**Synthèse – gène *RNF43***

**1 Etat des connaissances**

Le gène *RNF43* est un gène qui code pour une E3 ubiquitine-protéine ligase (ou RING-type E3 ubiquitine transférase). La protéine RNF43 inhibe la voie de signalisation WNT/ caténine par la dégradation du récepteur Frizzled via son ubiquitination. Dans les cellules tumorales porteuses de mutations inactivatrices du gène *RNF43* on observe une diminution de la dégradation de Frizzled et une activation de la la voie Wnt/β-catenine. Un mécanisme d’action alternatif est représenté par l’augmentation de l’activité transactivatrice de TCF4 suite à la perte de la capacité de la protéine RNF43 de localiser TCF4 à la membrane nucléaire.

*RNF43*  est un gène driver important dans le processus de transformation tumorale de la muqueuse colique par la voie des polypes festonnés. Des mutations somatiques du gène *RNF43* on été identifiées dans les adénomes festonnés sessiles ou traditionnels et dans des tumeurs colorectales avec instabilité microsatellitaire par hyper méthylation somatique du promoteur de *MLH1* (1,2).

Des mutations de ce gène ont été identifiées chez des patients avec formes familiales de polypose festonnée (une seule famille avec deux individus mutés par Taupin et al en 2015 (3); 2 individus mutés sur 20 analysés par Gala et al en 2014 (4). Une publication de 2017 rapporte deux variants classe 3 faux sens de RNF 43 parmi 74 avec polypose festonnée analysés par whole exome sequençing (5). Une autre étude d’exome chez 43 patients issus de 29 familles avec agrégation de cancer colorectaux sans mutation identifiée n’a pas retrouvé de mutations de RNF 43 (6).

Aucune étude n’a évalué ni la fréquence des mutations du gène *RNF43*  chez les individus avec cancer du tube digestif ni le risque de polypose / cancer colorectal chez les individus avec mutation constitutionnelle du gène *RNF43*.

Références :

*1- Yan HHN et al. Gut. 2017*

*2- Tsai JH et al. Am J Surg Pathol 2016*

*3 - Taupin D et al. Hum Genome Var. 2015*

*4 - Gala MK et al. Gastroenterology. 2014*

*5 – Buchanan DD et al. Gut. 2017*

*6 - Esteban-Jurado C et al. Genet in Med. 2015*

**2 Risques de lésions néoplasiques digestives associés aux mutations constitutionnelles du gène *RNF43***

**2.1 Risque de cancer colorectal**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de cancer colorectal associé aux mutations constitutionnelles du gène *RNF43.*

**2.2 Risque de polypose adénomateuse / festonnée colique**

Il n’existe pas d’études estimant le risque de polypose adénomateuse colorectale ou le risque de polypose festonnée associé aux mutations constitutionnelles du gène *RNF43.*

**2.3 Risque d’adénomes / adénocarcinomes du duodénum**

Il n’existe pas d’études estimant le risque d’adénomes/adénocarcinomes du duodénum associé aux mutations constitutionnelles du gène *RNF43.*

En conséquence, il est établi que :

Pour le risque de cancer colorectal  :

* *Le niveau de risque de cancer colorectal chez les individus avec mutations du gène RNF43 est inconnu.*

Pour le risque de polypose adénomateuse colorectale :

* *Le niveau de risque de polypose adénomateuse colorectale ou de polypose festonnée chez les individus avec mutations du gène RNF43est inconnu.*

Pour le risque d’adénomes /adénocarcinomes du duodénum :

* *Le niveau de risque d’adénomes / adénocarcinomes du duodénum chez les individus avec mutations du gène RNF43 est inconnu.*

**3 Avis concernant l’analyse/inclusion du gène *RNF43* dans le panel « tube digestif »**

En l’état actuel des connaissances, aucune donnée n’est disponible sur le niveau de risque de cancers du tube digestif chez des individus qui seraient identifiés porteurs d’une mutation du gène *RNF43* dans le cadre d’une analyse pour une prédisposition héréditaire aux tumeurs du tube digestif.

**En conséquence en l’absence d’utilité clinique reconnue, le gène *RNF43* n’est pas inclus dans le panel de gènes diagnostic « tube digestif »**.

**4 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation constitutionnelle du gène *RNF43* identifiée avant la publication des présentes recommandations (projets pilotes d’analyses en panel de gènes)** :

**4.1 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation du gène *RNF43* mise en évidence dans un contexte de polypose (adénomateuse, festonnée) ou d’agrégation familiale de CCR:**

Il convient de poursuivre la surveillance endoscopique requise compte tenu du phénotype digestif pathologique.

**\***D’une façon générale, l’indication et les modalités de la surveillance colorectale reposent sur les caractéristiques de l’histoire personnelle (phénotype colique) et/ou familiale, conformément aux recommandations des référentiels HAS, OMS (en cas de polypose festonnée) et des sociétés savantes.

**\***Mise en place d’une surveillance endoscopique du tube digestif supérieur en cas de polypose adénomateuse colorectale/ polypes adénomateux multiples, conformément aux recommandations des référentiels HAS et des sociétés savantes. Pas d’indication de surveillance digestive haute en cas de polypose festonnée.

**\***Information de la personne sur l’insuffisance des connaissances relatives à la contribution des mutations identifiées dans le phénotype digestif conduisant à ne pas proposer de tests ciblés chez les apparentés.

**4.2 Conduite à tenir chez un individu porteur d’une mutation du gène *RNF43* identifiée en dehors d’un contexte personnel ou familial de tumeurs du tube digestif.**

\* Bilan endoscopique digestif de référence à l’âge adulte par coloscopie totale avec chromo endoscopie et fibroscopie oeso-gastro-duodénale.

\* Suite de la prise en charge basée sur les constatations de cette exploration

**5 Indication de tests ciblés chez les apparentés de patients avec polypose / cancers digestifs et mutations du gène *RNF43***

\* Pas d’indication de tests ciblés compte tenu de l’incertitude concernant la contribution du génotype dans le phénotype digestif.

\* L’absence de mutation ne permet pas de lever la surveillance endoscopique digestive chez les apparentés.

**6 Autres préconisations et perspectives**

\* Inclusion dans un **programme de recherche prioritaire** visant à :

i) préciser les phénotypes associés aux mutations du gène *RNF43.*

ii) évaluer la contribution du génotype au phénotype digestif

iii) estimer les risques absolus de polypose et de cancers colorectaux et duodénaux.

\* Importance de la **veille bibliographique** et réévaluation à court terme (horizon 2019) de l’utilité clinique

\*Pas d’indication de test constitutionnel chez les patients chez qui a été identifiée une mutation tumorale du gène *RNF43*