



Omixon Holotype HLA and Omixon HLA Twin

Limitazioni note del prodotto

Version 14

Published on 08/12/2020

1 Ambito di applicazione del presente documento

Il presente documento intende fornire un elenco completo delle limitazioni note del prodotto relative a Holotype HLA e Omixon HLA Twin. La versione attuale di questo documento è stata redatta in riferimento alle versioni 2.1 (RUO&CE), 2.2 (RUO), 3.0 (RUO) e 3.0.1 (CE&RUO) di Holotype HLA e alle versioni 4.0.0 (RUO), 4.0.1 (RUO), 4.1.0 (CE&RUO), 4.2.0 (CE&RUO) e 4.2.2 (CE&RUO) di Omixon HLA Twin insieme alle versioni IMGT/HLA 3.37.0_8, 3.38.0_8, 3.38.0_9 e 3.39.0_9. Se non specificato altrimenti, le limitazioni elencate interessano tutte le versioni del saggio, del software e del database che rientrano nell'ambito di applicazione del documento.

Per una panoramica delle versioni precedenti e delle modifiche di questo documento, vedere la sezione "Storico revisioni e modifiche".

2 Panoramica delle limitazioni note del prodotto

2.1 Limitazioni specifiche di Holotype HLA

2.1.1 Risultati falsi positivi che interessano DRB3/DRB4 o DRB5

In casi molto rari è possibile osservare risultati falsi positivi per HLA-DRB3, HLA-DRB4 oppure per HLA-DRB5 con le versioni del flusso di lavoro del saggio 3.0 e 3.0.1. Le cause di questo fenomeno che si verifica sporadicamente sono ancora oggetto di indagine.

2.1.2 Limitazioni specifiche del saggio Holotype HLA versione protocollo 3.0

Utilizzando il protocollo Holotype HLA v3.0 dopo la fase di ligazione dell'adattatore, alcuni utenti potrebbero riscontrare la presenza di un precipitato bianco. Abbiamo osservato che questo precipitato è formato da una reazione incrociata di un composto presente nel mix Promega LR-PCR e uno nel Tampone Riparazione Estremità. In alcuni casi questo precipitato potrebbe avere effetti limitati nella libreria finale, tuttavia senza condizionare i risultati della genotipizzazione. Per raccomandazioni su come gestire questo fenomeno, contattate support@omixon.com oppure direttamente il vostro Ricercatore responsabile del campo di applicazione.

2.1.3 Ambiguità specifiche di Holotype HLA

Questa sezione contiene le ambiguità causate dal design del saggio Omixon Holotype HLA e le limitazioni tecnologiche del metodo NGS (vale a dire la posizione e la sequenza dei siti dei primer e la distribuzione dei frammenti di varie dimensioni prodotta dal metodo di selezione delle dimensioni utilizzato nel protocollo). Queste ambiguità, che non possono essere risolte, compaiono con tutte le versioni del software.

Per ciascun locus è stato creato un allineamento di sequenze multiple contenente tutte le sequenze di alleli e le sequenze dei primer Holotype. Tale allineamento è stato poi tagliato per isolare la regione di interesse (rimuovendo i siti dei primer ed eventuali posizioni esterne ai siti dei primer). Le sequenze così ottenute sono state controllate per rilevare i duplicati esatti e le relazioni tra sottosequenze; sono inoltre state registrate tutte le ambiguità a livello del terzo campo o a risoluzione più bassa, o a qualsiasi risoluzione ma relative ad alleli con livelli di espressione non standard.

2.1.4 Ambiguità a livello del primo, nel secondo e nel terzo campo

Linee guida per la refertazione: Riportare come ambiguo

Alleli ambigui		Versione/i di IMGT/HLA interessata/e	Livello di ambiguità
DPB1*13:01:01	DPB1*107:01	Tutte ¹	1° campo
DPB1*105:01:01	DPB1*665:01	Tutte ¹	1° campo
DPB1*584:01:01	DPB1*584:01:02	Tutte ¹	3° campo
DRB1*01:01:01	DRB1*01:100	Tutte ¹	2° campo
DRB1*03:01:01	DRB1*03:147	Tutte ¹	2° campo
DRB1*09:01:02	DRB1*09:31	3.37.0_8	2° campo
DRB1*09:21	DRB1*09:31	3.37.0_8	2° campo
DRB1*12:01:01	DRB1*12:10	Tutte ¹	2° campo
DRB1*14:25:01	DRB1*14:25:02	Tutte ¹	3° campo
DRB1*14:54:01	DRB1*14:216	v3.38.0_8 v3.38.0_9 v3.39.0_9	2° campo
DRB1*15:02:01	DRB1*15:140/ DRB1*15:149	Tutte ¹	2° campo/ 2° campo
DRB3*01:01:02	DRB3*01:62	3.37.0_8	2° campo

¹ Tutte: Sono interessate tutte le versioni del database che rientrano nell'ambito di applicazione del presente documento.

2.1.5 Ambiguità relative all'espressione

Linee guida per la refertazione: Gli alleli con espressione bassa sono riportati a livello del 2° campo

Gruppi di alleli ambigui

- HLA-A*02:01:01:01/**02:01:01:02L**/02:01:01:16/02:01:01:50
- HLA-B*39:01:01:03/**39:01:01:02L**/39:01:01:05/39:01:01:09
- HLA-DQB1*03:01/03:19/03:191/03:297/03:312/03:377/03:419/**03:358N**¹

¹ L'ambiguità è presente con le versioni 3.36.0_8 e superiori del saggio IMGT/HLA. HLA-DQB1*03:358N contiene una delezione nell'esone 3 che causa uno spostamento della fase di lettura e uno stop prematuro nel codone 191 (fonte: <http://hla.alleles.org/alleles/nulls.html>, data di accesso: 16-lug-2019). Al 16 luglio 2019, questo allele è stato osservato da un solo laboratorio in due campioni biologici con origine etnica ignota. Al momento in cui è stato redatto questo documento, non vi erano informazioni pubbliche riguardo le sequenze di origine per questo allele. In base alle informazioni disponibili in IMGT/HLA 3.36.0, questo allele non può essere differenziato dagli altri alleli elencati nei gruppi di alleli ambigui nel software, ma può essere escluso tramite confronti manuali delle sequenze

di alleli nel Gene Browser (esploratore dei geni). Tenere presente che non tutti gli alleli elencati sono riportati come ambigui in tutti i casi.

2.1.6 Ambiguità Cis/Trans

Le ambiguità Cis/Trans (identificazioni di alleli ambigui in cui coppie di alleli diverse si differenziano solo per la ricostruzione degli aplotipi Cis/Trans) possono avere diverse cause. La maggior parte di queste ambiguità è attribuita a limitazioni tecnologiche e del database IMGT/HLA.

Linee guida per la refertazione: Spetta al singolo laboratorio decidere se riportare l'ambiguità usando i gruppi G o le specifiche coppie di alleli ambigue.

2.2 Elenco delle limitazioni note per Omixon HLA Twin

2.2.1 Limitazioni note dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso

Introduzione

Tutte le limitazioni elencate in basso sono basate sulle osservazioni riportate dagli utenti di Holotype HLA o emerse durante la validazione interna e il test di regressione. Tenere presente che, prima della fine del 2018, queste osservazioni sono state tratte da oltre 100.000 campioni di kit Holotype HLA venduti in tutto il mondo.

Falsa scoperta identificata

Raramente, HLA Twin può riportare false scoperte all'utente finale. Va tenuto presente che la grande maggioranza di queste false scoperte può essere eliminata mediante l'ispezione manuale dei risultati di Omixon HLA Twin da parte di un utente esperto.

L'ambiguità non è riportata per i nuovi alleli

Il disegno dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso prevede che venga riportato solo un singolo nuovo allele. In casi molto rari possono essere identificati diversi nuovi alleli ugualmente probabili, ma solo una di tali opzioni viene prodotta dall'algoritmo.

Nuove sequenze di inserzione e delezione non rilevate

Molto raramente, le nuove sequenze di inserzione e delezione non sono riportate da Omixon HLA Twin.

Errata ricostruzione degli aplotipi

Raramente, gli aplotipi delle sequenze di consenso sono ricostruiti erroneamente.

Identificazione dei casi di errata ricostruzione degli aplotipi nelle sequenze di consenso

È ipotizzabile una errata ricostruzione degli aplotipi Cis/Trans quando si osservano una o più delle seguenti caratteristiche:

- due nuovi alleli vengono riportati in una singola coppia con il migliore risultato;
- viene riportato un nuovo allele e un allele parzialmente definito;
- vengono riportati uno o due alleli rari;
- vengono riportate diverse nuove posizioni.

Se si ipotizza una errata ricostruzione degli aplotipi, l'utilizzatore deve controllare i risultati dell'algoritmo di genotipizzazione statistica.



Ambiguità Cis/Trans dovuta a ricostruzione degli aplotipi inefficace

In rari casi vengono riportate ambiguità nel secondo o nel terzo campo a causa di una ricostruzione degli aplotipi inefficace. In questi casi, si suggerisce una rianalisi dei loci interessati con un maggior numero di read.

Ambiguità non riportata

Molto raramente:

- le ambiguità Cis/Trans a livello del gruppo G non vengono riportate per HLA-DPB1.
- Le seguenti ambiguità non vengono riportate (alleli riportati/**alleli non riportati**):
 - HLA-DRB1 – DRB1*12:10/**DRB1*12:01:01**, DRB1*15:140/DRB1*15:149/**DRB1*15:02**, DRB1*03:147/**DRB1*03:01:01**,
 - HLA-DQB1 – DQB1*03:276N/**DQB1*03:01**.

Nessun risultato riportato nonostante il consenso sia stato generato con successo

Molto raramente, non viene riportata alcuna identificazione di alleli nonostante la sequenza di consenso sia stata generata con successo

L'analisi non può essere completata con le versioni più recenti del database IMGT/HLA (risolto in Omixon HLA Twin 4.2.0)

In alcuni campioni, la genotipizzazione con Omixon HLA Twin non può essere completata con la versione 3.38.0 e superiori di IMGT/HLA poiché il software esaurisce la memoria. In casi rari, si può osservare un fenomeno simile nelle versioni precedenti di IMGT/HLA (ad es. la versione 3.37.0_8).

Allineamento non corretto mostrato nel Gene Browser (esploratore dei geni)

Raramente, quando gli alleli riportati hanno differenze di lunghezza significative in alcune regioni geniche, i tracciati della sequenza nel Gene Browser possono essere allineati in modo errato, con la visualizzazione di spazi vuoti non necessari. Questo problema non interessa l'identificazione di alleli o i valori calcolati per le metriche di controllo qualità. L'ordine di visualizzazione separata degli alleli può eliminare questo difetto.

2.2.2 Limitazioni note dell'algoritmo di genotipizzazione statistica

A causa dell'elevata somiglianza delle sequenze di esoni di alcuni alleli, in alcuni casi l'algoritmo di genotipizzazione statistica riporta alleli errati.

3 Limitazioni note del prodotto per HLA-B

3.1 Limitazioni specifiche di Holotype HLA

3.1.1 Alleli che possono risultare poco amplificati

Una bassa amplificazione significa che il conteggio di lettura generato per un allele non è sufficiente per la genotipizzazione. In casi estremi, l'allele può non essere riportato affatto (dropout).

Alleli a bassa amplificazione	Compensazione in HLA Twin	Risoluzione rilevabile
B*51:01:02	Sì	Sì

3.2 Limitazioni specifiche per Omixon HLA Twin

3.2.1 Limitazioni note dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso

Sequenza di consenso errata a causa dell'inefficiente rilevamento della mappatura incrociata (risolto in Omixon HLA Twin 4.2.0)

- In rari casi, vengono segnalati risultati ambigui a causa di una parziale perdita di consenso all'avvio del consenso.
- Raramente, vengono riportate false scoperte a causa di una sequenza di consenso errata in prossimità dell'avvio del consenso.

HLA-B*15:01 identificato scorrettamente

In casi molto rari, è possibile osservare errori nell'identificazione degli alleli appartenenti ai seguenti gruppi di alleli e le informazioni sugli aminoacidi possono essere scorrette a causa di incongruenze nel database:

- HLA-B*15:01:01:01,
- HLA-B*15:01:01:02N,
- HLA-B*15:NEW

3.2.2 Limitazioni note dell'algoritmo di genotipizzazione statistica

Alcuni alleli HLA-B sono identificati scorrettamente per via della presenza di una sequenza di esoni identica in HLA-C

Un gruppo di alleli HLA-B (diversi alleli HLA-B*44 e HLA-B*47:04) presenta una sequenza dell'esone 2 identica ad HLA-C*16:85. A causa di questa somiglianza, tali alleli possono essere identificati scorrettamente dall'algoritmo di genotipizzazione statistica.

4 Limitazioni note del prodotto per HLA-DQB1

4.1 Limitazioni specifiche di Holotype HLA

4.1.1 Alleli che possono risultare poco amplificati

Alleli a bassa amplificazione	Compensazione in HLA Twin	Risoluzione rilevabile
DQB1*03	Sì	Sì ¹

¹ Suggerimento basato sul disequilibrio di associazione (LD) con DQA1

4.1.2 Alleli che non sono amplificati

DQB1*03:276N – a causa di una lunga delezione che copre il sito del primer di amplificazione dell'estremità 5' questo allele non viene amplificato.

4.2 Limitazioni specifiche per Omixon HLA Twin

L'avvertenza di dropout basata sul disequilibrio di associazione non è funzionale in Omixon HLA Twin versioni 4.0.0 (RUO) e 4.0.1 (RUO).

5 Limitazioni note del prodotto per HLA-DRB1

5.1 Limitazioni tecnologiche

È possibile osservare un moderato sbilanciamento allelico per gli alleli con sequenze significativamente più lunghe della media (ad es. per alcuni alleli HLA-DRB1*04). In casi rari, è possibile osservare uno sbilanciamento allelico elevato. In casi sporadici, l'allele potrebbe non essere riportato affatto (dropout).

5.2 Limitazioni specifiche di Holotype HLA

5.2.1 Bassa amplificazione

In alcuni casi, è possibile osservare uno sbilanciamento allelico moderato o elevato per gli alleli HLA-DRB1*07. In casi rari, è possibile che l'allele non venga riportato affatto (dropout).

6 Limitazioni note del prodotto per HLA-DRB4

6.1 Limitazioni specifiche di Holotype HLA

6.1.1 Alleli che possono risultare poco amplificati

Una bassa amplificazione significa che il conteggio di lettura generato per un allele non è sufficiente per la genotipizzazione. In casi estremi, l'allele può non essere riportato affatto (dropout). Una bassa amplificazione e il dropout dell'allele sono stati osservati frequentemente per HLA-DRB4*01:01. In casi rari, sono stati riportati dropout per gli alleli HLA-DRB4*01:03. In entrambi i casi, la presenza dell'allele viene suggerita da Omixon HLA Twin in base al disequilibrio di associazione.

6.1.2 Altre limitazioni correlate al saggio

Risultato falso positivo delle misurazioni della concentrazione per HLA-DRB4

È possibile osservare alte concentrazioni di ampliconi in alcuni campioni anche se:

- il soggetto non presenta una copia del gene HLA-DRB4 oppure
- il soggetto presenta una o due copie del gene HLA-DRB4, ma l'amplificazione non è andata a buon fine.

6.2 Limitazioni specifiche per Omixon HLA Twin

6.2.1 Limitazioni note dell'algorithm di genotipizzazione con sequenza consenso

L'ambiguità non è riportata

Risultato identificato da Twin	Risultato corretto
DRB4*01:01:01:01	DRB4*01:01:01:01/DRB4*03:01N

7 Storico revisioni e modifiche

Version e	Data di approvazione	Autore	Sommario delle modifiche	Approvata da
v1	05 lug 2017	Krisztina Rigó	Limitazioni algoritmiche raccolte. Documento unito al documento sulle limitazioni specifiche di Holotype HLA.	Efthymia Melista, Zoltán Simon, Peter Meintjes, Gabriella Adlovits
v2	31 gen 2018	Krisztina Rigó	Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alle versioni di IMGT/HLA v3.28.0 e v3.29.0.1. La sezione sulle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alle seguenti versioni del software: Twin 2.1.3, Twin 2.1.4 e Twin 2.5.0.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v3	04 lug 2018	Krisztina Rigó	Aggiunti ulteriori casi relativi alla ricostruzione degli aplotipi. Aggiunta una guida breve per l'identificazione dell'errata ricostruzione degli aplotipi. Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione IMGT/HLA v3.30.0. La sezione sulle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alle seguenti versioni del software: Twin 2.5.1 e Twin 3.0.0.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v4	19 ott 2018	Krisztina Rigó	Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione di IMGT/HLA v3.31.0. La sezione delle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alle seguenti versioni del software: Twin 3.1.0 e Twin 3.1.1. Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versioni interessate: Omixon HLA Twin 2.1.3 e 2.1.4, IMGT/HLA 3.28.0_4. Rimossi alcuni esempi relativi a casi in cui risulta impossibile provare la specificità degli alleli. Aggiunte ulteriori limitazioni dell'algoritmo di genotipizzazione statistica.	Márton Pogány, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits



Versione	Data di approvazione	Autore	Sommario delle modifiche	Approvata da
v5	14 gen 2019	Krisztina Rigó	<p>Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione di IMGT/HLA v3.32.0.</p> <p>Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versione interessata: IMGT/HLA 3.29.0.1_5.</p> <p>Le sezioni relative alle limitazioni del saggio sono state estese per includere la seguente versione del saggio: Holotype HLA v3.0.</p> <p>La formattazione della sezione “Ambiguità relative all’espressione” è stata modificata ed è stato aggiunto un nuovo caso.</p> <p>È stato aggiunto un nuovo caso nella sezione “Ambiguità Cis/Trans” di HLA-DPB1.</p> <p>Sono stati effettuati ulteriori modifiche e aggiornamenti minori.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v6	26 mar 2019	Krisztina Rigó	<p>Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alle versioni di IMGT/HLA 3.32.0_7, 3.33.0_7 e 3.34.0_8.</p> <p>La sezione delle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alla seguente versione del software: Twin 3.1.3.</p> <p>Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versioni interessate: Omixon HLA Twin 2.5.0, IMGT/HLA 3.30.0_5 e 3.31.0_5.</p> <p>Le versioni del prodotto interessate dall’ambiguità di DQB1*03:276N sono state corrette e aggiornate.</p> <p>Esempi specifici sono stati rimossi dalla sezione sulle ambiguità Cis/Trans di HLA-DPB1.</p> <p>Sono stati effettuati ulteriori modifiche e aggiornamenti minori.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits

Versione	Data di approvazione	Autore	Sommario delle modifiche	Approvata da
v7	26 apr 2019	Krisztina Rigó	<p>Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione di IMGT/HLA 3.35.0_8.</p> <p>È stata aggiornata una limitazione dell'algoritmo di genotipizzazione statistica causata da sequenze di regioni identiche in loci diversi.</p> <p>È stata aggiornata una limitazione dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso relativa a nuove sequenze di inserzione e delezione.</p> <p>La sezione "Ambiguità a livello del primo, del secondo e del terzo campo" è stata riorganizzata.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v8	19 lug 2019	Krisztina Rigó	<p>Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione di IMGT/HLA 3.36.0_8.</p> <p>Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versioni interessate: Omixon HLA Twin 2.5.1, IMGT/HLA 3.32.0_5, 3.32.0_7.</p> <p>È stata aggiunta una limitazione dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso che interessa HLA-DRB3.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v9	08-ago-2019	Krisztina Rigó	<p>La sezione delle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alla seguente versione del software: Omixon HLA Twin 4.0.0</p> <p>Le informazioni relative alle versioni del software che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versione interessata: Omixon HLA Twin 3.0.0</p> <p>È stata aggiunta una limitazione dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso che interessa HLA-DRB1.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Beatrix Kosiba
v10	16-ott-2019	Krisztina Rigó	<p>La sezione delle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alla seguente versione del software: Omixon HLA Twin 4.0.1.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits

Versione	Data di approvazione	Autore	Sommario delle modifiche	Approvata da
v11	19-nov-2019	Krisztina Rigó	<p>Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione di IMGT/HLA 3.37.0_8.</p> <p>Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versioni interessate: Omixon HLA Twin 3.1.0, IMGT/HLA 3.33.0_7.</p> <p>Le limitazioni dell'algoritmo di genotipizzazione statistica e le limitazioni relative all'ambiguità dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso sono state riorganizzate.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v12	07-gen-2020	Krisztina Rigó	<p>Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione di IMGT/HLA 3.38.0_8.</p> <p>La sezione delle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alla seguente versione del software: Twin 4.1.0.</p> <p>Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versioni interessate: IMGT/HLA 3.34.0_8.</p>	Efthymia Melista, Adrienn Kocsis, Gabriella Adlovits
v13	26-mar-2020	Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó	<p>Le limitazioni relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione di IMGT/HLA 3.38.0_9.</p> <p>La sezione delle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alla seguente versione del software: Twin 4.2.0.</p> <p>Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versioni interessate: IMGT/HLA 3.35.0_8.</p> <p>È stata aggiunta una limitazione dell'algoritmo di genotipizzazione con sequenza consenso che interessa le versioni recenti di IMGT/HLA. La sezione relativa alle limitazioni del saggio è stata estesa per includere il problema del falso positivo specifico dei loci DRB3/4/5 che si verifica in casi sporadici e il fenomeno specifico del flusso di lavoro del saggio 3.0 del "precipitato bianco" e la relativa gestione suggerita.</p>	Efthymia Melista, Gabriella Adlovits, Elmar Schilling



Versione	Data di approvazione	Autore	Sommario delle modifiche	Approvata da
v14	01-lug-2020	Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó	<p>Le informazioni relative alle versioni del software e di IMGT/HLA che risalgono a oltre 12+1 mesi sono state rimosse. Versioni interessate: IMGT/HLA 3.36.0_8, Omixon HLA Twin versioni 3.1.1 e 3.1.3.</p> <p>Le limitazioni relative al database relative al database IMGT/HLA sono state aggiornate in riferimento alla versione IMGT/HLA 3.39.0_9. La sezione delle limitazioni del software è stata estesa per includere informazioni relative alla seguente versione del software: Twin 4.2.2.</p> <p>Le informazioni relative a Holotype HLA v1 sono state rimosse poiché la versione di questo saggio non è più supportata.</p>	Libor Kolesar, Nándor Varga, Gabriella Adlovits, Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó