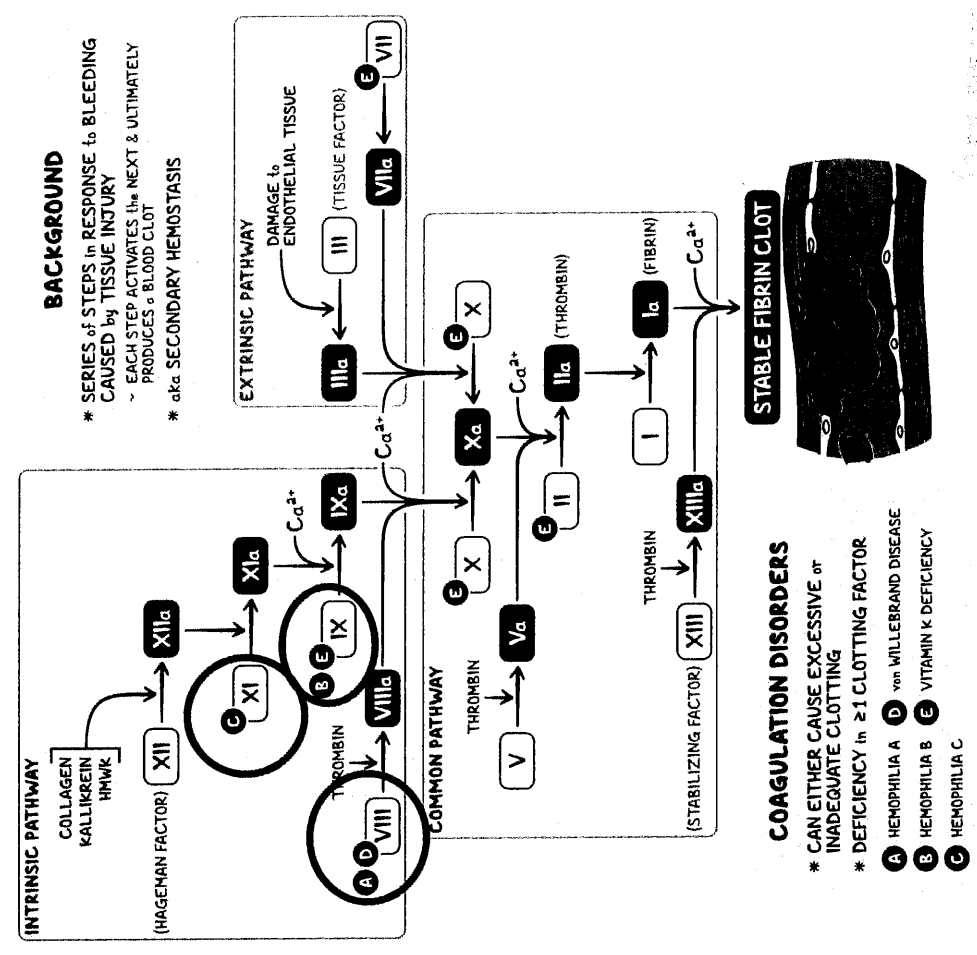
Dr. Rares Drula



Introducere

Hemofilia dobândită este caracterizată de o concentrație redusă de factori de coagulare circulanți. Spre deosebire de hemofilia clasică, în acest caz se generează anticorpi anti factorii de coagulare. Această patologie afectează în principal vârstnicii, iar în aproape jumătate dintre cazuri există o altă boală care este responsabilă de declanșarea hemofiliei dobândite, precum alte boli autoimune: artrita reumatoidă, scleroza multiplă, lupus, sindrom Sjogren sau colită ulcerativă. De asemenea, un alt factor declanșator poate fi inflamația cauzată de infecții, hepatita, diabetul sau diferite tipuri de cancer (1-3).

Pacienții diagnosticați cu hemofilie dobândită prezintă simptome similare cu cele ale hemofiliei A – HEM A (deficiența de FVIII), hemofiliei B - HEM B (deficiența de Factor IX) sau simptome de boală von Willenbrand – vWB, având ca principală diferență că nu este transmisă genetic – fiind boală autoimună.





Academia
de Știință
din România

Academy
of Romanian
Scientists



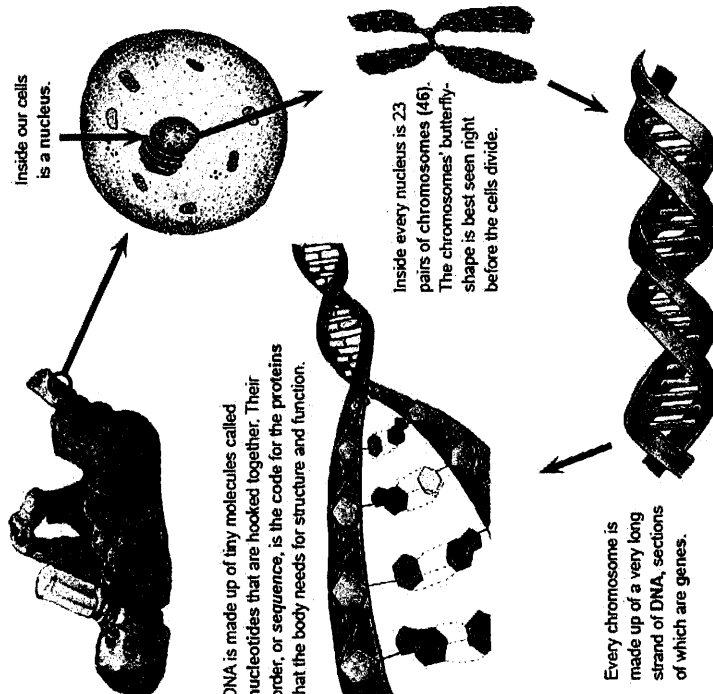
UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
ILIUȚIU HATIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medfuture

Where are Your DNA, Chromosomes, and Genes?

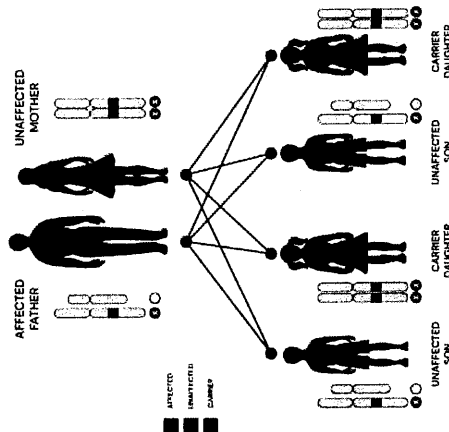
The human body is made up of millions of cells.



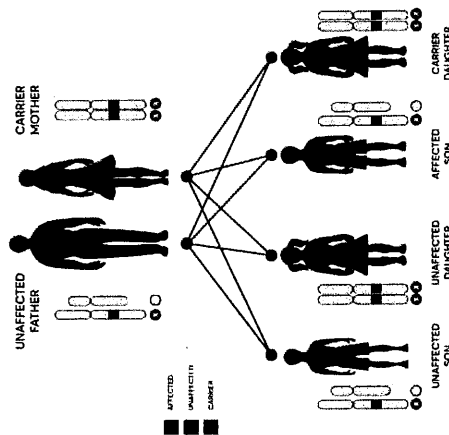
©Sheri Amiel • www.exploringnature.org

LS3.A: Inheritance of Traits – Genes are located in the chromosomes of cells, with each chromosome pair containing two variants of each of many distinct genes. Each distinct gene chiefly controls the production of specific proteins, which in turn affects the traits of the individual. Changes (mutations) to genes can result in changes to proteins, which can affect the structures and functions of the organism and thereby change traits.

X-LINKED RECESSIVE INHERITANCE



X-LINKED RECESSIVE INHERITANCE

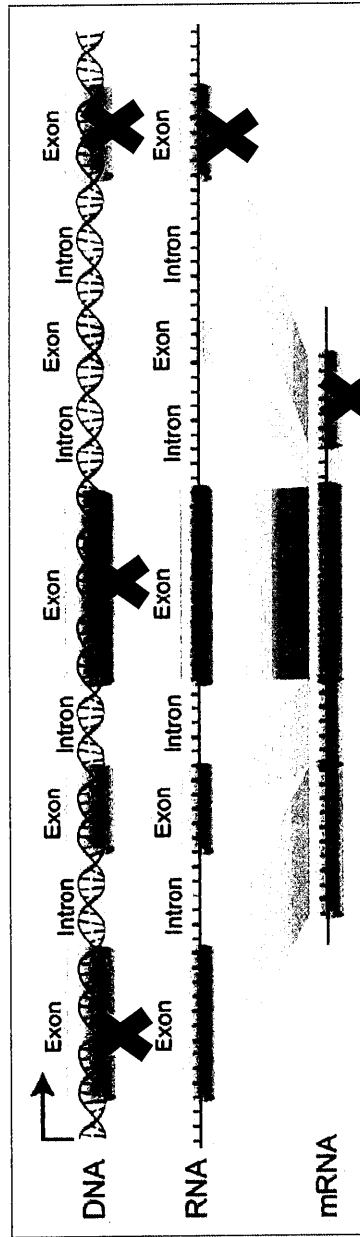


Tată hemofilic – mamă sănătoasă – 100%
fete purtătoare; 0% băieți bolnavi

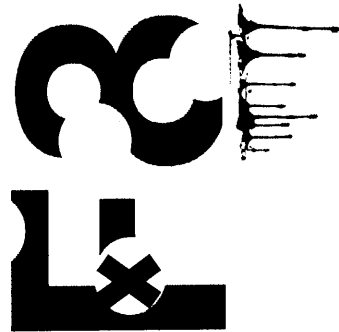
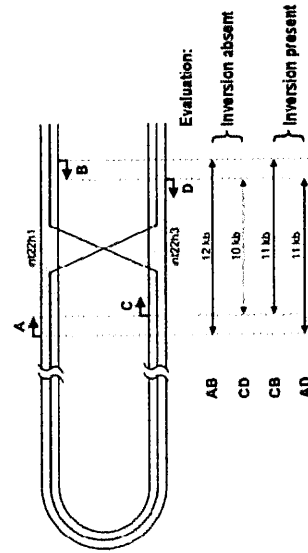
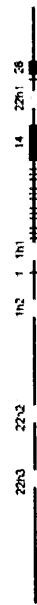
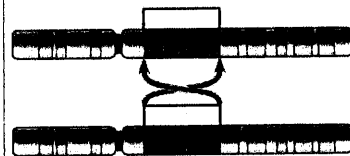
Tată sănătos – mamă purtătoare – 50% fete
purtătoare; 50% băieți bolnavi.



Tip de analiză	Rol
aPTT	Timpul de tromboplastină parțial activat indică timpul de coagulare și capacitatea de coagulare a factorilor VIII, IX, XI și XII. aPTT este crescut în Hemofilia A sau B
PT	Timpul de protrombină determină timpul necesar pentru coagularea sângelui, măsurând capacitatea de coagulare a factorilor I, II, V, VII și X. PT este în general normal în cazul hemofiliei A și B.
Fibrinogenul	Determinarea factorului I indică capacitatea de formare a cheagului de sânge.
Hemogramă completă	Ofere informații privind nivelul de hemoglobină, numărul și dimensiunea hematiilor, numărul de trombocite și leucocite. În general, în urma hemoragiilor, numărul de hematii și nivelul de hemoglobină scade.
Factorul VIII	Hemofilie severă (sub 1%); moderată (1-5%); ușoară (5-50%). Valorile normale peste 50%
Factorul XI	Hemofilie severă (sub 1%); moderată (1-5%); ușoară (5-50%). Valorile normale peste 50%



Inversion





Academia
Oamenilor de Știință
din România

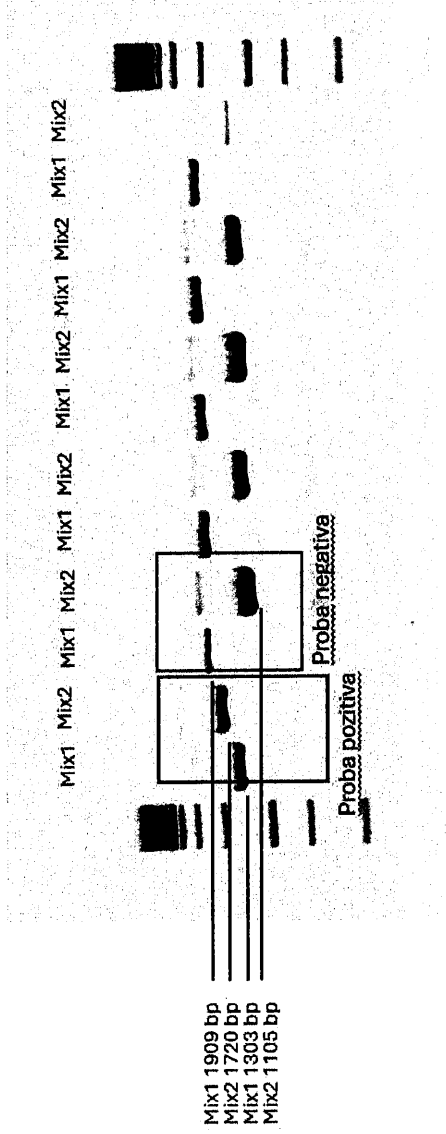
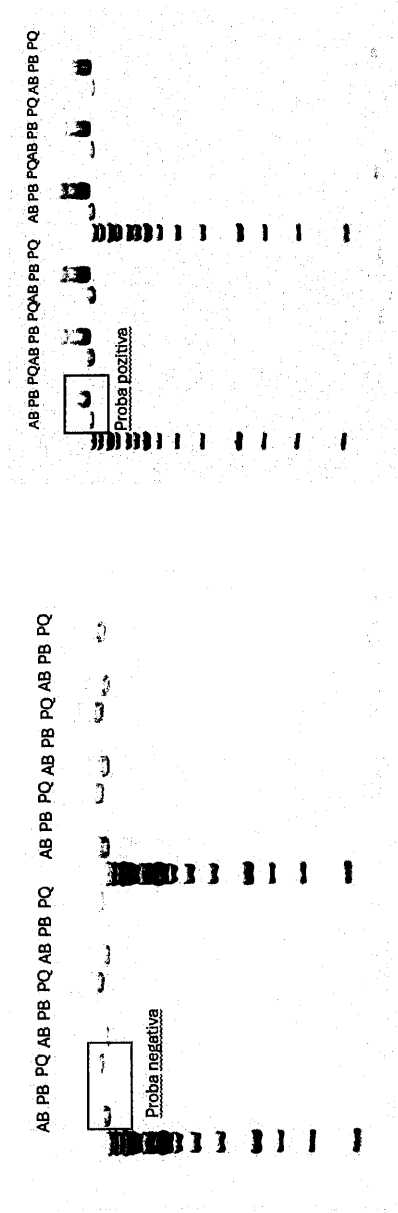
Academy
of Romanian
Scientists



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

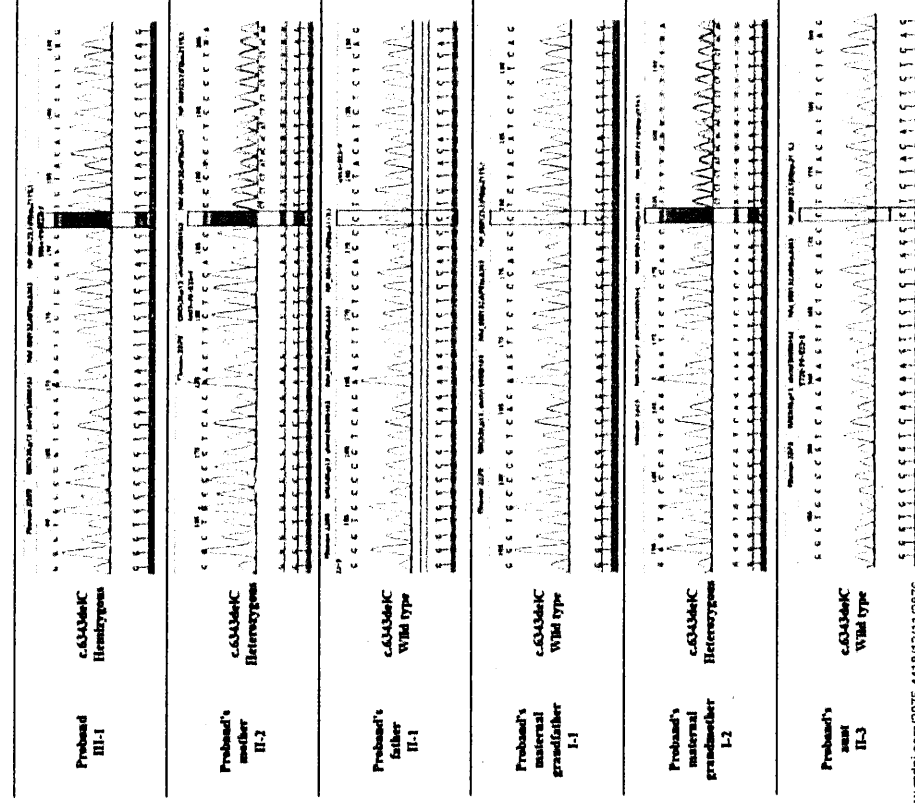


medfuture





Mutațiile punctiforme în gene *F8*





Academy
of Romanian
Scientists

Academia
Oamenilor de Știință
din România



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medfuture

Rezultate



Diseminarea rezultatelor

Publicații Acceptate – disponibile online

Titlul: RNA sequencing suggests that non-coding RNAs play a role in the development of acquired haemophilia

Autori: **Adrian Bogdan Tigău**, Ionuț Hotea, Rares Drula, Alina-Andreea Zimta, Noemi Dirzu, Maria Santa, Catalin Constantinescu, Delia Dima, Jon Thor Bergthorsson, Victor Greiff, Diana Gulei, Daniel Coriu, Margit Serban, Johnny Mahlangu, Ciprian Tomuleasa
doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17741>

Journal: Journal of Cellular and Molecular Medicine
Impact factor: 5.3 (conform WoS in anul 2023)

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

RNA sequencing suggests that non-coding RNAs play a role in the development of acquired haemophilia

Adrian Bogdan Tigău^{1,9} | Ionuț Hotea² | Rares Drula^{1,9} | Alina-Andreea Zimta¹ |
Noemi Dirzu¹ | Maria Santa² | Catalin Constantinescu² | Delia Dima³ |
Jon Thor Bergthorsson⁴ | Victor Greiff⁵ | Diana Gulei¹ | Daniel Coriu⁶ |
Margit Serban⁷ | Johnny Mahlangu⁸ | Ciprian Tomuleasa^{1,9} ©

¹MediFuture Research Center for Advanced Medicine, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Romania

²Department of Hematology, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Romania

³Department of Hematology, Ion Chiriac Clinical Cancer Center, Cluj Napoca, Romania

⁴Biomedical Center, School of Health Sciences, University of Iceland, Reykjavik, Iceland

⁵Department of Immunology, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway

⁶Department of Hematology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Romania

⁷Department of Pediatrics, Victor Babeș University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania

⁸Haemophilia Comprehensive Care Centre, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand and National Health Laboratory Service, Johannesburg, South Africa

⁹Romanian Academy of Scientists, Bucharest, Romania

Journal of Cellular and Molecular Medicine

Open Access

ORIGINAL ARTICLE | Open Access | ©

RNA sequencing suggests that non-coding RNAs play a role in the development of acquired haemophilia

Adrian Bogdan Tigău, Ionuț Hotea, Rares Drula, Alina-Andreea Zimta, Noemi Dirzu, Maria Santa, Catalin Constantinescu, Delia Dima, Jon Thor Bergthorsson, Victor Greiff, Diana Gulei, Daniel Coriu, Margit Serban, Johnny Mahlangu, Ciprian Tomuleasa © ... See fewer authors

First published: 14 June 2023 | <https://doi.org/10.1111/jcmm.17741>

Volume 27, Issue 13
July 2023
Pages 1790–1796



Figures
References
Related
Information

Metrics

Full text views: 457

SECTIONS | PDF | TOOLS | SHARE

Abstract

Acquired haemophilia (AH) is a rare disorder characterized by bleeding in patients with no personal or family history of coagulation/clotting-related diseases. This disease occurs when the immune system, by mistake, generates autoantibodies that target FVIII, causing bleeding. Small RNAs from plasma collected from AH patients ($n = 2$), mild classical haemophilia ($n = 3$), severe classical haemophilia ($n = 2$) and healthy donors ($n = 2$), for sequencing by Illumina, NextSeq500. Based on bioinformatic analysis, AH patients were compared to all experimental groups and a significant number of altered transcripts were identified with one transcript being modified compared to all groups at fold change level. The Venn diagram shows that haemoglobin subunit alpha 1 was highlighted to be the common upregulated transcript in AH compared to classical haemophilia and healthy patients. Non-coding RNAs might play a role in AH pathogenesis; however, due to the rarity of AH, the current study needs to be translated on a larger number of AH samples and classical haemophilia samples to generate more solid data that can confirm our findings.

Research Funding

Academia Oamenilor de Știință din România, Grant Number: 2023-2024
EEA Grants/Norway Grants AURORA



Colectare probe biologice:

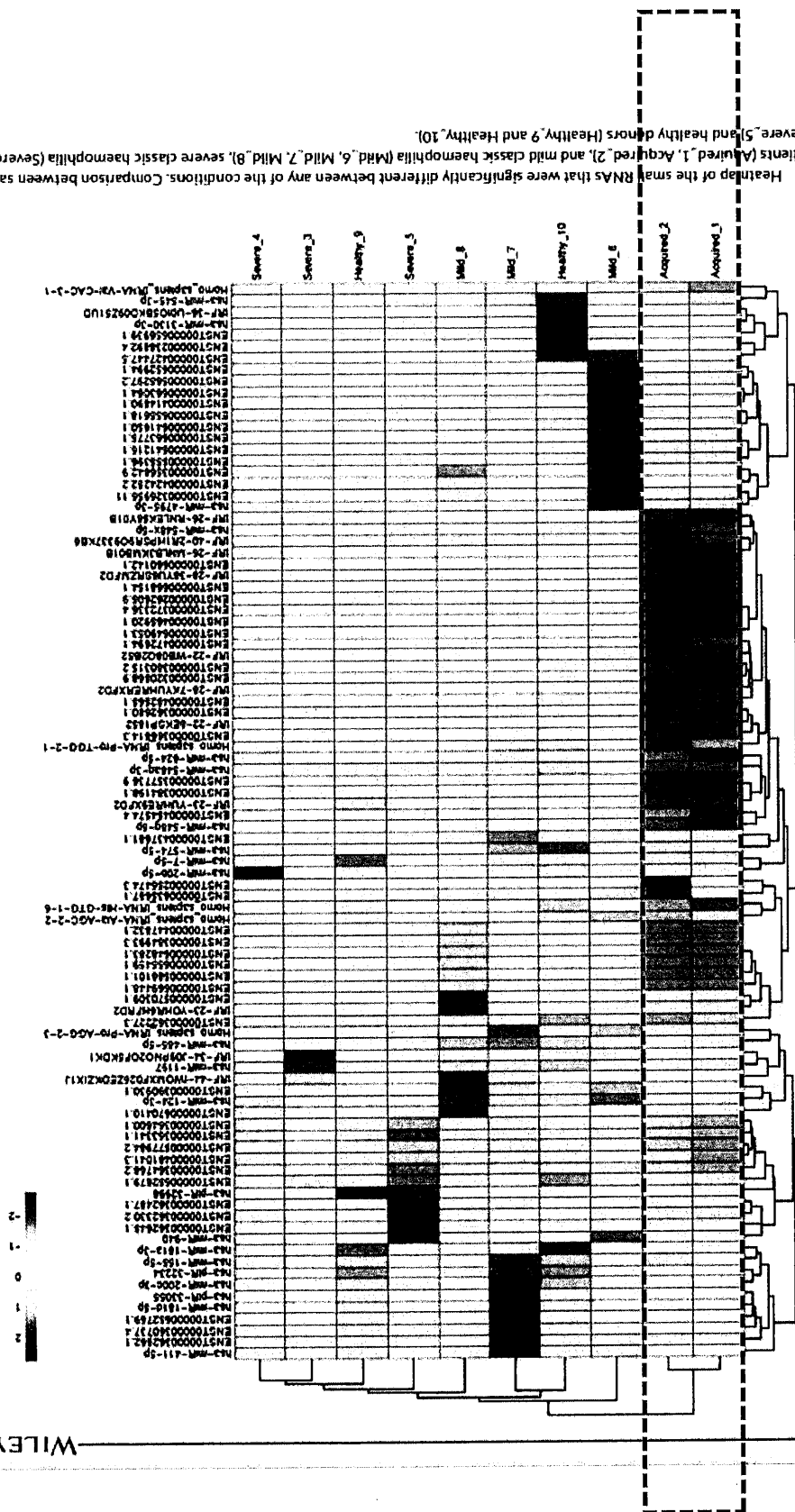
Donori sănătoși – 2 probe
Hemofilie dobândita – 2 probe eligibile
Hemofilie clasica – forma moderata – 3 probe eligibile
Hemofilie clasica – forma severa – 3 probe eligibile

- Plasma colectata a fost imediat stocata la -80°C .
- Pacienții incluși în studio au prezentat simptomatologie specifica si nu aveau alte comorbidități asociate.

Limitare: numărul mic de cazuri prezente în clinica si costul mare al secvențierilor.



FIGURE 2 Heatmap of the small RNAs that were significantly different between any of the conditions. Comparison between samples from AH patients (Acquired, 1, Acquired, 2), and mild classic haemophilia (Mild, 6, Mild, 7, Mild, 8), severe classic haemophilia (Severe, 3, Severe, 4, Severe, 5) and healthy donors (Healthy, 9 and Healthy, 10).



După analiza datelor folosind softul R studio s-a concluzionat faptul ca subunitatea 1 alfa din hemoglobina este exprimata semnificativ diferit in probele de hemofilie dobândita comparat cu restul grupurilor.



Academia
Oamenilor de Știință
din România

Academy
of Romanian
Scientists



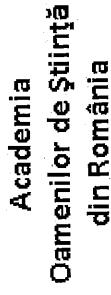
UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medofuture

Sumar

- ambele cazuri de hemofilie dobândita sunt idiopatice.
- hemofilia dobândita este o boala foarte rara, iar analizele amprentelor moleculare pentru aceasta boala sunt definitorii pentru a înțelege cum se manifesta, de ce apare si mai ales cum sa o tratam. Astfel ca acest studio este un model pentru analizele viitoare.
- pentru a determina mecanismele moleculare ce conduc la apariția hemofiliei dobândite sunt necesare studii epigenetice si identificarea de molecule ce pot fi utilizate drept Biomarkeri in diagnosticul acestei patologii.
- modelul acesta de analiza poate fi utilizat si in cazul altor boli.
- numărul probelor analizate este esențial. Cu cat mai multe, cu atât puterea studiului creste si comparațiile sunt mai semnificative.



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚEGANU
CLUJ-NAPOCA

medfuture

Participare la congresul internațional al societății de tromboza și hemostaza, Montreal, Canada, 24-28 Iunie 2023
Reprezentant grup: Dr. Rares Drula



isth2023
JUNE 24-28 CONGRESS
#ISTH2023 ISTH2023.ORG
♣ **montréal**

[illegible]

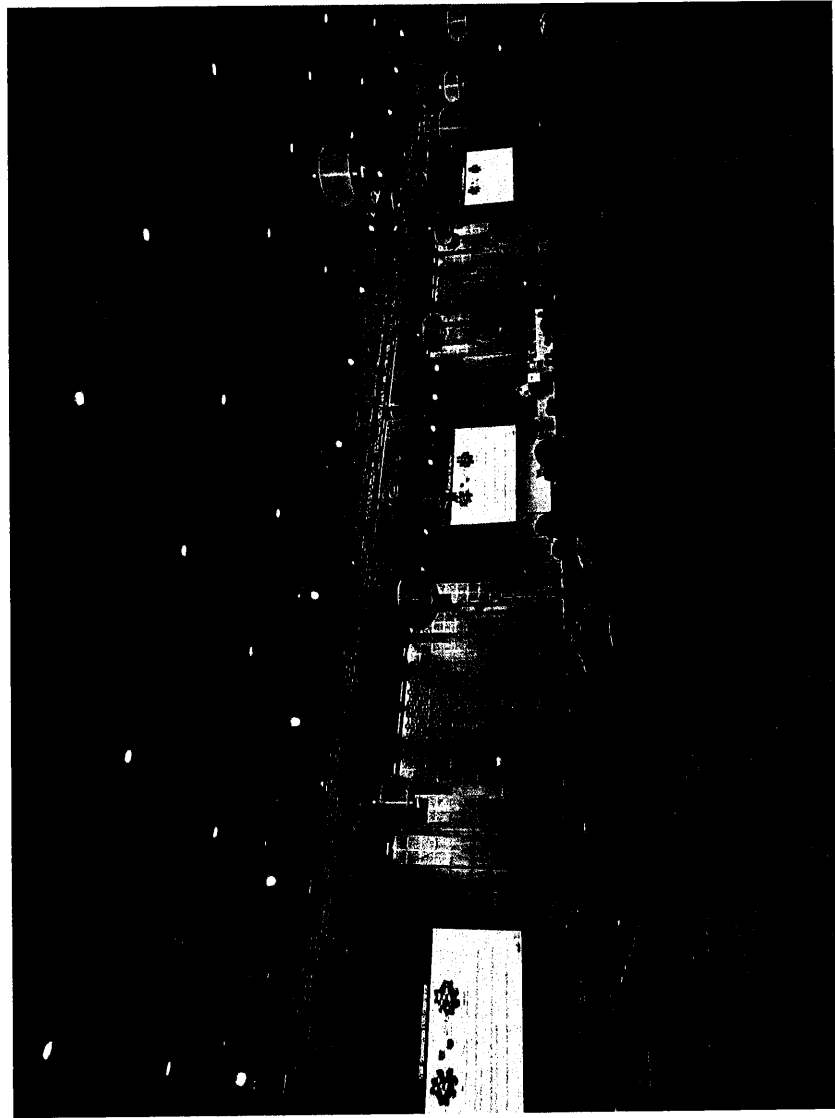
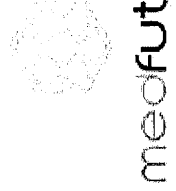


Academy
of Romanian
Scientists

Academia
Oamenilor de Știință
din România



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



Publication Only

Inherited Bleeding Disorders and Inhibitors

Session: Publication Only

PO11 - Evaluating the presence of Acquired Hemophilia A in a Romanian cohort

📅 Wednesday, June 26, 2024

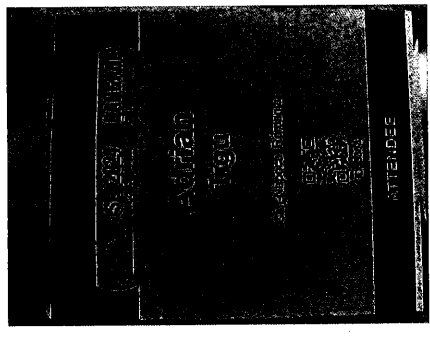
🕒 13:00 – 14:00 ICT

Presenting Author(s)



Adrian Bogdan Tigau, Dr

Research Scientist
Iuliu Hatieganu University of Medicine
and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
Cluj-Napoca, Cluj, Romania





Review

The Role of Epigenetic Modifier Mutations in Peripheral T-Cell Lymphomas

Adrian-Bogdan Tigu ^{1,2,*} and Anamaria Bancos ^{1,3} 

¹ Medfuture Research Center for Advanced Medicine, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, 400337 Cluj-Napoca, Romania; ani_maribancos@yahoo.com

² Academy of Romanian Scientists, Ilfov 3, 150044 Bucharest, Romania

³ Department of Hematology, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, 400012 Cluj-Napoca, Romania

* Correspondence: bogdan.tigu@umfcluj.ro



Review

Exploring Therapeutic Avenues in Lung Cancer: The Epigenetic Perspective

Raluca Munteanu ^{1,2}, Ciprian Tomuleasa ^{1,3,4}, Cristina-Adela Iuga ^{5,6}, Diana Gulei ^{1,*}
and Tudor Eliade Ciuleanu ^{7,8}

¹ Medfuture Research Center for Advanced Medicine, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, 400347 Cluj-Napoca, Romania; muresan.raluca.andrada@gmail.com (R.M.);

ciprian.tomuleasa@umfcluj.ro (C.T.)

² Academy of Romanian Scientists, Ilfov 3, 050044 Bucharest, Romania

³ Department of Hematology, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy;

400012 Cluj-Napoca, Romania

⁴ Department of Hematology, Ion Chiricuta Clinical Cancer Center, 400124 Cluj-Napoca, Romania

⁵ Department of Proteomics and Metabolomics, Research Center for Advanced Medicine-MEDFUTURE,

"Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Louis Pasteur Street 6,

400349 Cluj-Napoca, Romania; iugac@umfcluj.ro

⁶ Department of Pharmaceutical Analysis, Faculty of Pharmacy, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine

and Pharmacy, Louis Pasteur Street 6, 400349 Cluj-Napoca, Romania

⁷ Department of Oncology, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy,

400012 Cluj-Napoca, Romania

⁸ Department of Oncology, Prof. Dr. Ion Chiricuta Oncology Institute, 400015 Cluj-Napoca, Romania

* Correspondence: diana.c.gulei@gmail.com



Academia
Oamenilor de Știință
din România

Academy
of Romanian
Scientists



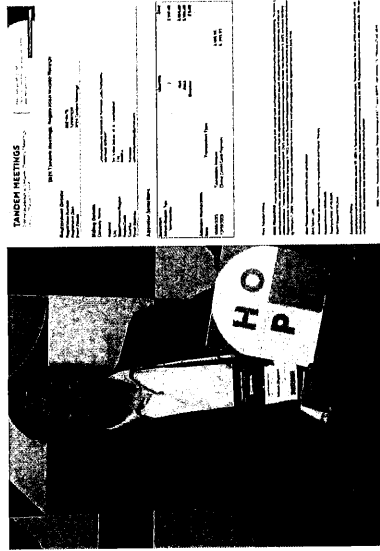
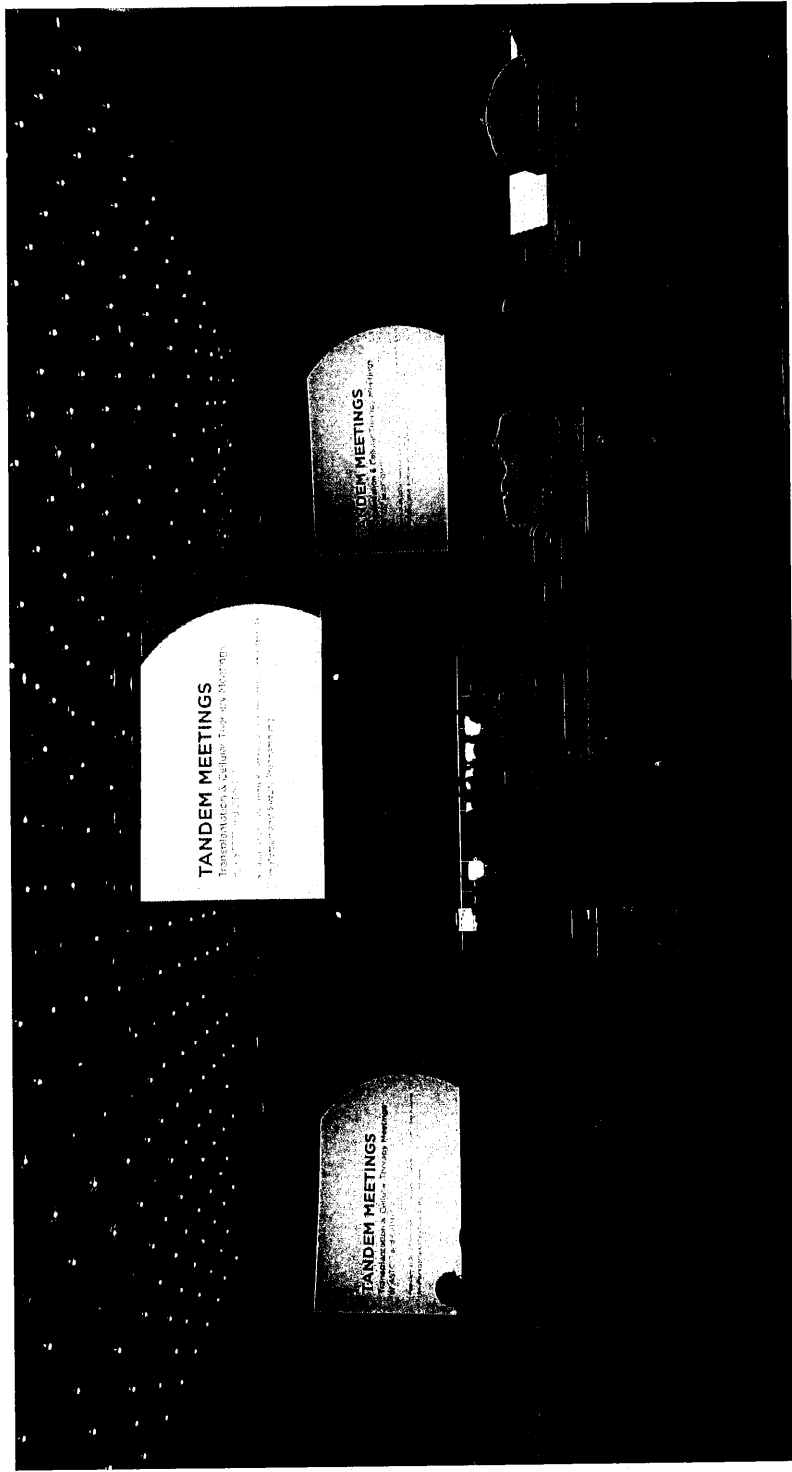
UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medfuture

Tandem Meetings – San Antonio – 21-25 Februarie 2024

Congres SRH – Iasi- 4-8 Octombrie 2023





Academy
of Romanian
Scientists

Academia
Oamenilor de Știință
din România



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medfuture

Prezentare la Scoala de Vara organizata de Asociatia Romana de Hemofilie



Cărăușul X al hemofiliei

(Sfii Dr. Adrian Bogdan Țigu
01.09.2021)



Asociația Română de Hemofilie
5 Septembrie 2021

În cea de-a treia zi a Școlii de Hemofilie și Leadership, ne-am conectat profund cu scopul nostru comun sub motto-ul inspirat "de|conectat". Educația și colaborarea au fost temele centrale ale întâlnirii noastre, iar participanții au avut ocazia să experimenteze un mix fascinant de motivație și învățare interactivă.

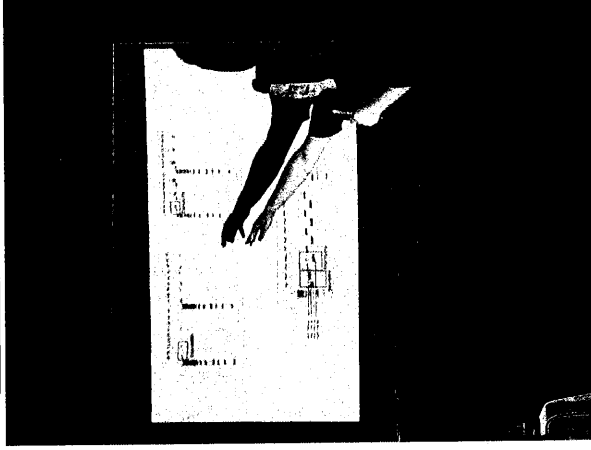
În prima parte a zilei, sesiunea motivatională s-a dovedit a fi un adevărat catalizator, deschizându-ne mințile spre noi perspective. Speșkerii ne-au încurajat să ne gândim proactiv la viitor, să ne imbrățișăm gândirea pozitivă și să găsim soluții inovatoare în fața provocărilor cu care ne confruntăm. Fiecare cuvânt a rezonat profund în sufletele noastre, întărindu-ne dorința de a face diferența în viațile fiecăruia dintre noi.

În a doua parte a programului, am avut privilegiul de a asculta o prezentare captivantă din partea Dr. Diana Lighazan, unul dintre pilonii comunității noastre. Ea ne-a oferit nu doar o viziune profesională științifică, dar și un context uman emoționant, povestind din perspectiva ei de medic, dar și de pacient. Abordarea sa integrativă ne-a deschis ochii asupra complexității relației dintre pacient și medic, subliniind empatia și înțelegerea mutuală ca elemente fundamentale în tratarea hemofiliei.

Partea a treia a fost susținută de Dr. Adrian Bogdan Țigu și a reprezentat o prezentare a importantului proiect de secvențiere al Universității Iuliu Haieganu Cluj-Napoca și Asociația Română de Hemofilie. Au fost și întrebări lămuritoare privind informația genetică și tema Cărăușul X al hemofiliei.

Partea a patra a fost una extrem de importantă din perspectiva parteneratului proactiv al Asociației Române de Hemofilie și Societatea Română de Hematologie. Unul dintre cei mai buni prieteni ai noștri, domnul Profesor Doctor Ciprian Tomuleasa a prezentat proiectele ce urmăresc aspectele esențiale pentru noi: diagnosticarea inspirată de proiectul de secvențiere, registrul de pacienți de implementat sub îndrumarea, motivarea Ministerului Sănătății, profilaxia tuturor persoanelor cu hemofilie, un proiect important insuflat de Doamna Profesoară Margit Sertan și domnul profesor Daniel Conu. Mulțumim partenerilor ce susțin proiectul Școala de Hemofilie și Leadership pentru susținerea inițiativei Asociației Române de Hemofilie.

În concluzie, această zi a fost o oportunitate fabuloasă de învățare și dezvoltare personală. Fiecare discuție, fiecare povestire și fiecare conexiune ne-au întărit parcursul și ne-au îmbogățit experiența în cadrul acestui proiect educațional foarte important. Continuăm să ne deconectăm de stigmă și confuzie, conectându-ne în schimb de inspirație și sprijin reciproc.





Academia
Oamenilor de Știință
din România

Academy
of Romanian
Scientists



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medfuture

Prezentare poster in cadrul ZUMF 2024 – 2 decembrie 2024



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



m DFUTURE

Real-life demographic landscape of congenital hemophilia in Romania

**Tigu, Adrian Bogdan¹, Nistor, Madalina¹, Kegyes, David¹, Cenariu, Diana¹, Muresan Ximena-Maria¹,
Sanda Buruiana², Tomuleasa, Ciprian^{1,3}**

¹ Department of Translational Medicine, Institute of Medical Research and Life Sciences - MEDFUTURE, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, 400337 Cluj-Napoca, Romania;

² Department of Internal Medicine, Hematology, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, 2004 Chisinau;

³ Department of Hematology. Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacv. Cluj Napoca. Romania;



Academia
Oamenilor de Știință
din România

Academy
of Romanian
Scientists

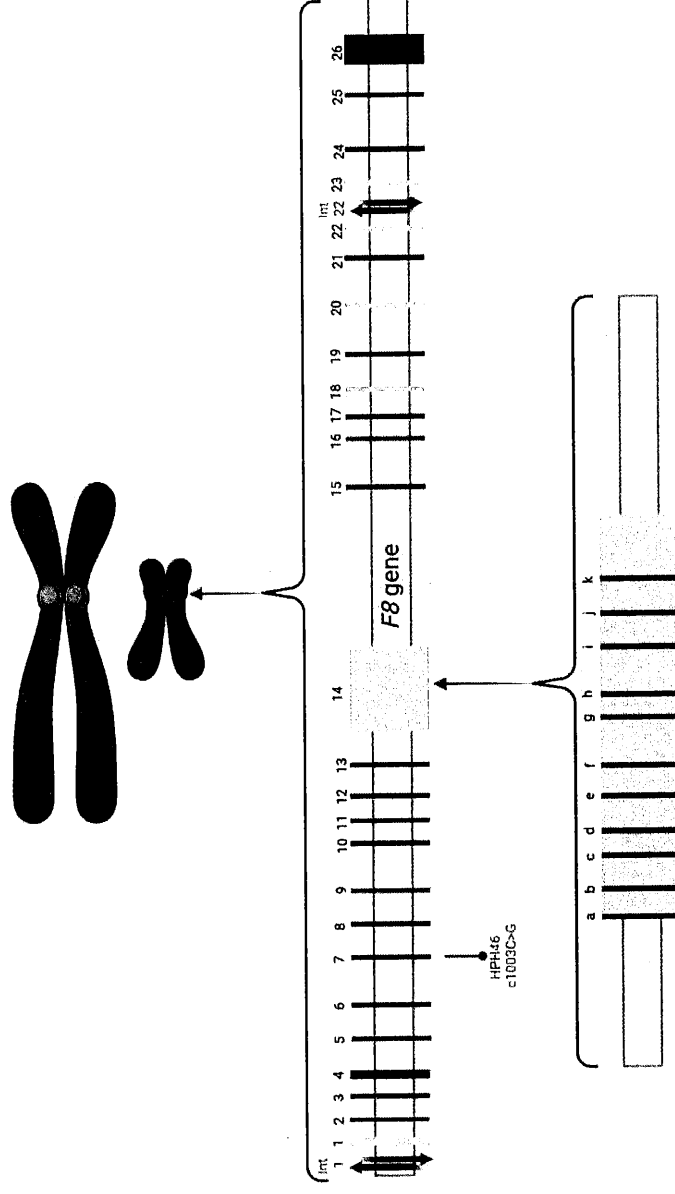
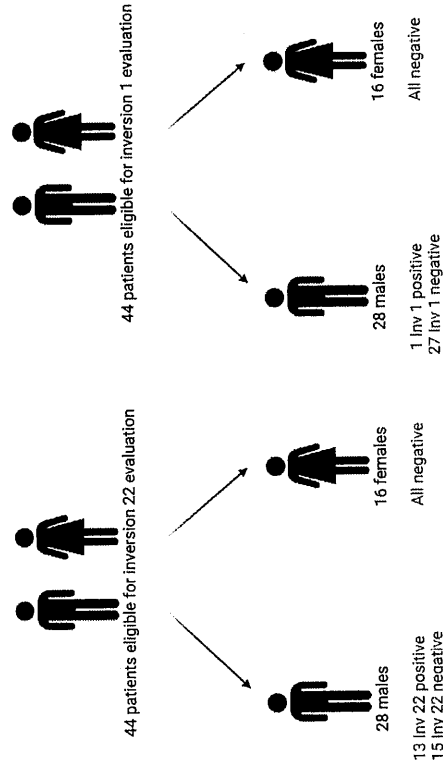


UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HATIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medfuture

Prezentare poster in cadrul ZUMF 2024 – 2 decembrie 2024





Denumire	Rezultate așteptate	Indeplinit 100%
O1A1 Stabilirea grupurilor experimentale	În primele două luni ale proiectului se vor stabili criteriile de selecție pentru grupurile experimentale. Și vor fi organizate activitățile de cercetare și achizițiile de reactivi/consumabile.	Indeplinit 100%
O1A2 Recoltarea probelor biologice	La finalul lunii 6 de proiect, probele biologice vor fi colectate și stocate corespunzător pentru extracțiile ulterioare.	Indeplinit 100%
O1A3 Determinarea cantității de FVIII și FIX	Până la finalul lunii 6 de proiect, fiecare probă recepționată pentru analiză va avea rezultatul privind dozarea factorului FVIII și FIX.	Analizat peste 60 probe - pentru confirmare - activitate în forma continuă!
O1A4 Realizarea registrului de probe	Pe parcursul celor 6 luni va fi completat un registru de probe, iar la finalul lunii 6 acesta va fi finalizat.	Indeplinit 100% - registru este deschis, Se mai adauga probe
O2A1 Achiziționarea kiturilor de extracție ADN și ARN din plasmă și sânge integral.	Până la colectarea tuturor probelor necesare pentru studiu, se vor desfășura procedurile de achiziție, astfel, la finalul primelor 6 luni de proiect vor fi achiziționate kiturile de extracție necesare.	Indeplinit 100%
O2A2 Extracția ADN și ARN din probele biologice	La finalul lunii 8 de experiment toate probele de ADN și ARN corespunzătoare fiecărui pacient înrolat în studiu vor fi extrase, caracterizate și stocate pentru determinări suplimentare.	Indeplinit 100%
O3A1 Secvențierea ARN	La finalul primului an de proiect se estimează obținerea datelor brute privind probele biologice incluse în experiment.	Indeplinit 100%
O3A2 Analiza statistică	Rezultatele analizelor statistice și bioinformatică vor evidenția molecule comune și distincte cu importanță majoră în dezvoltarea bolii, dar și molecule cu potențial de marker biologic.	Indeplinit 100%
O4A1 Diseminarea rezultatelor	Diseminarea rezultatelor se va realiza la conferințe naționale și internaționale, sub formă de postere sau prezentări orale.	Indeplinit 100% - activitate în forma continuă!
O4A2 Publicarea datelor experimentale.	Rezultatele studiului vor fi publicate sub formă de studiu original, într-un jurnal cu factor de impact de minim 3. Însă este imposibilă menționarea cu certitudine a unui jurnal unde se va publica articolul, datorită etapelor de evaluare înainte de înființarea procesului de revizie și ulterior acceptare a manuscrisului.	Indeplinit 100% - 3 articole publicate

Academia
Oamenilor de Știință
din România



Academy
of Romanian
Scientists



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medofuture

Va mulțumesc pentru atenție!



Bibliografie

1. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003; 121: 21-35. 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.
2. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, Di Mimmo G, d'Oiron R, Salaj P, Jimenez-Yuste V, Huth-Kuhne A, Giangrande P. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020; 105: 1791-801. 10.3324/haematol.2019.230771.
3. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Bando F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, Tiede A, Kessler CM. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017; 92: 695-705. 10.1002/ajh.24777
4. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion*. 2020; 60: 401-13. 10.1111/trf.15605.
5. Selvaraj SR, Pipe SW. Not in the genotype: can unexplained hemophilia A result from "micro(RNA) management"? *Transfusion*. 2020; 60: 227-8. 10.1111/trf.15668.
6. Biguzzi E, Castelli F, Lijfering WM, Cannegieter SC, Eikenboom J, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Rise of levels of von Willebrand factor and factor VIII with age: Role of genetic and acquired risk factors. *Thromb Res*. 2021; 197: 172-8. 10.1016/j.thromres.2020.11.016.
7. Nissen SK, Laursen AL, Poulsen LH, Mogensen TH. Identification of a novel mutation in the factor VIII gene causing severe haemophilia A. *BMC Hematol*. 2018; 18: 17. 10.1186/s12878-018-0113-4.
8. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, Rivolta GF, Valdre L, Rodorigo G, Biasoli C, D'Inca M, Serino ML, Macchi S, Vincenzi D, Arbasi M, Pedrazzi P, Volta M, C DJP, Ippolito L, Savi M, Neri TM. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia*. 2010; 16: 791-800. 10.1111/j.1365-2516.2010.02228.x
9. Zimta AA, Hotea I, Brinza M, Blag C, Iluta S, Constantinescu C, Bashimov A, Muller-Mohnsen I, Dirzu N, Gulei D, Dima D, Serban M, Coriu D, Tomuleasa C. The Possible Non-Mutational Causes of FVIII Deficiency: Non-Coding RNAs and Acquired Hemophilia A. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 654197. 10.3389/fmed.2021.654197.
10. Jankowska KI, Chattopadhyay M, Sauna ZE, Atreya CD. A Foundational Study for Normal F8-Containing Mouse Models for the miRNA Regulation of Hemophilia A: Identification and Analysis of Mouse miRNAs that Downregulate the Murine F8 Gene. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 10.3390/ijms21165621.
11. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Sauna ZE, Atreya CD. Further Evidence That MicroRNAs Can Play a Role in Hemophilia A Disease Manifestation: F8 Gene Downregulation by miR-196-3p and miR-186-5p. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 669. 10.3389/fcell.2020.00669.
12. Vossen CY, van Hylckama Vlieg A, Teruel-Montoya R, Salloum-Asfar S, de Haan H, Corral J, Reitsma P, Koelman BPC, Martinez C. Identification of coagulation gene 3'UTR variants that are potentially regulated by microRNAs. *Br J Haematol*. 2017; 177: 782-90. 10.1111/bjh.14629.



Academy
of Romanian
Scientists



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA



medofuture

Raport FINAL

Echipa proiect

Dr. Adrian Bogdan Tigu

Dr. Raluca Andrada Munteanu

Dr. Rares Drula