

■ GENETICA

Mrge, dermatite atopica e asma: hanno cause condivise?

Dati recenti evidenziano che la varianti genetiche correlate alla Mrge determinano un aumento del 21% del rischio sia di asma che di dermatite atopica.

Inoltre, l'asma rappresenta un possibile fattore di rischio per la dermatite atopica, con un percorso causale che, secondo gli autori dello studio, non era mai stato identificato in precedenza.

Numerosi studi clinici ed epidemiologici hanno riportato un'associazione tra asma e Mrge e un ampio numero di prove suggerisce che la malattia da reflusso gastroesofageo aumenta il rischio di asma. Tuttavia, poiché questi studi osservazionali sono spesso limitati al disegno trasversale e suscettibili di confusione e causalità inversa, rimane poco chiaro se la presenza di Mrge aumenti causalmente il rischio di asma.

Utilizzando varianti genetiche identificate dalla biobanca del Regno Unito, i ricercatori hanno quindi cercato di determinare se la malattia da reflusso è causalmente associata ad asma e/o a dermatite atopica nelle popolazioni di discendenza europea. I ricercatori hanno utilizzato i dati dei due più grandi studi di associazione sull'intero genoma sull'asma ($n = 56.167$) e Mrge ($n = 71.522$) per comprendere l'entità e la direzione della causalità tra le malattie e, per la dermatite atopica, hanno utilizzato la popolazione dello studio di associazione

genome-wide ($n = 22.474$) per generare variabili genetiche strumentali utilizzate per prevedere un'associazione con asma e/o Mrge.

Successivamente, i ricercatori hanno utilizzato tre metodi per esaminare l'effetto causale.

È così emerso che la predisposizione genetica all'asma era correlata a un aumento del 46% del rischio di dermatite atopica ($OR = 1.46$) e alla predisposizione alla dermatite atopica era correlato un aumento del rischio di asma del 34% ($OR = 1.34$).

La dermatite atopica geneticamente determinata non ha mostrato una relazione causale con la malattia da reflusso, ma l'asma geneticamente determinato ha aumentato leggermente il rischio di Mrge ($OR = 1.06$).

Inoltre, i ricercatori hanno scoperto che le varianti genetiche correlate a Mrge aumentavano nella stessa misura il rischio di asma ($OR = 1.21$) e dermatite atopica ($OR = 1.21$) del 21%.

Nel complesso, questo studio ha stabilito una complessa interazione genetica tra dermatite atopica, asma e Mrge nelle popolazioni di discendenza europea, hanno affermato gli autori. Aggiungendo che è importante sottolineare che questi risultati non solo hanno confermato l'associazione tra asma e Mrge, ma hanno anche scoperto associazioni precedentemente non riconosciute che hanno implica-

zioni cliniche: 1) l'asma è un fattore di rischio causale per la dermatite atopica e 2) la predisposizione alla dermatite atopica, incluso un aumento del rischio di asma, può derivare da specifici meccanismi patogenetici manifestati da Mrge. Questi dati rappresentano dunque un primo step che potrà proseguire con ulteriori studi per l'identificazione e la caratterizzazione dell'asse intestino-polmone-pelle.

In un editoriale di accompagnamento si legge anche che dimensioni più evidenti e cospicue della correlazione sono quelle tra la dermatite atopica e l'asma. Da un lato questo non è sorprendente visti gli studi che mostrano un rischio genetico condiviso tra queste malattie. La teoria della marcia atopica, tuttavia, presuppone che la patologia cutanea sia una sorta di precursore dell'asma. Saranno comunque necessari e auspicabili studi meccanicistici per determinare se questo è il caso o se questa relazione riflette semplicemente un rischio genetico condiviso.

Come pure saranno anche necessarie ulteriori ricerche sui rischi riscontrati tra asma e Mrge, in particolare sulle varianti genetiche coinvolte. Supponendo che questa relazione sia veramente bidirezionale, come suggerirebbero questo studio e i dati epidemiologici, ci sono probabilmente varianti genetiche distinte associate a ciascun percorso che possono aiutare a comprendere meglio i meccanismi e i fattori genetici che guidano lo sviluppo di ciascuna condizione di comorbidità.

• Ahn K, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 130-7.

• Althoff MD, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 117-8.