

Holotype HLA CE and Omixon HLA Twin CE

Limitările cunoscute ale produsului

Version 30

Published on 05/04/2024

© Omixon Biocomputing Ltd.

All rights reserved. Do not distribute.

Website: <https://www.omixon.com>

Technical contact: support@omixon.com

Sales contact: sales@omixon.com



Omixon Biocomputing Ltd.
H-1117 Budapest,
Kaposvár u. 14-18.,
Hungary, EU



Holotype HLA



Omixon HLA Twin





1 Sfera de aplicabilitate a acestui document

Scopul acestui document este de a furniza o listă completă a limitărilor cunoscute ale produselor pentru Holotype HLA și Omixon HLA Twin. Versiunea curentă a acestui document a fost compilată utilizând următoarele:

- Protocolul Holotype HLA, versiunile 3.0 (RUO), 3.0.1 (RUO) și
- Versiunile Omixon HLA Twin 4.7.0 (RUO), 4.8.0 (RUO) și 4.8.1 (RUO) cu
- Versiunile IMGT/HLA 3.50.0_9, 3.51.0_9, 3.52.0_9 și 3.53.0_10.

Cu excepția cazurilor în care se specifică altfel, limitările enumerate afectează toate versiunile de teste, de software și de baze de date incluse în sfera de aplicabilitate a prezentului document.

Pentru o prezentare generală a versiunilor anterioare și a modificărilor acestui document, consultați secțiunea „Istoricul reviziilor și modificărilor”.

Scopul acestui document este de a furniza o listă completă a limitărilor cunoscute ale produselor pentru Holotype HLA CE și Omixon HLA Twin CE. Versiunea curentă a acestui document a fost compilată utilizând următoarele:

- Protocolul Holotype HLA, versiunile 3.0.1 (CE), 3.0.2 (CE) și
- Versiunile Omixon HLA Twin 4.8.0 (CE), 4.8.1 (CE) și 4.9.0 (CE) cu
- Versiunile IMGT/HLA 3.52.0_9 și 3.53.0_10.

Cu excepția cazurilor în care se specifică altfel, limitările enumerate afectează toate versiunile de teste, de software și de baze de date incluse în sfera de aplicabilitate a prezentului document.

Pentru o prezentare generală a versiunilor anterioare și a modificărilor acestui document, consultați secțiunea „Istoricul reviziilor și modificărilor”.

Scopul acestui document este de a furniza o listă completă a limitărilor cunoscute ale produselor pentru OmniType și Omixon HLA Twin. Versiunea curentă a acestui document a fost compilată utilizând următoarele:

- OmniType versiunea 1 (RUO) și
- Versiunile Omixon HLA Twin 4.7.0 (RUO), 4.8.0 (RUO) și 4.8.1 (RUO) cu
- Versiunile IMGT/HLA 3.50.0_9, 3.51.0_9, 3.52.0_9 și 3.53.0_10.

Cu excepția cazurilor în care se specifică altfel, limitările enumerate afectează toate versiunile de software și de baze de date incluse în sfera de aplicabilitate a prezentului document.

Pentru o prezentare generală a versiunilor anterioare și a modificărilor acestui document, consultați secțiunea „Istoricul reviziilor și modificărilor”.

2 Prezentare generală a limitărilor generice ale produsului

2.1 Limitările specifice Holotype HLA

2.1.1 Rezultate fals pozitive care afectează DRB3/DRB4 sau DRB5

Se pot observa rezultate fals pozitive pentru HLA-DRB3, HLA-DRB4 sau HLA-DRB5 cu Omixon Holotype HLA în cazuri foarte rare.



2.1.2 Limitare specifică a protocolului de testare Holotype HLA, versiunea 3.0

Atunci când utilizează protocolul Holotype HLA versiunea v3.0, unii utilizatori au observat prezența unui precipitat de culoare albă după etapa de ligare pentru adaptorii. Am constatat că acest precipitat se formează în urma unei reacții încrucișate a unui compus din amestecul Promega LR-PCR și a unui compus din soluția tampon pentru repararea capetelor. În anumite cazuri, acest precipitat poate avea unele efecte asupra bibliotecii finale, însă nu afectează rezultatele genotipării. Pentru sfaturi cu privire la modalitatea de abordare a acestui fenomen, contactați support@omixon.com¹ sau contactați direct Coordonatorul științific privind utilizarea în domeniu.

2.1.3 Ambiguitățile specifice Holotype HLA

Această secțiune conține ambiguități cauzate de designul testului Omixon Holotype HLA și de limitările tehnologice ale NGS (adică amplasamentul și secvența situsurilor pentru primer și distribuția dimensiunilor fragmentelor, generată de metoda de selectare a dimensiunilor care se utilizează în cadrul protocolului).

S-a creat o aliniere cu secvențe multiple pentru fiecare locus care conține toate secvențele de alele și secvențele de primer Holotype. Apoi s-au îndepărtat porțiuni din aliniere, aceasta acoperind doar regiunea vizată (adică s-au îndepărtat situsurile pentru primer și orice poziție care se află în afara situsurilor pentru primer). Secvențele rezultate au fost verificate apoi pentru a se identifica duplicatele exacte și relațiile subsecvente și s-au înregistrat toate ambiguitățile cu rezoluții pe trei câmpuri sau mai scăzute sau cu orice rezoluție, dar care afectau alelele cu nivele de expresie non-standard.

2.1.4 Ambiguitățile specifice OmniType

Această secțiune conține ambiguități cauzate de designul testului OmniType și de limitările tehnologice ale NGS (adică amplasamentul și secvența situsurilor pentru primer și distribuția dimensiunilor fragmentelor, generată de metoda de selectare a dimensiunilor care se utilizează în cadrul protocolului).

S-a creat o aliniere cu secvențe multiple pentru fiecare locus care conține toate secvențele de alele și secvențele de primer OmniType. Apoi s-au îndepărtat porțiuni din aliniere, aceasta acoperind doar regiunea vizată (adică s-au îndepărtat situsurile pentru primer și orice poziție care se află în afara situsurilor pentru primer). Secvențele rezultate au fost verificate apoi pentru a se identifica duplicatele exacte și relațiile subsecvente și s-au înregistrat toate ambiguitățile cu rezoluții pe trei câmpuri sau mai scăzute sau cu orice rezoluție, dar care afectau alelele cu nivele de expresie non-standard.

2.1.5 Ambiguități pentru primul, al doilea și al treilea câmp

Linii directe cu privire la raportare: Raportează ca prezentând ambiguități

¹ <mailto:support@omixon.com>



Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
<i>DPB1*01:01:01</i>	<i>DPB1*1484:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*02:01:02</i>	<i>DPB1*1315:01/ DPB1*02:01:64</i>	All*	1st field/ 3rd field
<i>DPB1*04:01:01</i>	<i>DPB1*1300:01/ DPB1*1321:01/ DPB1*1322:01/ DPB1*04:01:63/ DPB1*1436:01/ DPB1*1444:01Q</i>	All*/ All*/ All*/ All*/ All*/ All*	1st field/ 1st field/ 1st field/ 3rd field/ 1st field/ 1st field
<i>DPB1*04:02:01</i>	<i>DPB1*1346:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*05:01:01</i>	<i>DPB1*1273:01/ DPB1*05:01:16</i>	All*	1st field/ 3rd field
<i>DPB1*13:01:01</i>	<i>DPB1*107:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*15:01:01</i>	<i>DPB1*1499:01</i>	v3.53.0_10	1st field
<i>DPB1*39:01:01</i>	<i>DPB1*39:01:02</i>	All*	3rd field
<i>DPB1*105:01:01</i>	<i>DPB1*665:01:01/ DPB1*1072:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*296:01</i>	<i>DPB1*1286:01</i>	All*	1st field
<i>DPB1*584:01:01</i>	<i>DPB1*584:01:02</i>	All*	3rd field
<i>DRB1*01:01:01</i>	<i>DRB1*01:100/ DRB1*01:01:35/ DRB1*01:01:41/ DRV1*01:144</i>	All*/ All*/ All*/ v3.53.0_10	2nd field/ 3rd field/ 3rd field
<i>DRB1*03:01:01</i>	<i>DRB1*03:147/ DRB1*03:01:31</i>	All*	2nd field/ 3rd field
<i>DRB1*04:04:01</i>	<i>DRB1*04:365</i>	All*	2nd field



Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
DRB1*04:06:02	DRB1*04:354	All*	2nd field
DRB1*07:01:01	DRB1*07:139/ DRB1*07:151	All*/ v3.53.0_10	2nd field
<i>DRB1*08:01:01</i>	<i>DRB1*08:105</i>	All*	2nd field
DRB1*09:01:02	DRB1*09:31:02	All*	2nd field
DRB1*10:01:01	DRB1*10:38	All*	2nd field
DRB1*12:01:01	DRB1*12:10	All*	2nd field
DRB1*12:02:01	DRB1*12:101	All*	2nd field
<i>DRB1*13:01:01</i>	<i>DRB1*13:01:34</i>	All*	3rd field
DRB1*14:25:01	DRB1*14:25:02	All*	3rd field
DRB1*14:54:01	DRB1*14:216/ DRB1*14:243/ DRB1*14:253	All*/ All*/ All*	2nd field
DRB1*15:01:01	DRB1*15:204	All*	2nd field
DRB1*15:02:01	DRB1*15:140/ DRB1*15:149	All*	2nd field
<i>DRB1*15:03:01</i>	DRB1*15:185	All*	2nd field
<i>DRB1*15:07:01</i>	<i>DRB1*15:198</i>	All*	2nd field
DRB1*16:02:01	DRB1*16:64	All*	2nd field
<i>DRB3*01:01:02</i>	<i>DRB3*01:62:01/ DRB3*01:01:16</i>	All*/ All*	2nd field/ 3rd field



Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
Ambiguous alleles		Affected IMGT/HLA version(s)	Level of ambiguity
DRB3*02:02:01	DRB3*02:144/ DRB3*02:167/ DRB3*02:168/ DRB3*02:188/ DRB3*02:189/ DRB3*02:193/ DRB3*02:02:34/ DRB3*02:02:35	All*/ All*/ All*/ All*/ All*/ v3.53.0_10/ All*/ All*	2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 2nd field/ 3rd field/ 3rd field
DRB4*01:01:01	DRB4*01:01:11/ DRB4*01:156/ DRB4*01:168	v3.53.0_10 All*/ All*	3rd field/ 2nd field/ 2nd field
DRB4*01:03:01	DRB4*01:134	All*	2nd field
DRB5*01:01:01	DRB5*01:126	All*	2nd field

*All: Sunt afectate toate versiunile de baze de date din domeniul de aplicare al acestui document.

Alelele cu caractere italice ar trebui să fie raportate în mod sistematic ca fiind ambigue din Omixon HLA Twin 4.9.0 și versiunile ulterioare (indiferent de prezența neconcordanțelor intronice), în timp ce cu versiunile anterioare ale software-ului aceste alele sunt excluse în cazul în care sunt detectate neconcordanțe intronice.

2.1.6 Ambiguități care afectează expresia

Linii directe cu privire la raportare: Alelele cu expresie scăzută sunt raportate ca al doilea rezultat pe teren

2.1.6.1 Grupuri de alele cu ambiguități

Frecvent raportate cu toate:

- HLA-A*02:01:01:01/**02:01:01:02L**/
02:01:01:16/02:01:01:50/02:01:01:150/02:01:01:159/02:01:01:206/02:01:01:245
- HLA-B*39:01:01:03/**39:01:01:02L**/39:01:01:05/39:01:01:09/39:01:01:15/39:01:01:16/39:01:01:17/
39:01:01:23/39:01:01:26/39:01:01:27/39:01:01:28/39:01:01:29
- HLA-DPA1***03:05:01:01Q/03:05:01:02Q**
- HLA-DPB1*04:01:01/04:01:63/1321:01/1322:01/1436:01/**1444:01Q**⁴
- HLA-DPB1*1373:01/**1442:01N**⁴

Raportate numai cu Omixon HLA Twin 4.9.0 și versiunile superioare în cazuri rare:

- HLA-DPB1*01:01:01/01:01:07/417:01:01/1050:01:01/1151:01/**1332:01N/1325:01N**³/1443:01/1484:01
- HLA-DQB1*03:01/**03:01:01:21N**²/03:19/03:29/03:191/**03:276N**/
03:297/03:309:02/03:312/03:377/03:419/03:431/**03:358N**¹/03:454/03:45/03:483/03:497/03:508



¹ Ambiguitatea este prezentă în cazul testului IMGT/HLA 3.36.0_8 și versiunile ulterioare. HLA-DQB1*03:358N conține o deleție la nivelul exonului 3 care cauzează o decalare a cadrului de citire și o oprire prematură la nivelul codonului 191 (sursă: <http://hla.alleles.org/alleles/nulls.html>, data accesării: 16 iulie 2019). Până la data de 16 iulie 2019, această alelă a fost observată în două probe biologice cu origine etnică necunoscută, de un singur laborator. La data redactării prezentului document nu existau informații accesibile publicului cu privire la secvența-sursă pentru această alelă. Pe baza informațiilor disponibile în IMGT/HLA 3.36.0, această alelă nu poate fi diferențiată de celelalte alele indicate în cadrul grupurilor de alele cu ambiguități de către software, dar aceasta poate fi exclusă comparând manual secvențele de alele în Browserul genelor. Rețineți că nu toate alelele indicate sunt raportate ca prezentând ambiguități în toate situațiile.

² DQB1*03:01:01:21N a fost adăugată în IMGT/HLA 3.47.0. Rețineți că această alelă poate fi diferențiată de alelele DRB1*03 cu expresie normală, dar nu poate fi diferențiată de DQB1*03:358N.

³ Alela a fost adăugată în IMGT/HLA 3.49.0.

⁴ Alela a fost adăugată în IMGT/HLA 3.51.0.

2.1.7 Ambiguități cis/trans

Ambiguitățile cis/trans (adică alele cu ambiguități în care perechile diferite de alele se diferențiază numai în faza cis/trans) pot avea mai multe cauze. Majoritatea acestor ambiguități sunt raportate din cauza limitărilor tehnologiei și din cauza bazei de date IMGT/HLA.

Linii directe cu privire la raportare: Laboratoarele trebuie să aleagă fie raportarea ambiguității cu ajutorul grupurilor G, fie raportarea perechilor specifice de alele care sunt ambigue.

2.2 Lista limitărilor cunoscute pentru Omixon HLA Twin

2.2.1 Limitările cunoscute ale Algoritmului de genotipare a consensului

2.2.1.1 Introducere

Toate limitările indicate mai jos au la bază observațiile raportate de clienții Omixon sau observațiile efectuate în cursul procesului de validare internă și în cursul testelor de regresie.

2.2.1.2 Noi expresii false identificate

În cazuri rare, există posibilitatea ca HLA Twin să raporteze noi expresii false către utilizatorul final. Rețineți că marea majoritate a acestor noi expresii false poate fi eliminată printr-o inspecție manuală a rezultatelor obținute prin intermediul Omixon HLA Twin, efectuată de un utilizator instruit corespunzător.

În unele cazuri foarte rare, este raportată o nouă alelă, deși este disponibilă o alelă fără neconcordanțe între exoni.

2.2.1.3 Neconcordanță între exoni raportată în locul alelei noi

În cazuri foarte rare, cea mai bună potrivire cu o neconcordanță între exoni este raportată în locul unei alele noi.

2.2.1.4 Ambiguitatea nu este raportată pentru alele noi

Din motive legate de design, o singură alelă nouă este raportată de algoritmul de genotipare a consensului. În situații foarte rare pot fi identificate alele noi multiple cu probabilitate egală, dar numai una dintre aceste opțiuni este identificată de algoritm.



2.2.1.5 Indels (inserțiile/delețiile) pentru expresia nouă lungă nu au fost identificate

În unele cazuri, Omixon HLA Twin nu raportează inserțiile sau delețiile expresiei noi lungi.

2.2.1.6 Alelă nulă identificată în locul unei alele noi

În unele cazuri, se raportează o alelă nulă neambiguă în locul unei alele noi. Cazurile cunoscute afectează următoarele alele (fără a se limita la acestea):

- HLA-DQB1*03:276N/HLA-DQB1*03:358N identificată în locul HLA-DQB1*03:01:01:XX novel.

2.2.1.7 Fază incorectă

În cazuri rare, faza secvențelor consens este incorectă.

2.2.1.7.1 Identificarea secvențelor consens cu fază incorectă

Fazele cis/trans incorecte pot fi suspectate dacă se observă una sau mai multe dintre caracteristicile de mai jos:

- Două alele noi sunt raportate în cadrul aceleiași perechi de potriviri.
- Se raportează o alelă nouă și o alelă parțial definită.
- Se raportează una sau două alele rare.
- Există mai multe poziții noi.

Dacă se suspectează existența fazei incorecte, se recomandă ca utilizatorul să inspecteze rezultatele algoritmului de genotipare statistică.

2.2.1.8 Ambiguitate cis/trans cauzată de faza ineficientă

În anumite cazuri rare sunt raportate ambiguități pentru al doilea și al treilea câmp, din cauza fazei ineficiente. În aceste cazuri, se recomandă efectuarea din nou a analizei locusurilor afectate, cu efectuarea mai multor citiri.

2.2.1.9 Ambiguitatea nu este raportată (Remediat în Omixon HLA Twin 4.9.0)

Din motive legate de design, algoritmul raportează alelele cu cel mai mic număr de neconcordanțe între exoni și introni în comparație cu secvența consens. În cazul genelor cu acoperire parțială, se poate întâmpla rar ca alela corectă să fie raportată numai ca alelă rămasă, întrucât are un număr mai mare de neconcordanțe între introni decât alela cu cea mai bună potrivire în regiunea care este acoperită de amplicon.

În unele situații rare:

- Ambiguitățile cis/trans la nivel de grup G nu sunt raportate întotdeauna pentru HLA-DPB1.
- Următoarele ambiguități comune nu sunt raportate întotdeauna (alele raportate/**alele neraportate**):
 - HLA-DPB1*1072:01/**DPB1*105:01**
 - 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**, 14:216/DRB1*14:243/**DRB1*14:54**
 - HLA-DQB1- DQB1*03:276N/**DQB1*03:01**.

2.2.1.10 Nu s-a raportat niciun rezultat, deși consensul a fost generat cu succes (problemă remediată în versiunea Omixon HLA Twin 4.8.0)

Frecvent, nu este raportat niciun rezultat al genotipării, în condițiile utilizării versiunii 3.49.0_9 a bazei de date IMGT/HLA și a versiunilor ulterioare, în combinație cu versiuni ale Omixon HLA Twin anterioare versiunii 4.8.0. Nu



se recomandă utilizarea versiunilor afectate ale bazei de date în combinație cu orice versiune de software anterioară versiunii 4.8.0; nu se acordă asistență oficială pentru aceste situații.

2.2.2 Limitările cunoscute ale algoritmului de genotipare statistică

Din cauza similarității ridicate a secvențelor exonice ale anumitor alele, algoritmul de genotipare statistică raportează alele incorecte în anumite cazuri.

2.2.3 Alte limitări

A fost identificată o limitare în versiunea 4.8.0 a soluției Twin Server - Client. Atunci când se încearcă să se deschidă 48 de rezultate sau mai multe folosind funcția "View Result" (Vizualizare rezultat), aplicația Client poate afișa un mesaj Unrecoverable Network Error (Eroare de rețea nerecuperabilă). (Această problemă este rezolvată în Omixon HLA Twin 4.8.1.).

În anumite situații rare în care alelele raportate au prezentat diferențe semnificative de lungime în anumite regiuni ale genelor, benzile de secvențe din browserul genelor pot fi aliniate incorect, apărând lacune inutile. Acest aspect nu afectează alelele sau valorile calculate pentru indicii de cuantificare ai CC. Prin afișarea separată a alelelor se poate elimina acest defect de vizualizare.

Este posibil ca ambiguitatea raportată pe ecranul cu rezultatele analizei să nu fie optimă în cazurile în care alelele sunt duplicate pe ambii cromozomi din cauza aranjării alelelor în perechi.

Rețineți că atunci când se utilizează programul de atribuire în bloc din bara de instrumente pentru atribuirea alelelor (Allele Assignment) și se selectează opțiunea „Atribuiți numai rezultate neambigue” (Assign only unambiguous results), există o limitare în cazul genotipurilor DRB3/4/5. Rezultatele ambigue pot fi în continuare atribuite datorită statusului homozigot sau hemizigot al acestor genotipuri care se bazează pe haplotipul DRB1, care nu este luat în considerare în această caracteristică.

Pentru alele noi, pista de aminoacizi nu funcționează corect în Omixon HLA Twin versiunile 4.8.0 și 4.8.1.

3 Limitările cunoscute ale produsului pentru HLA-B

3.1 Limitările specifice Holotype HLA

3.2 Limitările specifice OmniType

3.2.1 Alele pentru care este posibil să se afișeze o amplificare redusă

Amplificarea redusă înseamnă că numărul de citiri generat pentru o alelă nu este suficient pentru genotipare. În cazuri extreme, este posibil ca alela să nu fie raportată deloc (dropout).

Alele cu amplificare redusă	Compensare în HLA Twin	Rezoluție detectare
B*51:01:02	DA	DA



3.3 Limitările specifice Omixon HLA Twin

3.3.1 Limitările cunoscute ale algoritmului de genotipare a consensului

3.3.1.1 Secvențe consens incorecte din cauza detecției ineficiente pentru cross-mapping (corelare)

- În unele cazuri extrem de rare, sunt raportate rezultate ambigue din cauza pierderii parțiale a consensului la începutul consensului.
- S-au raportat, în cazuri foarte rare, noi expresii false din cauza unei secvențe consens incorecte în apropierea începutului consensului.

3.3.1.2 Identificare greșită HLA-B*15:01

În situații foarte rare, alelele care fac parte din grupul de alele de mai jos pot fi identificate eronat, iar informația cu privire la aminoacid poate fi incorectă din cauza unor neconcordanțe din baza de date:

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

3.3.2 Limitările cunoscute ale algoritmului de genotipare statistică

3.3.2.1 Unele alele HLA-B sunt identificate greșit din cauza prezenței unei secvențe exonice identice la nivelul HLA-C

Un grup de alele HLA-B alele (mai multe alele HLA-B*44 și HLA-B*47:04) au o secvență exonică 2 identică cu HLA-C*16:85. Din cauza acestei similarități, există posibilitatea identificării eronate a acestor alele de către algoritmul de genotipare statistică.

4 Limitările cunoscute ale produsului pentru HLA-DQB1

4.1 Limitările specifice OmniType

4.1.1 Alele pentru care este posibil să se afișeze o amplificare redusă

Se pot observa dezechilibre moderate ale alelelor pentru alelele din grupul de alele HLA-DQB1*02. În situații rare, se poate observa un dezechilibru semnificativ al alelelor. În cazuri foarte rare, este posibil ca alelele să nu fie raportate deloc (dropouts).

4.2 Limitările specifice Holotype HLA

4.2.1 Alele pentru care este posibil să se afișeze o amplificare redusă

Alele cu amplificare redusă	Compensare în HLA Twin	Rezoluție detectare
DQB1*03	DA	DA ¹

¹ Sugestie bazată pe dezechilibrele de la nivelul înlănțuirii (LD) cu DQA1

4.2.2 Alele care nu sunt amplificate

DQB1*03:276N – din cauza unei deleții lungi care acoperă situsul pentru primer de amplificare 5', această alelă nu este amplificată.



5 Limitările cunoscute ale produsului pentru HLA-DRB1

5.1 Limitări tehnologice

Se pot observa dezechilibre moderate ale alelelor în cazul alelelor cu secvențe semnificativ mai lungi față de medie (precum anumite alele HLA-DRB1*04). În situații rare, se poate observa un dezechilibru semnificativ al alelelor. Foarte rar, Rar, este posibilă existența situațiilor în care alelele nu sunt raportate deloc (dropouts).

5.2 Limitările specifice OmniType

5.3 Limitările specifice Holotype HLA

5.3.1 Amplificare redusă

În anumite situații se pot observa dezechilibre moderate spre semnificative ale alelelor pentru alelele HLA-DRB1*07. Se preconizează existența, în situații foarte rare, a situațiilor în care alelele nu sunt raportate deloc (dropouts).

6 Limitările cunoscute ale produsului pentru HLA-DRB4

6.1 Limitările specifice Holotype HLA

6.2 Limitările specifice OmniType

6.2.1 Alele care nu sunt amplificate

DRB4*03:01N – din cauza unei deleții lungi care acoperă situsul pentru primer de amplificare 5', această alelă nu este amplificată.

6.2.2 Alele pentru care este posibil să se afișeze o amplificare redusă

Amplificarea redusă înseamnă că numărul de citiri generat pentru o alelă nu este suficient pentru genotipare. În cazuri extreme, este posibil ca alela să nu fie raportată deloc (dropout). S-au observat frecvent, pentru HLA-DRB4*01:01, cazuri de amplificare redusă și de neraportare a alelelor. În cazuri rare, au existat situații de neraportare a alelelor pentru alelele HLA-DRB4*01:03. În ambele cazuri, prezența alelei este sugerată de dezechilibrul la nivelul înlănțuirii indicat de Omixon HLA Twin.

6.2.3 Alte limitări legate de test

6.2.3.1 Măsurători ale concentrației cu rezultate fals pozitive pentru HLA-DRB4

S-au observat concentrații ridicate de ampliconi pentru anumite probe, chiar dacă:

- individul nu prezenta o copie a genei HLA-DRB4 sau
- individul prezenta una sau două copii ale genei HLA-DRB4, dar amplificarea nu s-a realizat cu succes.



6.3 Limitările specifice Omixon HLA Twin



6.3.1 Limitările cunoscute ale algoritmului de genotipare a consensului

6.3.1.1 Ambiguitatea nu este raportată

Rezultat identificat de Twin	Rezultatul corect
DRB4*01:01:01:01	DRB4*01:01:01:01/DRB4*03:01N




7 Istoricul reviziilor și modificărilor

Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v1	 05 Oct 2020	Versiunea inițială a documentului
v2	 12 Jan 2022	<p>Informațiile referitoare la versiunile de software și IMGT/HLA au fost actualizate pentru a corespunde versiunilor de software și de baze de date IMGT/HLA acceptate în prezent.</p> <p>S-a adăugat o nouă limitare a algoritmului de genotipare a consensului care afectează alelele noi în care poziția nouă este prezentă în cadrul unei deleții la nivelul unei alele nule similare alelele noi.</p> <p>S-au adăugat două limitări care afectează Omixon HLA Twin 4.4.0 (genotiparea automată nu este funcțională, browserul</p>




Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
		<p>genelor generează o eroare pentru unele expresii noi).</p> <p>Au fost adăugate probleme de amplificare pentru unele grupuri de alele HLA-DQA1 și HLA-DQB1.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v3	 20 Mar 2023	<p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Limitările au fost actualizate în vederea concordanței cu versiunile de mai jos ale bazei de date IMGT/HLA: 3.48.0_9, 3.49.0_9, 3.50.0_9 și 3.51.0_9. Secțiunile cu limitări ale software-ului au fost extinse în vederea concordanței cu versiunile de software de mai jos: Versiunile Omixon HLA Twin 4.6.0 (RUO), 4.7.0 (RUO) și 4.8.0 (RUO)</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v4	 25 May 2023	<p>Au fost eliminate informațiile privind versiunile de software și IMGT/HLA mai vechi de 12+1 luni. Versiunile afectate: IMGT/HLA 3.48.0_9, Omixon HLA Twin 4.6.0 RUO.</p> <p>Domeniul de aplicare al documentului a fost extins cu Omixon HLA Twin 4.8.1.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v5	03 Aug 2023	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate pentru a corespunde IMGT/HLA 3.52.0_9.</p> <p>Au fost efectuate unele corecții în tabelul de ambiguități (DRB1*12:101 a fost corectat, au fost adăugate ambiguități DRB1*04 și au fost efectuate alte corecții minore).</p> <p>S-au făcut modificări minore în formulare pentru următoarele limitări: Fază incorectă, Ambiguitate neraportată.</p>

Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v1	05 Jul 2017	Limitări algoritmice colectate. Document fuzionat cu documentul privind limitările specifice Holotype HLA.
v2	31 Jan 2018	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA v3.28.0 și v3.29.0.1.</p> <p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă în vederea concordanței cu versiunile de software de mai jos: Twin 2.1.3, Twin 2.1.4 și Twin 2.5.0.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v3	04 Jul 2018	<p>S-au adăugat cazuri suplimentare legate de fază. S-a adăugat un scurt ghid pentru identificarea fazei incorecte.</p> <p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA v3.30.0.</p> <p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă în vederea concordanței cu versiunile de software de mai jos: Twin 2.5.1 și Twin 3.0.0.</p>
v4	19 Oct 2018	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA v3.31.0.</p> <p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă în vederea concordanței cu versiunile de software de mai jos: Twin 3.1.0 și Twin 3.1.1.</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: Omixon HLA Twin 2.1.3 și 2.1.4, IMGT/HLA 3.28.0_4.</p> <p>S-au eliminat exemple specifice pentru situații în care specificitatea alelelor nu a putut fi dovedită.</p> <p>S-au adăugat limitări suplimentare pentru algoritmul de genotipare statistică.</p>
v5	14 Jan 2019	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA v3.32.0.</p> <p>Informațiile legate de versiunile IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiune afectată: IMGT/HLA 3.29.0.1_5.</p> <p>Secțiunile cu privire la limitările testului au fost extinse, incluzându-se următoarea versiune a testului: Holotype HLA v3.0.</p> <p>S-a modificat formatarea secțiunii „Ambiguități care afectează expresia” și s-a adăugat un nou caz.</p> <p>S-a adăugat un nou caz în secțiunea „Ambiguități cis/trans” HLA-DPB1.</p> <p>Modificări minore și actualizări suplimentare.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v6	26 Mar 2019	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.32.0_7, 3.33.0_7 și 3.34.0_8.</p> <p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Twin 3.1.3.</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: Omixon HLA Twin 2.5.0, IMGT/HLA 3.30.0_5 și 3.31.0_5.</p> <p>Versiunile produsului care sunt afectate de ambiguitatea DQB1*03:276N au fost corectate și actualizate.</p> <p>Au fost eliminate exemple specifice din secțiunea cu ambiguități cis/trans HLA-DPB1.</p> <p>Modificări minore și actualizări suplimentare.</p>
v7	26 Apr 2019	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.35.0_8.</p> <p>A fost actualizată o limitare cunoscută a algoritmului de genotipare statistică cauzată de secvențe identice ale regiunii în locusuri diferite.</p> <p>A fost actualizată o limitare a algoritmului de genotipare a consensului legată de indels (inserțiile/delețiile) pentru expresia nouă.</p> <p>Secțiunea „Ambiguități pentru primul, al doilea și al treilea câmp” a fost reorganizată.</p>
v8	19 Jul 2019	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.36.0_8.</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: Omixon HLA Twin 2.5.1, IMGT/HLA 3.32.0_5, 3.32.0_7.</p> <p>S-a adăugat o limitare a algoritmului de genotipare a consensului care afectează HLA-DRB3.</p>
v9	08 Aug 2019	<p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă, în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Omixon HLA Twin 4.0.0</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiune afectată: Omixon HLA Twin 3.0.0.</p> <p>S-a adăugat o limitare a algoritmului de genotipare a consensului care afectează HLA-DRB1.</p>
v10	16 Oct 2019	<p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă, în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Omixon HLA Twin 4.0.1.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v11	19 Nov 2019	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.37.0_8.</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: Omixon HLA Twin 3.1.0, IMGT/HLA 3.33.0_7.</p> <p>Limitările algoritmului de genotipare statistică și limitările legate de ambiguitate ale algoritmului de genotipare a consensului au fost reorganizate.</p>
v12	07 Jan 2020	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.38.0_8.</p> <p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Twin 4.1.0.</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.34.0_8.</p>
v13	26 Mar 2020	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.38.0_9.</p> <p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Twin 4.2.0.</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.35.0_8.</p> <p>S-a adăugat o limitare a algoritmului de genotipare a consensului care afectează versiunile recente ale IMGT/HLA. Secțiunea cu privire la limitarea testului a fost extinsă, incluzându-se aspectul specific al rezultatului fals pozitiv pentru DRB3/4/5, care se produce sporadic, dar și fenomenul „precipitatului de culoare albă”, specific fluxului de lucru 3.0 al testului, precum și modalitatea sugerată de soluționare a acestuia.</p>
v14	01 Jul 2020	<p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.36.0_8, Omixon HLA Twin versiunile 3.1.1 și 3.1.3.</p> <p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.39.0_9.</p> <p>Secțiunea cu limitări ale software-ului a fost extinsă în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Twin 4.2.2.</p> <p>Informațiile legate de Holotype HLA v1 au fost eliminate, deoarece această versiune a testului nu mai este acceptată.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v15	07 Aug 2020	Secțiunile cu limitări ale software-ului au fost extinse în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Twin 4.3.0. S-au adăugat unele limitări care afectează versiunile Twin 4.1.0, 4.2.0 și 4.2.2.
v16	05 Oct 2020	Informațiile legate de versiunile software-ului care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiune afectată: Omixon HLA Twin 4.0.0.
v17	14 Jan 2021	Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiune afectată: Omixon HLA Twin 4.0.1, IMGT/HLA 3.37.0_8, 3.38.0_8 și 3.38.0_9. Secțiunile cu limitări ale software-ului au fost extinse în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Omixon HLA Twin 4.4.0 (CE&RUO). Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.40.0_9, 3.41.2_9 și 3.42.0_9, incluzând compatibilitatea limitată a versiunii cu Omixon HLA Twin. S-a adăugat o nouă limitare a algoritmului de genotipare a consensului care afectează alelele noi în care poziția nouă este prezentă în cadrul unei deleții la nivelul unei alele nule similare alelel noi.
v18	02 Mar 2021	Informațiile legate de versiunile software-ului care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiune afectată: Omixon HLA Twin 4.1.0. Secțiunile cu limitări ale software-ului au fost extinse în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Omixon HLA Twin 4.4.1 (CE&RUO). S-au adăugat două limitări care afectează Omixon HLA Twin 4.4.0 (genotiparea automată nu este funcțională, browserul genelor generează o eroare pentru unele expresii noi).
v19	07 Jun 2021	Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: Omixon HLA Twin 4.1.0, Omixon HLA Twin 4.2.0, IMGT/HLA 3.39.0_9 și IMGT/HLA 3.40.0_9. Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.43.0_9.




Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v20	16 Nov 2021	<p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: Omixon HLA Twin 4.2.2, Omixon HLA Twin 4.3.0, IMGT/HLA 3.41.2_9.</p> <p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.44.1_9.</p> <p>Informațiile cu privire la versiunile protocolului Holotype 2.1 (RUO&CE) și 2.2 (RUO) au fost eliminate din document, deoarece aceste versiuni ale produsului nu se mai fabrică.</p>
v21	12 Jan 2022	<p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.42.0_9.</p> <p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.45.1_9.</p>
v22	07 Mar 2022	<p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.43.0_9 și Omixon HLA Twin 4.4.0 (CE&RUO).</p> <p>Secțiunile cu limitări ale software-ului au fost extinse în vederea concordanței cu versiunea de software de mai jos: Omixon HLA Twin 4.6.0 (CE&RUO).</p>
v23	30 Jun 2022	<p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.44.1_9 și Omixon HLA Twin 4.4.1 (CE&RUO).</p> <p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.46.0_9 și 3.47.0_9.</p> <p>Sfera de aplicabilitate a documentului a fost extinsă prin includerea versiunii 3.0.2 (CE&RUO) a protocolului Holotype HLA.</p>
v24	14 Oct 2022	<p>Sfera de aplicabilitate a documentului a fost extinsă prin includerea Omixon HLA Twin 4.7.0 (RUO).</p>
v25	06 Dec 2022	<p>Actualizări minore legate de sfera de aplicabilitate a documentului (o distincție mai clară între produsele CE și RUO).</p> <p>Informațiile legate de versiunile software-ului și despre IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.45.1_9, IMGT/HLA 3.46.0_9.</p> <p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.48.0_9.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v26	17 Mar 2023	<p>Informațiile legate de versiunile software-ului și ale IMGT/HLA care erau mai vechi de 12+1 luni au fost eliminate. Versiuni afectate: IMGT/HLA 3.47.0_9.</p> <p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate în vederea concordanței cu IMGT/HLA 3.49.0_9, IMGT/HLA 3.50.0_9 și IMGT/HLA 3.51.0_9.</p> <p>Sfera de aplicabilitate a documentului a fost extinsă prin includerea Omixon HLA Twin 4.8.0.</p> <p>S-au adăugat limitări minore ale algoritmului de genotipare a consensului și ale interfeței cu utilizatorul.</p>
v27	25 May 2023	<p>Information about software and IMGT/HLA versions older than 12+1 months was removed. Affected versions: IMGT/HLA 3.48.0_9, Omixon HLA Twin 4.6.0 CE</p> <p>Information about software and IMGT/HLA versions older than 12+1 months was removed. Affected versions: IMGT/HLA 3.48.0_9, Omixon HLA Twin 4.6.0 RUO</p> <p>The scope of the document was extended with Omixon HLA Twin 4.8.1.</p>
v28	03 Aug 2023	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate pentru a corespunde IMGT/HLA 3.52.0_9.</p> <p>Au fost efectuate unele corecții în tabelul de ambiguități (DRB1*12:101 a fost corectat, au fost adăugate ambiguități DRB1*04 și au fost efectuate alte corecții minore).</p> <p>S-au făcut modificări minore în formulare pentru următoarele limitări: Fază incorectă, Ambiguitate neraportată.</p>
v29	22 Nov 2023	<p>Limitările legate de baza de date IMGT/HLA au fost actualizate pentru a corespunde IMGT/HLA 3.53.0_10.</p> <p>Au fost eliminate informațiile privind versiunile de software și IMGT/HLA mai vechi de 12+1 luni. Versiunile afectate: IMGT/HLA 3.49.0_9</p> <p>A fost adăugată o limitare a algoritmului de genotipare consensuală (raportarea ambiguităților neincluse în cazul alelei nule).</p> <p>A fost adăugată o limitare a urmării aminoacizilor care afectează alelele noi.</p>



Versiunea	Data aprobării	Rezumatul modificărilor
v30	 28 Mar 2024	<p>Au fost eliminate informațiile despre versiunile de software și IMGT/HLA mai vechi de 12+1 luni. Versiunile afectate: IMGT/HLA 3.50.0_9, IMGT/HLA 3.51.0_9 și Omixon HLA Twin 4.7.0 RUO.</p> <p>Au fost eliminate informațiile despre versiunile de software și IMGT/HLA mai vechi de 12+1 luni. Versiunile afectate: IMGT/HLA 3.50.0_9, IMGT/HLA 3.51.0_9, IMGT/HLA 3.51.0_9</p> <p>Domeniul de aplicare al documentului a fost extins cu Omixon HLA Twin 4.9.0.</p>