

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Гиперэкспрессия гена *WT1* при злокачественных опухолях системы крови: теоретические и клинические аспекты (обзор литературы)

Н.Н. Мамаев, Я.В. Гудожникова, А.В. Горбунова

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

WT1 Gene Overexpression in Oncohematological Disorders: Theoretical and Clinical Aspects (Literature Review)

NN Mamaev, YaV Gudozhnikova, AV Gorbunova

R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

В статье обсуждаются полученные в последние годы данные о феномене гиперэкспрессии гена *WT1* у пациентов с острыми лейкозами, миелодиспластическими синдромами, хроническим миелолейкозом, неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой. Показана перспективность мониторинга уровня экспрессии гена *WT1* в посттрансплантационный период и после индукционной химиотерапии. Такой подход может использоваться в диагностике минимальной остаточной болезни и раннем выявлении рецидивов лейкозов, а также для их своевременного и контролируемого лечения. Из других исследовательских направлений представляется перспективным тестирование аутоаллотрансплантата на наличие или отсутствие в нем опухолевых элементов, а также оценка эффективности индукционной терапии у больных из группы повышенного прогностического риска.

Ключевые слова: феномен гиперэкспрессии гена *WT1*, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, химиотерапия, молекулярный мониторинг лечения.

Получено: 8 февраля 2016 г.

Принято в печать: 30 марта 2016 г.

Для переписки: Николай Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, профессор, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +(7)911-760-50-86; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

Для цитирования: Мамаев Н.Н., Гудожникова Я.В., Горбунова А.В. Гиперэкспрессия гена *WT1* при злокачественных опухолях системы крови: теоретические и клинические аспекты (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2016;9(3):257–64.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-257-264

ABSTRACT

The article discusses recent data on the *WT1* gene overexpression phenomenon in patients with acute leukemias, myelodysplastic syndromes, chronic myeloid leukemia, non-Hodgkin's lymphomas, and multiple myeloma. It demonstrates that monitoring of the *WT1* gene overexpression proves to be effective during the posttransplantation period, as well as after the induction chemotherapy. This approach may be applied in diagnosing the minimal residual disease and early detection of leukemia relapses, as well as their timely and controlled treatment. There are other promising fields of research, such as testing autografts for the presence or absence of tumor elements, as well as evaluation of the efficacy of induction chemotherapy in high risk patients.

Keywords: *WT1* gene overexpression phenomenon, hematopoietic stem cell transplantation, chemotherapy, molecular treatment monitoring.

Received: February 8, 2016

Accepted: March 30, 2016

For correspondence: Nikolai Nikolaevich Mamaev, DSci, Professor, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +(7)911-760-50-86; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

For citation: Mamaev NN, Gudozhnikova YaV, Gorbunova AV. *WT1* Gene Overexpression in Oncohematological Disorders: Theoretical and Clinical Aspects (Literature Review). Clinical oncohematology. 2016;9(3):257–64 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-257-264

ВВЕДЕНИЕ

Ген *WT1* получил свое оригинальное название от опухоли Вильмса (*Wilms' tumor 1*). Дело в том, что при мутации обеих аллелей у детей развивались опухоли почки, что поначалу относили к генам, ингибирующим рост опухолей [1, 2]. Однако вскоре стало ясно, что патологическая экспрессия гена наблюдается в опухолевых клетках при широком спектре как солидных, так и гематологических новообразований [3–10]. Механизмы гиперэкспрессии гена *WT1* до конца неясны [11], а интерес к нему неуклонно растет [12–24]. Так, например, транскрипцию гена *WT1* стали применять для диагностики минимальной остаточной болезни (МОБ) [25–34]. Кроме того, этот маркер все активнее используют для диагностики рецидивов [35–37], включая посттрансплантационные [8, 34], и для оценки их прогноза [12, 32, 36, 38].

Количество опубликованных в этой области гематологии работ в последние годы увеличивается лавинообразно. Данное обстоятельство диктует необходимость не только этапного осмысления обсуждаемой проблемы [39], но и выбора наиболее перспективных направлений дальнейших разработок.

ПРИРОДА ГЕНА *WT1*

Ген *WT1* находится на коротком плече хромосомы 11 в локусе 11p13 [1, 2]. Он включает 10 экзонов (рис. 1), кодирует транскрипционный фактор, способный активировать или ингибировать гены в зависимости от клеточного типа, варианта экспрессии и гена-мишени [6, 40–44]. Экзоны 1–6 включают N-терминальный регуляторный домен, а экзоны 7–10 — содержащий цинковые пальцы C-терминальный домен [45, 46]. Роль этого белкового регулятора транскрипции в развитии опухолей из-за присутствующего ему альтернативного сплайсинга представляется непростой [47–51].

Онкогенные функции дикого типа этого гена в системе гемопоэза были открыты недавно [39], когда была показана его важная регулирующая роль в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза незрелых кроветворных элементов, в которых он экспрессируется. Это не распространяется на зрелые лейкоциты.

Поскольку при онкологических заболеваниях незрелые кроветворные элементы постоянно присутствуют

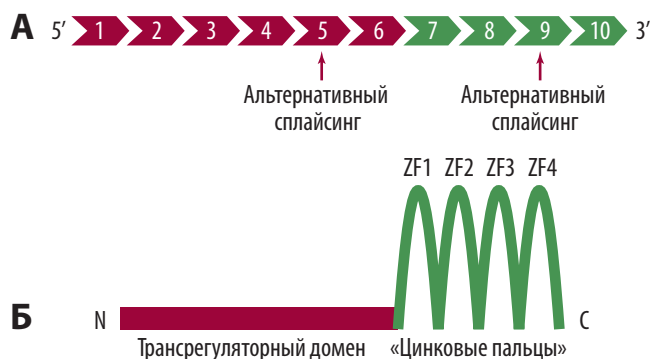


Рис. 1. Схематическое изображение экзонной структуры гена *WT1* (A) и соответствующих доменов белка *WT1* (B)

Fig. 1. A scheme of the exon structure of the *WT1* gene (A) and associated *WT1* protein domains (B)

в костном мозге и циркулируют в крови, неудивительно, что важнейшая информация об экспрессии гена *WT1* была получена при изучении этих клеток. На основании представленных данных важная роль гена *WT1* на ранних стадиях гемопоэза стала очевидной не только в патологии [52–54], но и в норме [55].

WT1 И ГЕМОПЭЗ

Установлено, что ген *WT1* активно экспрессируется на уровне клеток-предшественниц или на более поздних этапах, а его важное место в гемопоэзе связано с регулирующей пролиферации и дифференцировки [39, 56, 57]. Гиперэкспрессия гена *WT1* отмечается при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), миелодиспластическом синдроме (МДС) [58], остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) [16, 20, 53], хроническом миелолейкозе (ХМЛ) [3, 15–21], некоторых видах неходжкинских лимфом (НХЛ) [24] и множественной миеломе (ММ) [14, 22, 23].

На этапе первичной диагностики высокая экспрессия гена *WT1* наблюдается у 90 % больных ОМЛ и приблизительно у $1/3$ — с МДС. Прогностическое значение гена *WT1* поначалу сомнений не вызывало [59–62].

Как в норме, так и при патологии средние значения уровня экспрессии гена *WT1* выше в костном мозге, чем в крови [63]. Уровень экспрессии *WT1* зависит от содержания бластных клеток в костном мозге [64]. При рецидивах этот параметр выражен сильнее [65], в то время как на этапе полной ремиссии он нормализуется [63, 66]. В свою очередь, выраженность экспрессии *WT1* мало зависит от цитологического, цитогенетического и молекулярного подварианта острого лейкоза, хотя в детской гематологии это требует дополнительного подтверждения [67].

Согласно последним данным, изменение экспрессии гена *WT1* во время химиотерапии при онкогематологических заболеваниях [29, 68], а также в посттрансплантационный период имеет различный характер [29, 69]. У части больных ОМЛ уровень экспрессии этого гена после химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) снижается, причем нередко ниже пороговых значений, что совпадает по времени с нормализацией основных клинико-гематологических показателей. У других больных ОМЛ этого не наступает, что можно объяснить резистентностью лейкозных клеток к химиотерапии или прогрессированием опухоли [8].

Эти наблюдения стали поводом для мониторинга посттрансплантационного течения заболеваний крови опухолевой природы путем серийного измерения уровня экспрессии гена *WT1* [12, 25]. Поскольку большинство опубликованных работ было посвящено ОМЛ и МДС, мы сделали акцент на этих патологиях.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *WT1* ПРИ ОПУХОЛЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ**Острые миелоидные лейкозы**

Гиперэкспрессия структурно не измененного гена *WT1* свойственна прежде всего больным ОМЛ [8, 12, 25, 27–29, 31, 35, 46, 63, 70–74]. Что же касается соматических мутаций этого гена, их удается распознать у 10–15 % пациентов [40, 46, 54–57, 75–81]. Мутация гена *WT1*, связанная с гиперметилированием ДНК, может сопровождаться потерей функционального состояния ряда важных для гемопоэза генов, в частности *TET2* [82].

Согласно недавно опубликованным данным [83], средние значения уровня экспрессии гена *WT1* у больных ОМЛ были отчетливо выше, чем в контроле (3659 vs 1991 копий гена/10⁴ копий гена ABL; $p < 0,0001$), и выражены сильнее в костном мозге, чем в крови [63]. Отсюда следует, что серийное измерение уровня экспрессии гена *WT1* в условиях химиотерапии или ТГСК не только позволяет выявлять резистентные к терапии лейкозы, но и своевременно распознавать рецидивы.

Вопрос о прогностическом значении высокого уровня экспрессии гена *WT1* до начала химиотерапии ОМЛ или перед ТГСК пока дискутируется. По мнению одних исследователей, прогностическая важность этих данных бесспорна [28, 62, 63, 68, 69, 71, 75, 77, 84–90]. В то же время другие авторы в этом сомневаются [59, 91–93]. В связи с этим не представляется удивительным, что минимальное повышение уровня экспрессии гена *WT1* было отмечено у больных ОМЛ с М5-подвариантом ФАБ-классификации, в то время как максимальное — при М3 [86, 93].

В определенной степени снятию разночтений в трактовке данных о прогностическом значении высокого уровня экспрессии гена *WT1* у больных ОМЛ помогла недавно выполненная работа китайских исследователей. Она основана на метаанализе большого научного материала, включившего сведения о 1497 больных ОМЛ с повышенным уровнем экспрессии гена *WT1*. В работе показано, что высокая экспрессия гена *WT1* у больных ОМЛ (пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом исключены) связана со статистически значимым ухудшением показателей общей и безрецидивной выживаемости [93].

По-видимому, это заключение будет справедливо и для больных с высоким уровнем экспрессии гена *WT1*, обнаруживаемым после курса индукционной терапии [29, 94]. В связи с этим интересен установленный недавно факт наличия более высокого уровня экспрессии гена *WT1* у больных с диким, т. е. неизменным мутациями, типом гена, что свойственно подавляющему большинству пациентов. Как показали исследования, мутация гена *WT1*, наряду с молекулярной инактивацией его промотора через метилирование островков CpG [95], на изменении экспрессии практически не отражается. Однако с этим пока трудно согласуются данные о неблагоприятном влиянии на показатели общей и безрецидивной выживаемости мутаций гена у 10–15 % таких больных [40]. Действительно, полные ремиссии в группах больных с мутациями гена *WT1* и без таковых достигались с одинаковой частотой. Однако 3-летняя общая и безрецидивная выживаемость в группе с мутациями гена *WT1* были статистически значимо короче ($p < 0,001$). Следует отметить, что независимая прогностическая значимость мутаций гена *WT1* ухудшает показатели безрецидивной выживаемости, что подтверждается также данными многофакторного анализа.

В свете этих данных наличие повышенной экспрессии гена *WT1* после завершения консолидирующей терапии [29, 32, 38, 63] или в посттрансплантационный период имеет неблагоприятное прогностическое значение [96, 97]. К благоприятным прогностическим параметрам можно отнести быстрое снижение транскрипта гена *WT1* в процессе химиотерапии ОМЛ [98, 99].

Сопоставление уровней экспрессии гена *WT1* и таких специфических молекулярных маркеров, как *AML/ETO*

[7, 62, 100], *CBFβ/МУН11*, *PML/RAR*, *MLL* [62], *EVII* [7, 8, 101] и *NPM1* [102], показало тождественность изменения. В свою очередь, данное обстоятельство позволило использовать обсуждаемый в обзоре феномен не только для определения уровня МОБ [103, 104], но и для решения ряда других, не менее важных клинических задач [7, 8, 30, 31, 63, 72, 105–107]. Среди них: а) оценка качества трансплантата для аутоТГСК [97]; б) доказательство эффективности проводимой терапии, в т. ч. с использованием новых подходов [8]; в) разработка вакцин, нацеленных на устранение остаточных *WT1*-позитивных опухолевых элементов [39].

Впервые тестирование данного маркера для диагностики МОБ было проведено японскими исследователями [70]. Они показали, что после ТГСК уровень экспрессии гена *WT1* может стать ниже, чем в костном мозге доноров, хотя при рецидиве он, как правило, достигает максимума. С другой стороны, было установлено, что в посттрансплантационный период у одних пациентов уровень экспрессии гена *WT1* стойко нормализовался, что совпадало по времени с достижением полных цитологических, цитогенетических и молекулярно-биологических ремиссий. У других же больных нормализации экспрессии гена *WT1* в посттрансплантационный период не наступало или же наблюдались его повторные подъемы, что, несомненно, указывало на возможность развития рецидива [8, 97, 98, 105, 108, 109].

Серийное тестирование уровня экспрессии гена *WT1* все еще проводится редко [7, 8, 29, 34, 72, 95, 105], хотя в комбинации с данными проточной цитофлюориметрии [98, 110–112] такой подход в диагностике МОБ может стать основополагающим. Чувствительность его может превосходить не только стандартные цитологические и цитогенетические исследования, но и некоторые молекулярно-биологические.

Миелодиспластические синдромы

Исследования характера экспрессии гена *WT1* у больных МДС начались позже [28, 52, 113–115], чем при ОМЛ, и проведено их значительно меньше [7, 9, 116–119]. Однако преуменьшать вклад этих работ в понимание обсуждаемой проблемы не приходится. Во-первых, у пациентов с МДС была продемонстрирована четкая связь между уровнем экспрессии гена *WT1* и индексом международной прогностической системы (IPSS) [114]. Во-вторых, с помощью определения уровня *WT1* была показана реальная возможность распознавания МДС, формирующихся в условиях различных видов аплазии кроветворения [10]. В-третьих, диагностика МОБ у больных МДС может быть существенно улучшена при условии комбинированного использования транскриптов *WT1* и *PRAME* [118] или *WT1* и *BAALC* [120]. Самое крупное к настоящему времени исследование в этой области было выполнено в Испании. С помощью методики количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в нем проводился анализ экспрессии 14 патогенетически значимых генов в 193 образцах крови большой когорты больных МДС [121]. По данным однофакторного анализа, прогностически значимыми оказались гены *WT1*, *TET* и *IER3*. Следует отметить, что гиперэкспрессия гена *WT1* была единственным независимым прогностическим фактором, влияющим на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Острые лимфобластные лейкозы

Результаты определения уровня экспрессии гена *WT1* у больных ОЛЛ с практической целью использовались неоправданно мало [12, 24, 53, 94, 86, 122–124]. Их прогностическая значимость, по крайней мере при ОЛЛ у детей, считается недостаточной [53]. Что касается взрослых, усилить прогностический потенциал феномена гиперэкспрессии гена *WT1* удалось при включении в исследование данных о гиперэкспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR1*) [124–128]. Как оказалось, промотор этого гена тесно связан с геном *WT1*. Исследователи одновременно оценили уровень экспрессии мРНК генов *WT1* и *MDR1* методом количественной ПЦР в костном мозге у 57 взрослых больных ОЛЛ. Согласно полученным данным, они оказались статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$). При этом имела место четкая корреляция в уровнях их экспрессии ($r = 0,404$; $p = 0,002$). На основании данных об экспрессии этих двух генов были выделены три группы больных. В первой группе ($n = 18$) уровень экспрессии обоих генов был низким, во второй ($n = 24$) — имело место повышение уровня экспрессии только одного гена, а в третьей ($n = 17$) — обоих. Каких-либо различий в ответе на проведенную индукционную терапию в сравниваемых группах больных не выявлено ($p = 0,217$). У половины из них (53,2 %) диагностированы рецидивы уже в первый год наблюдения. При этом оказалось, что у значительной части пациентов из группы с высоким уровнем экспрессии мРНК обоих генов имели место Ph+ ОЛЛ и Т-клеточные лейкозы. Частота рецидивов в этой группе больных была статистически значимо выше ($p = 0,048$), а показатели общей выживаемости — хуже ($p = 0,016$). На основании этих данных был сформулирован вывод, согласно которому наличие у больных ОЛЛ одновременного повышения уровня экспрессии мРНК генов *WT1* и *MDR1* является прогностически неблагоприятным признаком, что, естественно, нуждается в дополнительном подтверждении.

Данные другого важного исследования касались сопоставления мутаций в гене *WT1* с его экспрессией у 252 взрослых больных с впервые диагностированными Т-клеточными ОЛЛ. В нем показано, что повышенная экспрессия гена *WT1* прежде всего имела место у больных с мутациями в экзоне 7, причем показатели безрецидивной выживаемости у этих больных были ниже, чем в группе сравнения. В целом у больных Т-ОЛЛ с патологической (повышенной или негативной) экспрессией гена *WT1* частота рецидивов была выше, а показатели общей выживаемости — ниже, чем у пациентов с промежуточной экспрессией этого гена. На возможные низкие показатели безрецидивной выживаемости у больных Т-ОЛЛ указывали также данные о наличии патологической экспрессии гена *WT1* даже в группе стандартного риска. Наконец, независимое прогностическое значение повышенной экспрессии гена *WT1* было зарегистрировано и по результатам многофакторного анализа.

Неходжкинские лимфомы

По нашим данным, изучению экспрессии гена *WT1* у больных НХЛ было посвящено всего две работы [13, 24]. Одна из них была выполнена на биоптатах опухолевой ткани методом иммуногистохимии, вторая — с помощью количественной ПЦР. Методом ПЦР было обследовано 53 пациента, в т. ч. 25 с диффузной В-крупноклеточной

лимфомой (ДВКЛ), 8 — с фолликулярной, 9 — с периферическими Т-клеточными (ПТКЛ) и 2 — с лимфомой Беркитта (ЛБ) и MALT-типом. На основании уровня экспрессии гена *WT1* при ДВКЛ были выделены *WT1*-позитивные и *WT1*-негативные подгруппы, статистически значимо различающиеся по показателям общей и безрецидивной выживаемости ($p = 0,0475$ и $p = 0,0004$ соответственно). Немаловажно и то, что внезапное повышение уровня экспрессии гена *WT1* у больных НХЛ, как правило, предшествовало появлению рецидивов с летальным исходом. Высокая экспрессия гена *WT1* была зарегистрирована также у 4 из 9 больных ПТКЛ, хотя ни у одного из пациентов с ЛБ и MALT-типом этого не обнаружено.

Множественная миелома

Как и при НХЛ, исследований экспрессии гена *WT1* при ММ пока проведено мало [14, 22, 129]. В одном из них [14] молекулярный уровень экспрессии гена в костном мозге был изучен у 17 первичных больных и сопоставлен с основными клиническими и лабораторными параметрами. С целью стандартизовать результаты, полученные методом ПЦР, авторы пересчитали их на микрограммы РНК и на 100 плазматических клеток. В итоге окончательные уровни экспрессии гена *WT1* оказались в пределах 59–1600 копий/мкг РНК и 0,05–406,5 копий/100 плазматических клеток, что значительно ниже таковых при ОМЛ и МДС. При клинико-лабораторных сопоставлениях было показано, что по мере ухудшения клинических и лабораторных параметров, включая стадию заболевания, значения М-градиента, креатинина и β_2 -микроглобулина, также нарастал уровень транскрипции гена *WT1*. На основании проведенного исследования было сделано заключение о дополнительном прогностическом значении уровня гена *WT1* в клетках костного мозга больных ММ. В диссертационном исследовании Т.В. Гапоновой показано, что уровень экспрессии гена *WT1* не только был связан с прогрессированием ММ, но и четко коррелировал с результатами терапии бортезомибом [22].

Хронический миелолейкоз

Факт высокой экспрессии гена *WT1* у больных с поздними фазами ХМЛ был установлен уже в первой работе, выполненной в данном направлении [3], что вскоре нашло подтверждение и в других исследованиях [18, 21]. Кроме того, была установлена связь изменения уровня экспрессии гена *WT1* с эффективным или неэффективным лечением ингибиторами тирозинкиназ [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностическое значение феномена гиперэкспрессии гена *WT1* при опухолях системы крови все еще дискутируется [53, 92]. Тем не менее стало ясно, что наличие высокой экспрессии гена *WT1* после курса индукционной химиотерапии [35] и в посттрансплантационный период [130] является неблагоприятным прогностическим фактором как в плане возможности развития рецидивов, так и ухудшения показателей выживаемости. В то же время исходный уровень экспрессии гена *WT1* на результатах терапии и показателях выживаемости, по-видимому, не отражается [37, 131], что ставит исследователей перед необходимостью разработки оптимальных тестов для изучения прогноза [132, 133].

Новые направления исследований в онкогематологии, связанные с гиперэкспрессией гена *WT1*

Как отмечалось в обзоре, одним из перспективных направлений определения МОБ может быть комбинация серийного измерения уровня экспрессии гена *WT1* с точной цитометрией [33]. Для решения этой задачи стали подключать также возможности аллель-специфической количественной ПЦР [134].

Другим перспективным направлением представляется использование молекулярного подхода для оценки качества аутотрансплантата (в плане наличия или отсутствия в нем опухолевых элементов) [97].

Наконец, набирают темп исследования, направленные на разработку лечебных анти-*WT1*-вакцин [39, 124, 135–137].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.Н. Мамаев.

Сбор и обработка данных: Я.В. Гудожникова.

Анализ и интерпретация данных: Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова.

Подготовка рукописи: Н.Н. Мамаев, А.В. Горбунова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Call KM, Glaser T, Ito CI, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor gene locus. *Cell*. 1990;60(3):509–20. doi: 10.1016/0092-8674(90)90601-a.
- Rose EA, Glaser T, Jones C, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell*. 1990;60(3):495–508. doi: 10.1016/0092-8674(90)90600-j.
- Miwa H, Beran M, Saunders GF. Expression of the Wilms' tumor gene (*WT1*) in human leukemias. *Leukemia*. 1992;6(5):405–9.
- Inoue K, Ogawa H, Sonoda Y, et al. Aberrant overexpression of the Wilms' tumor gene (*WT1*) in human leukemia. *Blood*. 1997;88(4):1405–12.
- Абдулкадыров К.М., Грицаев С.В., Капустин С.И. и др. Экспрессия гена опухоли Вилмса (*WT1*) в клетках крови больных миелодиспластическим синдромом. Вопросы онкологии. 2004;50(6):668–71. [Abdulkadyrov KM, Gritsaev SV, Kapustin SI, et al. Wilms' tumor gene (*WT1*) expression in blood cells of patients with myelodysplastic syndrome. *Voprosy onkologii*. 2004;50(6):668–71. (In Russ)]
- Yang L, Han Y, Suarez Saiz F, et al. A tumor suppressor and oncogene: The *WT1* story. *Leukemia*. 2007;21(5):868–76. doi: 10.1038/sj.leu.2404624.
- Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластических синдромах и клиническое значение гиперэкспрессии гена *WT1*. Клиническая онкогематология. 2014;7(4):551–63. [Mamaev NN, Gorbunova AV, Gindina TL, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and clinical significance of *WT1* gene overexpression. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(4):551–63. (In Russ)]
- Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Бархатов И.М. и др. Молекулярный мониторинг течения острых миелоидных лейкозов по уровню экспрессии гена *WT1* после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2015;8(3):309–20. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-309-320. [Mamaev NN, Gorbunova AV, Barkhatov IM, et al. Molecular monitoring of *WT1* gene expression level in acute myeloid leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical oncohematology*. 2015;8(3):309–20. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-309-320. (In Russ)]
- Israyelyan A, Goldstein L, Tsai W, et al. Real-time assessment of relapse risk based on the *WT1* marker in acute leukemia and myelodysplastic syndrome patients after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(1):26–33. doi: 10.1038/bmt.2014.209.
- Iwasaki T, Sugisaki Ch, Nagata K, et al. Wilms' tumor 1 message and protein expression in bone marrow failure syndrome and acute leukemia. *Pathol Int*. 2007;57(10):645–51. doi: 10.1111/j.1440-1827.2007.02153.x.
- Tatsumi N, Hojo N, Yamada O, et al. Deficiency in *WT1*-targeting microRNA-125a leads to myeloid malignancies and urogenital abnormalities. *Oncogene*. 2015;35(8):1003–14. doi: 10.1038/onc.2015.154.
- Inoue K, Sugiyama H, Ogawa H, et al. *WT1* as a new prognostic factor and a new marker for the detection of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood*. 1994;84(9):3071–9.
- Drakos E, Rassidakis GZ, Tsioli F, et al. Differential expression of *WT1* gene product in non-Hodgkin lymphomas. *Appl Immunohistochem. Mol Morphol*. 2005;13(2):132–7. doi: 10.1097/01.pai.0000143786.62974.66.
- Hatta Y, Takeuchi J, Saitoh T, et al. *WT1* expression level and clinical factors in multiple myeloma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24(4):595–9.
- Na I-K, Kreuzer K-A, Lupberger J, et al. Quantitative RT-PCR of Wilms tumor gene transcripts (*WT1*) for the molecular monitoring of patients with accelerated phase bcr/abl + CML. *Leuk Res*. 2005;29(3):343–5. doi: 10.1016/j.leukres.2004.08.003.
- Chiusa L, Francia di Celle P, Campisi P, et al. Prognostic value of quantitative analysis of *WT1* gene transcripts in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006;91(2):270–1. doi: 10.0000/www.haematologica.org/content/91/2/270.short.
- Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(8):2794–7. doi: 10.1073/pnas.0510423103.
- Cao X, Gu WY, Chen ZX, et al. Bone marrow *WT1* gene expression and clinical significance in chronic myelogenous leukemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007;46(4):277–9.
- Otahalova E, Ullmannova-Benson V, Klamova FI, et al. *WT1* expression in peripheral leukocytes of patients with chronic myeloid leukemia serves for the prediction of imatinib resistance. *Neoplasma*. 2009;56(5):393–7. doi: 10.4149/neo_2009_05_393.
- Heesch S, Goeckbuert N, Stroux A, et al. Prognostic implications and expression of the Wilms tumor 1 (*WT1*) gene in adult T-lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(6):942–9. doi: 10.3324/haematol.2009.016386.
- Аксенова Е.В. Стандартизированное исследование экспрессии генов BCR-ABL, PRAME и *WT1* у больных хроническим миелолейкозом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 138 с. [Aksyzenova EV. Standartizirovannoe issledovanie expressii genov BCR-ABL, PRAME i *WT1* u bolnykh chronicheskim myeloleukosom. (Standardized evaluation of the BCR-ABL, PRAME and *WT1* gene expression in patients with chronic myeloid leukemia.) [dissertation] Moscow; 2011. 138 p. (In Russ)]
- Гапонова Т.В. Экспрессия опухолеассоциированных генов PRAME, *WT1* и XIAP у больных множественной миеломой в процессе интенсивной терапии и аутотрансплантации. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 141 с. [Gaponova TV. Expressia opucholeassocirovannykh genov PRAME, *WT1* i XIAP u bolnykh mnozhestvennoi myelomoi v processe intensivnoi terapii i autotransplantacii. (Tumor-associated PRAME, *WT1* and XIAP gene expression in patients with multiple myeloma during intensive therapy and autografting.) [dissertation] Moscow; 2011. 141 p. (In Russ)]
- Tyler EM, Jungbluth AA, O'Reilly RJ, Koehne G. *WT1*-specific responses in high-risk multiple myeloma patients undergoing allogeneic T-cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions. *Blood*. 2012;121(2):308–17. doi: 10.1182/blood-2012-06-435040.
- Ujj Z, Buglyo G, Udvardy M, et al. *WT1* overexpression affecting clinical outcome in non-Hodgkin lymphomas and adult acute lymphoblastic leukemia. *Pathol Oncol Res*. 2013;20(3):565–70. doi: 10.1007/s12253-013-9729-7.
- Inoue K, Ogawa H, Yamagami T, et al. Long-term follow-up of minimal residual disease in leukemia patients by monitoring *WT1* (Wilms tumor gene) expression levels. *Blood*. 1996;88(6):2267–78.
- Kletzel N, Olzewski M, Huang W, et al. Utility of *WT1* as a reliable tool for the detection of minimal disease in children with leukemia. *Pediatr Dev Pathol*. 2002;5(3):269–75. doi: 10.1007/s10024-001-0208-x.
- Cilloni D, Gottardi E, De Micheli D, et al. Quantitative assessment of *WT1* expression by real time quantitative PCR may be a useful tool for monitoring residual disease in acute leukemia patients. *Leukemia*. 2002;16(10):2115–21. doi: 10.1038/sj.leu.2402675.
- Cilloni D, Giuseppe S, Gottardi E, et al. *WT1* as a universal marker for minimal residual disease detection and quantification in myeloid leukemias and in myelodysplastic syndrome. *Acta Hematol*. 2004;112(1–2):79–84. doi: 10.1159/000077562.
- Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized *WT1* assay to enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: A European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5195–201. doi: 10.1200/jco.2009.22.4865.
- Weisser M, Kern W, Rauhut S, et al. Prognostic impact of RTPCR-based quantification of *WT1* gene expression during MRD monitoring of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2005;19(8):1416–23. doi: 10.1038/sj.leu.2403809.
- Candoni A, Toffoletti E, Gallina R, et al. Monitoring of minimal residual disease by quantitative *WT1* gene expression following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Clin Transplant*. 2011;25(2):308–16. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01251.x.
- Gray JX, McMillen L, Mollee P, et al. *WT1* expression as a marker of minimal residual disease predicts outcome in acute myeloid leukemia when

- measured post-transplantation. *Leuk Res.* 2012;36(4):453–8. doi: 10.1016/j.leukres.2011.09.005.
33. Kwon M, Martinez-Laperche C, Infante M, et al. Evaluation of minimal residual disease by real-time quantitative PCR of Wilms' Tumor 1 expression in patients with acute myelogenous leukemia after allogeneic stem cell transplantation: Correlation with flow cytometry and chimerism. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(8):1235–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.01.012.
34. Polak J, Hajkova H, Haskovec C, et al. Quantitative monitoring of WT1 expression in peripheral blood before and after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia – a useful tool for early detection of minimal residual disease. *Neoplasma.* 2013;60(1):74–82. doi: 10.4149/neo_2013_011.
35. Cilloni D, Messa F, Arruga F, et al. Early prediction of treatment outcome in acute myeloid leukemia by measurement of WT1 transcript levels in peripheral blood samples collected after chemotherapy. *Haematologica.* 2008;93(6):921–4. doi: 10.3324/haematol.12165.
36. Andersson C, Li X, Lorenz F, et al. Reduction in WT1 gene expression during early treatment predicts the outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Diagn Mol Pathol.* 2012;21(4):225–33. doi: 10.1097/pdm.0b013e318257ddb9.
37. Mossallam GI, Hamid TM, Mahmoud HK, et al. Prognostic significance of WT1 expression at diagnosis and end of induction in Egyptian adult acute myeloid leukemia patients. *Hematology.* 2013;18(2):69–73. doi: 10.1179/1607845412Y.0000000048.
38. Ujj Z, Buglyo G, Udvardy M, et al. WT1 expression in adult acute myeloid leukemia: Assessing its presence, magnitude and temporal changes as prognostic factors. *Pathol Oncol Res.* 2015;22(1):217–21. doi: 10.1007/s12253-015-0002-0.
39. Rein LAM, Chao NJ. WT1 vaccination in acute myeloid leukemia: new methods of implementing adoptive immunotherapy. *Expert Opin Invest Drugs.* 2014;23(3):417–26. doi: 10.1517/13543784.2014.889114.
40. Paschka P, Marcucci G, Ruppert A.S, et al. Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4595–602. doi: 10.1200/jco.2007.15.2058.
41. Sugiyama H. WT1 (Wilms' tumor gene 1): biology and cancer immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(5):377–87. doi: 10.1093/jco/hyp194.
42. Vidovic K, Svensson T, Nilsson B, et al. Wilms' tumor gene 1 protein represses the expression of the tumor suppressor interferon regulatory factor 8 in human hematopoietic progenitors and in leukemic cells. *Leukemia.* 2010;24(5):9982–1000. doi: 10.1038/leu.2010.33.
43. Essafi A, Webb A, Berry RL, et al. A WT1-controlled chromatin switching mechanism underpins tissue-specific wnt4 activation and repression. *Dev Cell.* 2011;21(3):559–74. doi: 10.1016/j.devcel.2011.07.014.
44. Huff V. Wilms' tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and chameleon gene. *Nat Rev Cancer.* 2001;11(2):111–21. doi: 10.1038/nrc3002.
45. Morrison AA, Viney RL, Landomery MR. The post-transcriptional roles of WT1, a multifunctional zinc-finger protein. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1785(1):55–62. doi: 10.1016/j.bbcan.2007.10.002.
46. Owen C, Fitzgibbon J, Paschka P. The clinical relevance of Wilms Tumour 1 (WT1) gene mutations in acute leukemias. *Hematol Oncol.* 2010;28(1):13–9. doi: 10.1002/hon.931.
47. Haber DA, Sohn RL, Buckler AJ, et al. Alternative splicing and genomic structure of the Wilms tumor gene WT1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(21):9618–22. doi: 10.1073/pnas.88.21.9618.
48. Keilholz U, Menssen HD, Gaiger A, et al. Wilms' tumor gene 1(WT1) in human neoplasia. *Leukemia.* 2005;19(8):1318–23. doi: 10.1038/sj.leu.2403817.
49. Hosen N, Shirakata T, Nishida S, et al. The Wilms' tumor gene WT1-GFP knock-in mouse reveals the dynamic regulation of WT1 expression in normal and leukemic hematopoiesis. *Leukemia.* 2007;21(8):1783–91. doi: 10.1038/sj.leu.2404752.
50. Miller-Hodges E, Hohenstein P. WT1 in disease: shifting the epithelial-mesenchymal balance. *J Pathol.* 2012;226(2):229–40. doi: 10.1002/path.2977.
51. Cunningham TJ, Palumbo I, Grosso M, et al. WT1 regulates murine hematopoiesis via maintenance of VEGF isoform ratio. *Blood.* 2013;122(2):188–92. doi: 10.1182/blood-2012-11-466086.
52. Patmasirivat P, Fraizer G, Kantarjian H, Saunders GF. WT1 and GATA1 expression in myelodysplastic syndrome and acute leukemia. *Leukemia.* 1999;13(6):891–900. doi: 10.1038/sj.leu.2401414.
53. Gaiger A, Linnerth B, Mann G, et al. Wilms' tumour gene (wt1) expression at diagnosis has no prognostic relevance in childhood acute lymphoblastic leukemia treated by an intensive chemotherapy protocol. *Eur J Haematol.* 2009;63(2):86–93. doi: 10.1111/j.1600-0609.1999.tb01121.x.
54. Arlyaratana S, Loeb DM. The role of the Wilms tumour gene (WT1) in normal and malignant hematopoiesis. *Expert Rev Mol Med.* 2007;9(14):1–17. doi: 10.1017/s1462399407000336.
55. Ellisen LW, Carlesso N, Cheng T, et al. The Wilms tumor suppressor WT1 directs stage-specific quiescence and differentiation of human hematopoietic progenitor cells. *EMBO J.* 2001;20(8):1897–909. doi: 10.1093/emboj/20.8.1897.
56. Scharnhorst V, van den Eb AJ, Jochemsen AG. WT1 proteins: functions in growth and differentiation. *Gene.* 2001;273(2):141–61. doi: 10.1016/s0378-1119(01)00593-5.
57. Baird PN, Simmons PJ. Expression of the Wilms' tumor gene (WT1) in normal hematopoiesis. *Eur Haematol.* 1997;25(4):312–20.
58. Lange T, Hubmann M, Burkhard R, et al. Monitoring of WT1 expression in PB and CD34+ donor chimerism of BM predicts early relapse in AML and MDS patients after hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Leukemia.* 2011;25(3):498–505. doi: 10.1038/leu.2010.283.
59. Schmid D, Heinze G, Linnert B, et al. Prognostic significance of WT1 gene expression at diagnosis in adult de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1997;11(5):639–43. doi: 10.1038/sj.leu.2400620.
60. Lyu X, Xin Y, Mi R, et al. Overexpression of Wilms' Tumor 1 gene as a negative prognostic indicator in acute myeloid leukemia. *PLoS One.* 2014;9(3):e92470. doi: 10.1371/journal.pone.0092470.
61. Wochlecke C, Wittig S, Arndt C, Gruhn B. Prognostic impact of WT1 expression prior to hematopoietic stem cell transplantation in children with malignant hematological diseases. *J Cancer Res Clin. Oncol.* 2014;141(3):523–9. doi: 10.1007/s00432-014-1832-y.
62. Zhao X-S, Jin S, Zhu H-H, et al. Wilms' tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;47(4):499–507. doi: 10.1038/bmt.2011.121.
63. Nomdedeu JF, Hoyos M, Carricondo M, et al. Bone marrow WT1 levels at diagnosis, post-induction and post-intensification in adult de novo AML. *Leukemia.* 2013;27(11):2157–64. doi: 10.1038/leu.2013.111.
64. Alonso-Domingues JM, Tenorio M, Velasco D, et al. Correlation of WT1 expression with the burden of total and residual leukemic blasts in bone marrow samples of acute myeloid leukemia patients. *Cancer Genet.* 2012;205(4):190–1. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.02.008.
65. Tamaki H, Ogawa H, Inoue K, et al. Increased expression of the Wilms tumor gene (WT1) at relapse in acute leukemia. *Blood.* 1996;88(11):4396–8.
66. Frairia C, Aydin S, Riera L, et al. WT1 expression in acute myeloid leukaemia: a useful marker for improving therapy response evaluation. *Blood.* 2013;122(21):2588 (abstract).
67. Willasch AM, Gruhn B, Coliva T, et al. Standardization of WT1 mRNA quantitation for minimal residual disease monitoring in childhood AML and implications of WT1 gene mutations: a European multicenter study. *Leukemia.* 2009;23(8):1472–9. doi: 10.1038/leu.2009.51.
68. Lapillonne H, Renneville A, Auvrignon A, et al. High WT1 expression after induction therapy predicts high risk of relapse and death in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1507–15. doi: 10.1200/jco.2005.03.5303.
69. Liu J, Wang Yu, Xu L-P, et al. Monitoring mixed lineage leukemia expression may help identify patients with mixed lineage leukemia-rearranged acute leukemia who are at high risk of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(7):929–36. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.03.008.
70. Ogawa H, Tamaki H, Ikegame K, et al. The usefulness of monitoring WT1 gene transcripts for the prediction and management of relapse following allogeneic stem cell transplantation in acute type leukemia. *Blood.* 2003;101(5):1698–704. doi: 10.1182/blood-2002-06-1831.
71. Yoon JH, Kim HJ, Shin SH, et al. BAALC and WT1 expression from diagnosis to hematopoietic stem cell transplantation: consecutive monitoring in adult patients with core-binding-factor-positive AML. *Eur J Haematol.* 2013;91(2):112–21. doi: 10.1111/ejh.12142.
72. Yoon JH, Kim H-J, Kim J-W, et al. Identification of molecular and cytogenetic risk factors for unfavorable core-binding factor-positive adult AML with post-remission treatment outcome analysis including transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(12):1466–74. doi: 10.1038/bmt.2014.180.
73. Miyagi T, Ahuja H, Kudota T, et al. Expression of the candidate Wilms' tumor gene, WT1, in human leukemia cells. *Leukemia.* 1993;7(7):970–7.
74. Miyawaki S, Hatsumi N, Tamaki T, et al. Prognostic potential of detection of WT1 mRNA level in peripheral blood in adult acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(10):1855–61. doi: 10.3109/10428194.2010.507829.
75. Little M, Wells C. A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat.* 1997;9(3):209–25. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1997)9:3<209::aid-humu2>3.0.co;2-2.
76. Mori N, Okada M, Motoji T, et al. Mutation of the WT1 gene in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia post myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 1999;105(3):844–5. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01497.x.
77. Damm F, Heuser M, Morgan M, et al. Single nucleotide polymorphism in the mutational hotspot of WT1 predicts a favorable outcome in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):578–85. doi: 10.1200/jco.2009.23.0342.
78. Hou HA, Huang TC, Lin LI, et al. WT1 mutation in 470 adult patients with acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and implication of its incorporation into a survival scoring system. *Blood.* 2010;115(25):5222–31. doi: 10.1016/s1040-1741(10)79528-2.
79. Shen Y, Zhu Y-M, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(20):5593–603. doi: 10.1182/blood-2011-03-343988.
80. Luo S, Yu K, Yan QX, et al. Analysis of WT1 mutations, expression levels and single nucleotide polymorphism rs16754 in de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2014;56(2):349–57. doi: 10.3109/10428194.2013.791985.
81. Park SH, Lee HJ, Kim I-S, et al. Incidences and prognostic impact of c-KIT, WT1, CEBPA, and CBL mutations, and mutations associated with epigenetic modification in core binding factor acute myeloid leukemia: a multicenter study in Korean population. *Ann Lab Med.* 2015;35(3):288–97. doi: 10.3343/alm.2015.35.3.288.

82. Rampal R, Alkalin A, Madzo J, et al. DNA hydroxymethylation profiling reveals that WT1 mutations result in loss of TET2 function in acute myeloid leukemia. *Cell Rep.* 2014;9(5):1841–55. doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.004.
83. Zhang Q, Zhang Q, Li Q. Monitoring of WT1 and its target gene IRF8 expression in acute myeloid leukemia and their significance. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(4):e67–71. doi: 10.1111/ijlh.12309.
84. Brieger J, Weidmann E, Fenchel K, et al. The expression of the Wilms' tumor gene in acute myelocytic leukemias as a possible marker for leukemic blast cells. *Leukemia.* 1994;8(12):2138.
85. Brieger J, Weidmann E, Maurer U, et al. The Wilms' tumor gene is frequently expressed in acute myeloblastic leukemia and may provide a marker for residual blast cells detectable by PCR. *Ann Oncol.* 1995;6(8):811–66.
86. Bergmann L, Miething C, Maurer U, et al. High levels of Wilms' tumor gene (wt1) mRNA in acute myeloid leukemias are associated with a worse long-term outcome. *Blood.* 1997;90(3):1217–25.
87. Ogawa H, Ikegami K, Kawakami M, Tamaki H. WT1 gene transcript assay for relapse in acute leukemia after transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(9):1747–53. doi: 10.1080/10428190410001687503.
88. Rodrigues PC, Oliveira SN, Vaina MB, et al. Prognostic significance of WT1 gene expression in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(2):133–8. doi: 10.1002/pbc.20953.
89. Miglino M, Colombo N, Pica C, et al. Wt1 overexpression at diagnosis may predict favorable outcome in patients with de novo non-M3 acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(10):1961–9. doi: 10.3109/10428194.2011.585673.
90. Zhao BR, Tang XW, Cen JN, et al. Correlation between clinical outcome and WT1 detection after hematopoietic stem cell transplantation in acute leukemia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011;91(20):1375–8.
91. Gaiger A, Schmid D, Heinze G, et al. Detection of the WT1 transcript by RT-PCR in complete remission has no prognostic relevance in de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1998;12(12):1886–94. doi: 10.1038/sj.leu.2401213.
92. Barragan E, Cervera J, Bolufer P, et al. Prognostic implications of Wilms' tumor gene (WT1) expression in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2004;89(8):926–33.
93. Yi-ning Y, Xiao-rui W, Chu-xian Z, et al. Prognostic significance of diagnosed WT1 level in acute myeloid leukemia: a meta-analyse. *Ann Hematol.* 2015;94(6):929–38. doi: 10.1007/s00277-014-2295-6.
94. Nowakowska-Kopera A, Sacha T, Florek I, et al. Wilms' tumor gene 1 expression analysis by real-time quantitative polymerase chain reaction for monitoring of minimal residual disease in acute leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1326–32. doi: 10.1080/10428190903050021.
95. Guillaumet-Adkins A, Richter J, Odera MD, et al. Hypermethylation of the alternative AWT1 promotor in hematological malignancies is a highly specific marker for acute myeloid leukemias despite high expression levels. *J Hematol Oncol.* 2014;7(1):4. doi: 10.1186/1756-8722-7-4.
96. Capelli D, Attolico I, Saraceli F, et al. Early cumulative incidence of relapse in 80 acute myeloid leukemia patients after chemotherapy and transplant post-consolidation treatment: prognostic role of post-induction WT1. 40th EBMT Meeting; 2014 30 March – 2 April; Milan, Italy; 2014: Abstract P287.
97. Messina C, Candoni A, Carraba MG, et al. Wilms' tumor gene 1 transcript levels in leukopheresis on peripheral blood hematopoietic cells predict relapse risk in patients autografted for acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2014;20(10):1586–91. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.017.
98. Messina C, Sala E, Carraba M, et al. Early post-allogeneic transplantation WT1 transcript positivity predicts AML relapse. 40th EBMT Meeting; 2014 30 March – 2 April; Milan, Italy; 2014: Abstract P239.
99. Gianfaldoni G, Mannelli F, Ponziani V, et al. Early reduction of WT1 transcripts during induction chemotherapy predicts for longer disease free and overall survival in acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2010;95(5):833–6. doi: 10.3324/haematol.2009.011908.
100. Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе с транслокацией t(8;21)(q22;q22). Клиническая онкогематология. 2013;6(4):439–44. [Mamayev NN, Gorbunova AV, Gindina TL, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in AML patients with t(8;21)(q22;q22) translocation. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013;6(4):439–44. (In Russ)]
101. Мамаев Н.Н., Горбунова А.В., Гиндина Т.Л. и др. Стойкое восстановление донорского гемопоэза у больной с посттрансплантационным рецидивом острого миелоидного лейкоза с inv(3)(q21q26), моносомией 7 и экспрессией онкогена EVI1 после трансфузий донорских лимфоцитов и использования гипометилирующих агентов. Клиническая онкогематология. 2014;7(1):71–5. [Mamayev NN, Gorbunova AV, Gindina TL, et al. Stable donor hematopoiesis reconstitution after post-transplantation relapse of acute myeloid leukemia in patient with inv(3)(q21q26), -7 and EVI1 oncogene overexpression treated by donor lymphocyte infusions and hypomethylating agents. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2014;7(1):71–5. (In Russ)]
102. Barragan E, Pajuelo JC, Ballester S, et al. Minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia by mutant nucleophosmin (NPM1): comparison with WT1 gene expression. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1–2):120–3. doi: 10.1016/j.cca.2008.05.021.
103. Ostergaard M, Olesen LH, Hasle H, et al. WT1 gene expression: an excellent tool for monitoring minimal residual disease in 70% of acute myeloid leukemia patients – results from a single-centre study. *Br J Haematol.* 2004;125(5):590–600. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04952.x.
104. Zhao XS, Yan CH, Liu DH, et al. Combined use of WT1 and flow cytometry monitoring can promote sensitivity of predicting relapse after allogeneic HSCT without affecting specificity. *Ann Hematol.* 2013;92(8):1111–9. doi: 10.1007/s00277-013-1733-1.
105. Candoni A, Tiribelli M, Toffoletti E, et al. Quantitative assessment of WT1 gene expression after allogeneic stem cell transplantation is a useful tool for monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2009;82(1):61–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01158.x.
106. Ommen HB, Nyvold CG, Braendstrup K, et al. Relapse prediction in acute myeloid leukemia patients in complete remission using WT1 as a molecular marker: development of a mathematical model to predict time from molecular to clinical relapse and define optimal sampling intervals. *Br J Haematol.* 2008;141(6):782–991. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07132.x.
107. Yamauchi T, Negoro E, Lee S, et al. Detectable Wilms' tumor-1 transcription at treatment completion is associated with poor prognosis of acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Anticancer Res.* 2013;33(8):3335–40.
108. Woehlecke C, Wittig S, Sanft J, et al. Detection of relapse after hematopoietic stem cell transplantation in childhood by monitoring of WT1 expression and chimerism. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(7):1283–90. doi: 10.1007/s00432-015-1919-0.
109. Jin S, Liu DH, Xu LP, et al. The significance of dynamic detection of WT1 expression on patients of hematologic malignancy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2008;47(7):578–81.
110. Rossi G, Minervini MM, Carella AM, et al. Comparison between multiparameter flow cytometry and WT1-RNA quantification in monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukemia without specific molecular targets. *Leuk Res.* 2012;36(4):401–6. doi: 10.1016/j.leukres.2011.11.020.
111. Zhao Q, Zhao Q, Li Q, et al. Monitoring of WT1 and its target gene IRF8 expression in acute myeloid leukemia and their significance. *Int J Lab Hematol.* 2014;37(4):e67–71. doi: 10.1111/ijlh.12309.
112. Mear J-B, Salaun V, Dina N, et al. WT1 and flow cytometry minimal residual disease follow-up after allogeneic transplantation in practice. 40th EBMT Meeting; 2014 30 March – 2 April; Milan, Italy; 2014: Abstract P655.
113. Tamaki H, Ogawa H, Ohyashiki K, et al. The Wilms' tumor gene WT1 is a good marker for diagnosis of disease progression of myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 1999;13(3):393–9. doi: 10.1038/sj.leu.2401341.
114. Cilloni D, Gottardi E, Messa F, et al. Significant correlation between the degree of WT1 expression and the International Scoring System score in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1988–95. doi: 10.1200/jco.2003.10.503.
115. Bader P, Niemeyer C, Weber G, et al. WT1 gene expression: useful marker for minimal residual disease in childhood myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2004;73(1):25–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00260.x.
116. Tamura H, Dan K, Yokose N, et al. Prognostic significance of WT1 mRNA and antiWT1 antibody levels in peripheral blood in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2010;34(8):986–90. doi: 10.1016/j.leukres.2009.11.029.
117. Yamauchi T, Matsuda Y, Takai M, et al. Wilms' tumor-1 transcript in peripheral blood helps diagnose acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in patients with pancytopenia. *Anticancer Res.* 2012;32(10):4479–83.
118. Qin Y-Z, Zhu H-H, Liu Y-R, et al. PRAME and WT1 transcripts constitute a good molecular marker combination for monitoring minimal residual disease in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(7):1442–9. doi: 10.3109/10428194.2012.743656.
119. Ueda Y, Mizutani C, Nannya Y, et al. Clinical evaluation of WT1 mRNA expression levels in peripheral blood and bone marrow in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(7):1450–18. doi: 10.3109/10428194.2012.745074.
120. Minetto P, Guolo F, Clavio M, et al. Combined assessment of WT1 and BAALC gene expression at diagnosis may improve leukemia-free survival prediction in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2015;39(8):866–73. doi: 10.1016/j.leukres.2015.04.011.
121. Santamaria C, Ramos F, Puig N, et al. Simultaneous analysis of the expression of 14 genes with individual prognostic value in myelodysplastic syndrome patients at diagnosis: WT1 detection in peripheral blood adversely affects survival. *Ann Hematol.* 2012;91(12):1887–95. doi: 10.1007/s00277-012-1538-7.
122. Menssen HD, Renkl HJ, Rodeck U, et al. Presence of Wilms' tumor gene wt1 transcripts and the WT1 nuclear protein in the majority of human acute leukemias. *Leukemia.* 1995;9(6):1060–7.
123. He YZ, Liang Z, Wu MR, et al. Overexpression of EPS8 is associated with poor prognosis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2015;39(6):575–81. doi: 10.1016/j.leukres.2015.03.007.
124. Xu B, Song S, Yip NC, et al. Simultaneous detection of MDR and WT1 gene expression to predict the prognosis of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 2010;15(2):74–80 doi: 10.1179/102453310X12583347009937.
125. Azuma T, Otsuki T, Kuzushima K, et al. Myeloma cells are highly sensitive to the granule exocytosis pathway mediated by WT1-specific cytotoxic T lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2004;10(21):7402–12. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0825.

- 126.** Hamalainen MM, Kairisto V, Junonen V, et al. Wilms tumour gene 1 over-expression in bone marrow as a marker for minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2008;80(3):201–7. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.01009.x.
- 127.** Wartheim GB, Bagg A. Minimal residual disease testing to predict relapse following transplant for AML and high-grade myelodysplastic syndromes. *Expert Rev Mol Drug.* 2011;11(4):361–6. doi: 10.1586/erm.11.19.
- 128.** Lambert J, Lambert J, Niboured O, et al. MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin. *Oncotarget.* 2014;5(15):6280–8. doi: 10.18632/oncotarget.2196.
- 129.** Steinbach D, Bader P, Willasch A, et al. Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2014;21(6):1353–9. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1999.
- 130.** Gray JX, McMillen L, Mollee P, et al. WT1 expression as a marker of minimal residual disease predicts outcome in acute myeloid leukemia when measured post-consolidation. *Leuk Res.* 2012;36(4):453–8. doi: 10.1016/j.leukres.2011.09.005.
- 131.** Noronha SA, Farrar JE, Alonzo TA, et al. WT1 expression at diagnosis does not predict survival in pediatric AML: a report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):1136–9. doi: 10.1002/pbc.22142.
- 132.** Kim HJ, Choi EJ, Sohn HJ, et al. Combinatorial molecular marker assays of WT1, survivin, and TERT at initial diagnosis of adult acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2013;91(5):411–22. doi: 10.1111/ejh.12167.
- 133.** Niavarani A, Currie E, Reyal Y, et al. APOBEC3A is implicated in a novel class of G-to-A mRNA editing in WT1 transcripts. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120089. doi: 10.1371/journal.pone.0120089.
- 134.** Taira C, Matsuda K, Kamijyo Y, et al. Quantitative monitoring of single nucleotide mutations by allele-specific quantitative PCR can be used for the assessment of minimal residual disease in patients with hematological malignancies throughout their clinical course. *Clin Chim Acta.* 2011;412(1–2):53–8. doi: 10.1016/j.cca.2010.09.011.
- 135.** Morita Y, Heike1 Y, Kawakami M, et al. Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1360–7. doi: 10.1002/ijc.21960.
- 136.** Tsuboi A, Oka Y, Nakajima H, et al. Wilms tumor gene WT1 peptide-based immunotherapy induced a minimal response in a patient with advanced therapy-resistant multiple myeloma. *Int J Hematol.* 2007;86(5):414–7. doi: 10.1007/bf02983998.
- 137.** Narita M, Masuko M, Kurasaki T, et al. WT1 peptide vaccination in combination with imatinib for a patient with CML in the chronic phase. *Int J Med Sci.* 2010;7(2):72–81. doi: 10.7150/ijms.7.72.

