



Omixon Holotype HLA and Omixon HLA Twin

Limitações conhecidas do produto

Version 17

Published on 01/19/2021

1 Âmbito deste documento

O objetivo deste documento é fornecer uma lista abrangente de limitações de produto conhecidas para o Holotype HLA e o Omixon HLA Twin. A versão atual deste documento foi compilada utilizando:

- Holotype HLA versões 2.1 (RUO&CE), 2.2 (RUO), 3.0 (RUO) e 3.0.1 (CE&RUO) e
- Omixon HLA Twin versões 4.1.0 (CE&RUO), 4.2.0 (CE&RUO), 4.2.2 (CE&RUO), 4.3.0 (RUO) e 4.4.0 (CE&RUO) com
- IMGT/HLA versões 3.39.0_9, 3.40.0_9, 3.41.2_9 e 3.42.0_9

Salvo especificação em contrário, as limitações listadas estão a afetar todas as versões de teste, software e base de dados, no âmbito deste documento.

Para obter uma perspetiva geral das versões e alterações anteriores deste documento, consulte a secção «Histórico de revisões e alterações».

2 Aspetos gerais das limitações genéricas do produto

2.1 Limitações específicas do Holotype HLA

2.1.1 Resultados falsos positivos que afetam DRB3/DRB4 ou DRB5

Podem ser observados resultados falsos positivos em ocasiões muito raras para HLA-DRB3, HLA-DRB4 ou HLA-DRB5 com as versões 3.0 e 3.0.1 do fluxo de trabalho do ensaio. A causa raiz deste fenómeno que ocorre esporadicamente está sob investigação.

2.1.2 Limitação específica da versão 3.0 do protocolo de ensaio Holotype HLA

Ao usar o protocolo Holotype HLA v3.0, alguns utilizadores podem observar a presença de um precipitado branco após o passo de ligação do adaptador. Descobrimos que este precipitado é formado por uma reação cruzada de um composto na mistura Promega LR-PCR e outra no tampão de reparação de extremidade. Em alguns casos, este precipitado pode ter pequenos efeitos na biblioteca final, mas não afeta os resultados da genotipagem. Para obter conselhos sobre como lidar com este fenómeno, entre em contacto através do e-mail support@omixon.com ou contacte diretamente o seu cientista de campo de aplicação.

2.1.3 Ambiguidades específicas do Holotype HLA

Esta secção contém ambiguidades que são causadas pelo design de teste do Omixon Holotype HLA e pelas limitações tecnológicas de NGS (ou seja, a localização e sequência de locais de iniciadores e a distribuição de tamanho de fragmento produzida pelo método de seleção de tamanho utilizado no protocolo).

Foi criado um alinhamento de sequência múltipla para cada locus, incluindo todas as sequências de alelos e as sequências de iniciador Holotype. Em seguida, este alinhamento foi cortado para a região alvo (isto é, foram cortados os locais de iniciadores e qualquer posição fora dos locais de iniciadores). As sequências resultantes foram então verificadas relativamente a duplicados exatos e a relações de subsequência, tendo sido recolhidas todas as ambiguidades de campo três ou resolução mais baixa ou em qualquer resolução, porém afetando alelos com níveis de expressão não padronizados.

2.1.4 Ambiguidades de primeiro, segundo e terceiro campos

Diretrizes para comunicação: indicar como ambíguo

Alelos ambíguos		Versões IMGT/HLA afetadas	Nível de ambiguidade
DPB1*13:01:01	DPB1*107:01	Todas ¹	1º campo
DPB1*105:01:01	DPB1*665:01	Todas ¹	1º campo
DPB1*1072:01	DPB1*665:01	v3.40.0_9	1º campo
DPB1*584:01:01	DPB1*584:01:02	Todas ¹	3º campo
DRB1*01:01:01	DRB1*01:100/ DRB1*01:01:35	Todas ¹ / v3.42.0_9	2º campo/ 3º campo
DRB1*03:01:01	DRB1*03:147/ DRB1*03:01:31	Todas ¹ / v3.42.0_9	2º campo/ 3º campo
DRB1*12:01:01	DRB1*12:10	Todas ¹	2º campo
DRB1*14:25:01	DRB1*14:25:02	Todas ¹	3º campo
DRB1*14:54:01	DRB1*14:216	Todas ¹	2º campo
DRB1*15:02:01	DRB1*15:140/ DRB1*15:149	Todas ¹	2º campo/ 2º campo
DRB1*15:03:01	DRB1*15:185	v3.41.2_9 v3.42.0_9	2º campo
DRB1*16:02:01	DRB1*16:64	v3.41.2_9 v3.42.0_9	2º campo
DRB3*01:62	DRB3*01:01:02:02	Todas ¹	2º campo
DRB3*02:02:01	DRB3*02:144	v3.42.0_9	2º campo
DRB4*01:03:01	DRB4*01:134	v3.42.0_9	2º campo

¹ Todas: São afetadas todas as versões de base de dados no âmbito deste documento

2.1.5 Ambiguidades que afetam a expressão

Diretrizes para comunicação: Os alelos de baixa expressão são comunicados como resultado de 2.º campo

Grupos de alelos ambíguos

- HLA-A*02:01:01:01/**02:01:01:02L**/02:01:01:16/02:01:01:50/02:01:01:145
- HLA-B*39:01:01:03/**39:01:01:02L**/39:01:01:05/39:01:01:09/39:01:01:15



- HLA-DPA1*02:02:02:NRS/**02:02:02:06Q**²
- HLA-DQB1*03:01/03:19/03:29/03:191/03:297/03:312/03:377/03:419/03:431/**03:358N**¹
- HLA-DRB1*10:01:01/**10:38Q**

¹ A ambiguidade está presente em IMGT/HLA 3.36.0_8 e versões superiores. HLA-DQB1*03:358N contém uma eliminação no exão 3 que provoca uma deslocação no quadro de leitura e uma paragem prematura no códon 191 (fonte: <http://hla.alleles.org/alleles/nulls.html>, data de acesso: 16 de julho de 2019). Até 16 de julho de 2019, este alelo foi observado em duas amostras biológicas de origem étnica desconhecida por um único laboratório. Não existiam informações disponíveis publicamente sobre as sequências de origem para este alelo, à data da criação deste documento. Com base nas informações disponíveis no IMGT/HLA 3.36.0, não é possível distinguir este alelo dos restantes alelos listados nos grupos de alelos ambíguos pelo software, porém pode ser excluído pela comparação manual das sequências de alelos no browser de genes. Tenha em atenção que nem todos os alelos listados são comunicados como ambíguos em todos os casos.

² HLA-DPA1*02:02:02:06Q foi adicionado a IMGT/HLA 3.41.0. As sequências de alelos foram consideradas erradas e foram removidas da base de dados IMGT/HLA na versão 3.42.0.

2.1.6 Ambiguidades Cis/Trans

As ambiguidades Cis/Trans (ou seja, obtenção de alelos ambíguos em que os diferentes pares de alelos apenas diferem na fase Cis/Trans) podem ter várias causas principais. A maioria destas ambiguidades são comunicadas devido a limitações da tecnologia e da base de dados IMGT/HLA.

Diretrizes para comunicação: Fica ao critério de cada laboratório a comunicação da ambiguidade, utilizando os grupos G ou a indicação dos pares de alelos específicos que são ambíguos.

2.2 Lista de limitações conhecidas para o Omixon HLA Twin

2.2.1 Limitações conhecidas do algoritmo de genotipagem consensual

Introdução

Todas as limitações listadas abaixo foram baseadas em observações comunicadas pelos clientes do Omixon ou efetuadas durante a validação interna e o teste de regressão.

Novidades incorretas obtidas

Raramente, o HLA Twin pode comunicar novidades incorretas ao utilizador final. Ter em atenção que a grande maioria destas novidades incorretas podem ser eliminadas por verificação manual dos resultados no Omixon HLA Twin por um utilizador devidamente formado para o efeito.

A ambiguidade não é comunicada para alelos novos

Por predefinição, apenas é comunicado um alelo novo simples através do algoritmo de genotipagem consensual. Em casos bastante raros, é possível identificar vários alelos novos igualmente prováveis, porém apenas uma destas opções é obtida através do algoritmo.

Novidades de indels longos perdidos

Raramente, inserções ou eliminações de novidades longas não são comunicadas pelo Omixon HLA Twin.

Alelo novo em falta (corrigido em Omixon HLA Twin 4.3.0)



Em casos raros, faltam alelos novos no Omixon HLA Twin versão 4.1.0, 4.2.0 e 4.2.2. Este tipo de novidades inclui casos com problemas de faseamento ou de indels curtos.

Obtido alelo nulo em alternativa a alelo novo

Em casos raros, é comunicado um alelo nulo sem ambiguidade em alternativa a um alelo novo quando a posição nova se enquadra numa eliminação presente no alelo nulo. Os casos conhecidos afetam os seguintes alelos:

- HLA-DQB1*03:276N/HLA-DQB1*03:358N obtidos em alternativa ao HLA-DQB1*03:01:01:XX novo.

Faseamento incorreto

Em casos raros, as sequências de consenso foram faseadas incorretamente.

Identificação de sequências de consenso faseadas incorretamente

Pode suspeitar-se de faseamento Cis/Trans incorreto se uma ou mais das seguintes características forem observadas:

- Dois alelos novos forem comunicados dentro de um único par de melhor correspondência.
- Se for comunicado um alelo novo e um alelo parcialmente definido.
- Se forem comunicados um ou dois alelos raros.
- Se existirem várias posições novas.

Se houver suspeita de faseamentos incorretos, o utilizador é aconselhado a verificar os resultados do algoritmo de genotipagem estatística.

Ambiguidade Cis/Trans devido a faseamento ineficiente

Em alguns casos raros, são comunicadas ambiguidades de segundo ou terceiro nível de campo devido a faseamentos ineficazes. Nestes casos, sugere-se nova análise dos loci afetados com mais leituras.

Ambiguidade não comunicada (corrigido em Omixon HLA Twin 4.3.0)

Em alguns casos raros:

- Nem sempre são comunicadas as ambiguidades Cis/Trans de nível de grupo G para HLA-DPB1.
- As seguintes ambiguidades comuns nem sempre são comunicadas (alelos comunicados/**alelos não comunicados**):
 - 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**.

Nenhum resultado comunicado, apesar da geração de consenso bem sucedida (corrigido em Omixon HLA Twin 4.3.0)

Em alguns casos, não foi comunicada obtenção de alelos, apesar de ter sido gerada com sucesso uma sequência de consenso.

A análise não pode ser concluída com versões mais recentes da base de dados IMGT/HLA (corrigido em Omixon HLA Twin 4.2.0)

Em algumas amostras, a genotipagem com Omixon HLA Twin não pode ser concluída com IMGT/HLA 3.38.0 e versões superiores, pois o software fica sem memória. Muito raramente, um fenómeno semelhante pode ser observado nas versões IMGT/HLA anteriores (por exemplo, na versão 3.37.0_8).



Nenhum resultado comunicado para alguns loci com IMGT/HLA 3.40.0 ou versão superior (corrigido em Omixon HLA Twin 4.4.0)

Frequentemente, nenhum resultado de genotipagem é comunicado para HLA-A e menos frequentemente para outros loci com versões de base de dados IMGT/HLA 3.40.0 e superiores, em combinação com versões Omixon HLA Twin inferiores à versão 4.4.0. A utilização das versões das bases de dados afetadas em combinação com qualquer versão de software inferior à versão 4.4.0 é fortemente desencorajada, não sendo oficialmente suportada.

Alinhamento incorreto mostrado no browser de genes

Em alguns casos raros, em que os alelos comunicados apresentam diferenças significativas de comprimento em algumas regiões de genes, as pistas de sequência no browser de genes podem ser alinhadas incorretamente e são apresentadas lacunas desnecessárias. Este problema não afeta a obtenção de alelos ou os valores calculados para as métricas de CQ. Apresentar alelos separadamente pode eliminar este defeito de visualização.

2.2.2 Limitações conhecidas do algoritmo de genotipagem estatístico

Devido à elevada similaridade das sequências de exões de alguns alelos, o algoritmo de genotipagem estatístico comunica alelos incorretos em alguns casos.

3 Limitações conhecidas do produto para o HLA-B

3.1 Limitações específicas do Holotype HLA

3.1.1 Alelos que podem apresentar amplificação baixa

A amplificação baixa significa que a contagem gerada para um alelo não é suficiente para genotipagem. Em casos extremos, os alelos poderão nem chegar a ser comunicados (abandonados).

Alelos de amplificação baixa	Compensação no HLA Twin	Resolução de detecção
B*51:01:02	SIM	SIM

3.2 Limitações específicas do Omixon HLA Twin

3.2.1 Limitações conhecidas do algoritmo de genotipagem consensual

Sequência de consenso incorreta devido a detecção de mapeamento cruzado ineficaz

- Em alguns casos raros, foram comunicados resultados ambíguos devido a perda parcial de consenso no início do consenso.
- Raramente, foram comunicadas novidades falsas devido a uma sequência de consenso incorreta no início do consenso.

HLA-B*15:01 obtido incorretamente



Em alguns casos muito raros, podem ser estimados incorretamente os alelos que pertencem ao seguinte grupo de alelos, e a informação relativa a aminoácidos pode estar incorreta devido a inconsistências na base de dados:

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

3.2.2 Limitações conhecidas do algoritmo de genotipagem estatístico

Alguns alelos HLA-B são obtidos incorretamente devido à presença de uma sequência exónica idêntica em HLA-C

Um grupo de alelos HLA-B (vários alelos HLA-B*44 e HLA-B*47:04) possui uma sequência exónica 2 idêntica a HLA-C*16:85. Devido a esta semelhança, estes alelos podem ser obtidos incorretamente pelo algoritmo de genotipagem estatístico.

4 Limitações conhecidas do produto para HLA-DQB1

4.1 Limitações específicas do Holotype HLA

4.1.1 Alelos que podem apresentar amplificação baixa

Alelos de amplificação baixa	Compensação no HLA Twin	Resolução de detecção
DQB1*03	SIM	SIM ¹

¹ Sugestão baseada no desequilíbrio de ligação (LD) com DQA1

4.1.2 Alelos que não são amplificados

DQB1*03:276N – devido a uma eliminação longa que abrange o local iniciador de amplificação 5', este alelo não está amplificado.

5 Limitações conhecidas do produto para HLA-DRB1

5.1 Limitações tecnológicas

É possível observar um desequilíbrio alélico moderado para alelos com sequências significativamente mais longas do que a média (por exemplo, alguns alelos HLA-DRB1*04). Em alguns casos raros, pode ser observado um desequilíbrio alélico elevado. Esporadicamente, pode ocorrer um abandono do alelo.

5.1.1 Limitações específicas do Holotype HLA

Amplificação baixa



Em alguns casos, pode ser observado um desequilíbrio alélico moderado a elevado para alelos HLA-DRB1*07. Muito raramente, podem esperar-se alelos abandonados.

6 Limitações conhecidas do produto para HLA-DRB4

6.1 Limitações específicas do Holotype HLA

6.1.1 Alelos que podem apresentar amplificação baixa

A amplificação baixa significa que a contagem gerada para um alelo não é suficiente para genotipagem. Em casos extremos, os alelos poderão nem chegar a ser comunicados (abandonados). Têm sido observados frequentemente amplificação baixa e alelos abandonados para HLA-DRB4*01:01. Em casos raros, foram comunicados alelos abandonados para alelos HLA-DRB4*01:03. Em ambos os casos, a presença do alelo é sugerida com base no desequilíbrio de ligação do Omixon HLA Twin.

6.1.2 Limitações associadas a outro teste

Medições de concentração falsa positiva para HLA-DRB4

Podem ser observadas concentrações elevadas de amplicon em algumas amostras, apesar de:

- o indivíduo não possuir cópia do gene HLA-DRB4 ou
- o indivíduo possuir efetivamente uma ou duas cópias do gene HLA-DRB4, porém a amplificação não ter sido bem sucedida.

6.2 Limitações específicas do Omixon HLA Twin

6.2.1 Limitações conhecidas do algoritmo de genotipagem consensual

A ambiguidade não é comunicada

Resultado obtido por Twin	Resultado correto
DRB4*01:01:01:01	DRB4*01:01:01:01/DRB4*03:01N

7 Histórico de revisões e alterações

Versão	Data de aprovação	Autor	Resumo de alterações	Aprovado por
v1	05-jul-2017	Krisztina Rigó	Limitações algorítmicas recolhidas. Documento combinado com o documento de limitações específicas do Holotype HLA.	Efthymia Melista, Zoltán Simon, Peter Meintjes, Gabriella Adlovits
v2	31-jan-2018	Krisztina Rigó	As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA v3.28.0 e v3.29.0.1. A secção de limitação de software foi expandida para corresponder às seguintes versões de software: Twin 2.1.3, Twin 2.1.4 e Twin 2.5.0.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v3	04-jul-2018	Krisztina Rigó	Foram adicionados casos associados a faseamentos adicionais. Foi adicionado um guia breve para identificar faseamentos incorretos. As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA v3.30.0. A secção de limitação de software foi expandida para corresponder às seguintes versões de software: Twin 2.5.1 e Twin 3.0.0.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v4	19-out-2018	Krisztina Rigó	As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA v3.31.0. A secção de limitação de software foi expandida para corresponder às seguintes versões de software: Twin 3.1.0 e Twin 3.1.1. Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versões afetadas: Omixon HLA Twin 2.1.3 e 2.1.4, IMGT/HLA 3.28.0_4. Foram removidos exemplos específicos para questões em que não foi possível comprovar a especificidade do alelo. Foram adicionadas limitações adicionais para o algoritmo de genotipagem estatístico.	Márton Pogány, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits

Versão	Data de aprovação	Autor	Resumo de alterações	Aprovado por
v5	14-jan-2019	Krisztina Rigó	<p>As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA v3.32.0.</p> <p>Foram removidas as informações relacionadas com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versão afetada: IMGT/HLA 3.29.0.1_5.</p> <p>As secções de limitação de teste foram expandidas com a seguinte versão de teste: Holotype HLA v3.0.</p> <p>A formatação foi alterada na secção «Ambiguidades que afetam a expressão», tendo sido adicionado um caso novo.</p> <p>Foi adicionado um caso adicional à secção HLA-DPB1 «Ambiguidades Cis/Trans».</p> <p>Foram adicionadas alterações e atualizações menos importantes.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v6	26-mar-2019	Krisztina Rigó	<p>As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder às versões IMGT/HLA 3.32.0_7, 3.33.0_7 e 3.34.0_8.</p> <p>A secção de limitação de software foi expandida para corresponder à seguintes versão de software: Twin 3.1.3.</p> <p>Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versões afetadas: Omixon HLA Twin 2.5.0, IMGT/HLA 3.30.0_5 e 3.31.0_5.</p> <p>Foram corrigidas e atualizadas as versões do produto afetadas pela ambiguidade DQB1*03:276N.</p> <p>Foram removidos exemplos específicos da secção de ambiguidades Cis/Trans HLA-DPB1.</p> <p>Foram adicionadas alterações e atualizações menos importantes.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v7	26-abr-2019	Krisztina Rigó	<p>As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA 3.35.0_8.</p> <p>Foi atualizada uma limitação do algoritmo de genotipagem estatístico, provocada por sequências de região idêntica em loci diferentes.</p> <p>Foi atualizada uma limitação do algoritmo de genotipagem consensual associada aos indels novos.</p> <p>A secção «Ambiguidades de primeiro, segundo e terceiro campos» foi reestruturada.</p>	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits

Versão	Data de aprovação	Autor	Resumo de alterações	Aprovado por
v8	19-Jul-2019	Krisztina Rigó	As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA 3.36.0_8. Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versões afetadas: Omixon HLA Twin 2.5.1, IMGT/HLA 3.32.0_5, 3.32.0_7. Foi adicionada uma limitação do algoritmo de genotipagem consensual que afeta HLA-DRB3.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v9	08-Ago-2019	Krisztina Rigó	A secção de limitação de software foi expandida para corresponder à seguinte versão de software: Omixon HLA Twin 4.0.0. Foram removidas as informações relacionadas com versões de software anteriores a 12+1 meses. Versão afetada: Omixon HLA Twin 3.0.0. Foi adicionada uma limitação do algoritmo de genotipagem consensual que afeta HLA-DRB1.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Beatrix Kosiba
v10	16-Out-2019	Krisztina Rigó	A secção de limitação de software foi expandida para corresponder à seguinte versão de software: Omixon HLA Twin 4.0.1.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v11	19-Nov-2019	Krisztina Rigó	As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA 3.37.0_8. Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versões afetadas: Omixon HLA Twin 3.1.0, IMGT/HLA 3.33.0_7. Foram reestruturadas limitações do algoritmo de genotipagem estatístico e limitações relacionadas com a ambiguidade do algoritmo de genotipagem consensual.	Efthymia Melista, Gergely Tölgyesi, Gabriella Adlovits
v12	07-Jan-2020	Krisztina Rigó	As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA 3.38.0_8. A secção de limitação de software foi expandida para corresponder à seguinte versão de software: Twin 4.1.0. Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versões afetadas: IMGT/HLA 3.34.0_8.	Efthymia Melista, Adrienn Kocsis, Gabriella Adlovits

Versão	Data de aprovação	Autor	Resumo de alterações	Aprovado por
v13	26-Mar-2020	Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó	<p>As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA 3.38.0_9. A secção de limitação de software foi expandida para corresponder à seguinte versão de software: Twin 4.2.0. Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versões afetadas: IMGT/HLA 3.35.0_8.</p> <p>Foi adicionada uma limitação do algoritmo de genotipagem consensual que afeta as versões IMGT/HLA recentes. A secção de limitação do ensaio foi expandida com um problema esporádico específico de falsos positivos DRB3/4/5 e um fenómeno específico do fluxo de trabalho de ensaio 3.0 do "precipitado branco" e respetivo método de tratamento sugerido.</p>	Efthymia Melista, Gabriella Adlovits, Elmar Schilling
v14	01-Jul-2020	Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó	<p>Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versões afetadas: IMGT/HLA 3.36.0_8, Omixon HLA Twin versões 3.1.1 e 3.1.3.</p> <p>As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas, para corresponder à IMGT/HLA 3.39.0_9. A secção de limitação de software foi expandida para corresponder à seguinte versão de software: Twin 4.2.2.</p> <p>As informações relativas ao Holotype HLA v1 foram removidas, uma vez que esta versão do teste já não é suportada.</p>	Libor Kolesar, Nándor Varga, Gabriella Adlovits, Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó
v15	07-Ago-2020	Krisztina Rigó	<p>As secções de limitação de software foram expandidas para corresponder à seguinte versão de software: Twin 4.3.0. Foram adicionadas algumas limitações que afetam as versões Twin 4.1.0, 4.2.0 e 4.2.2.</p>	Libor Kolesar, Zoltán Simon, Gabriella Adlovits, Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó
v16	05-Out-2020	Krisztina Rigó	<p>Foram removidas as informações relacionadas com versões de software anteriores a 12+1 meses. Versão afetada: Omixon HLA Twin 4.0.0.</p>	Libor Kolesar, Elmar Schilling, Gabriella Adlovits, Gergely Tölgyesi, Krisztina Rigó



Versão	Data de aprovação	Autor	Resumo de alterações	Aprovado por
v17	14-Jan-2021	Krisztina Rigó	<p>Foram removidas as informações relacionadas com o software e com as versões IMGT/HLA anteriores a 12+1 meses. Versão afetada: Omixon HLA Twin 4.0.1, IMGT/HLA 3.37.0_8, 3.38.0_8 e 3.38.0_9.</p> <p>As secções de limitação de software foram expandidas para corresponder à seguinte versão de software: Omixon HLA Twin 4.4.0 (CE&RUO).</p> <p>As limitações associadas à base de dados IMGT/HLA foram atualizadas para corresponder à IMGT/HLA 3.40.0_9, 3.41.2_9 e 3.42.0_9, incluindo compatibilidade de versão limitada com Omixon HLA Twin.</p> <p>Foi adicionada uma nova limitação do algoritmo de genotipagem consensual que afeta os alelos novos, nos quais a posição nova está presente dentro de uma eliminação num alelo nulo semelhante ao alelo novo.</p>	Libor Kolesar, Ákos Botos, Elmar Schilling, Gabriella Adlovits, Krisztina Rigó