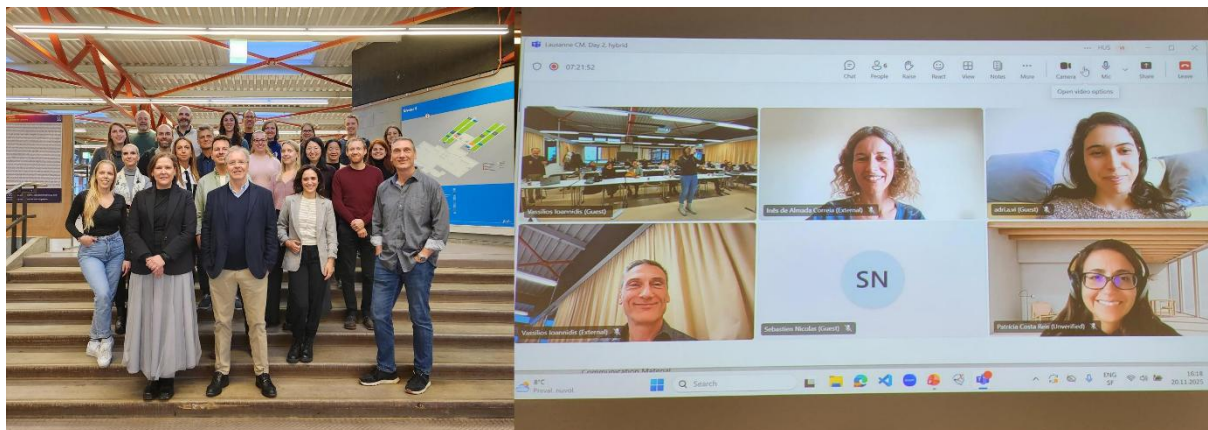


ENDOTARGET EU-projekti: Viimeinen vuosi käynnistyy

Horisontti Eurooppa -ohjelman tutkimus- ja innovaatiotoimien rahoittama ENDOTARGET EU -hanke aloittelee viimeistä vuottaan. Nelivuotinen hanke on 1.1.2023 lähtien pyrkinyt kohti kunnianhimoista tavoitettaan parantaa reumasairauksista kärsivien ihmisten elämänlaatua. Yhdeksän tiiviisti toisiinsa kytkeytyvän työpaketin kautta konsortio tutkii, miten suoliston mikrobiota, suoliston läpäisevyys ja systeeminen endotoksemia (SE) vaikuttavat reumasairauksien, kuten nivelrikon (OA), nivelreuman (RA) ja spondylartriitin (SpA), puhkeamiseen ja etenemiseen.

Kootakseen yhteen viimeisten kuuden kuukauden tieteelliset edistysaskeleet konsortio tapasi ensin virtuaalisesti 17. marraskuuta. Virtuaalikokouksessa keskusteltiin ei-tieteellisten työpakettien, kuten "Etiikka, sääntely ja tietosuoja (GDPR)", "Tiedon levittäminen, viestintä ja tutkimustulosten hyödyntäminen" sekä "Hankkeen hallinta" tilanteesta. Virtuaalista tapaamista seurasi 20.–21. marraskuuta Lausannessa, Sveitsissä hybridikokous, jota isännöi yhteistökumppani SIB – Swiss Institute of Bioinformatics. Nämä kokoukset tarjosivat ainutlaatuisen tilaisuuden tietojen vaihtoon, edistyksen arviointiin ja haasteiden ratkomiseen.



ENDOTARGET-hankkeen edistysaskeleet

Populaatiokohorttien analyysit: Laajoissa kohorttitutkimuksissa pyritään löytämään ja tunnistamaan biomarkkereita sekä elämäntapaan liittyviä riskitekijöitä. Hankkeeseen kuuluu 12 tutkimuskohorttia, joista viittä käytetään väestöanalyysissä. HBS-, FINRISKI- ja EstBB-kohorttien biomarkkerien määritykset ja alustavat analyysit ovat nyt valmiit. Kohorttinäytteistä määritettiin:

- Endotoksemian astetta kuvaavia biomarkkereita: veren lipopolysakkaridia (LPS) sitovan proteiinin (LBP) ja liukoisen CD14 pitoisuudet sekä veren LPS:n bioaktiivisuus, joka kuvastaa veressä kiertävän LPS:n aiheuttamaa solujen aktivaatiota
- Suoliston läpäisevyyttä ja tulehdusta mittaavia biomarkkereita: zonuliini, suoliston rasvahappoja sitova proteiini (I-FABP) ja kalprotektiini (S100A8/A9)

Alustavissa analyyseissä on kartoitettu sukupuolen, iän ja painoindeksin (BMI) vaikutusta biomarkkerien pitoisuuksiin, biomarkkereiden esiintymistä reumasairauksissa (OA, RA, SpA) sekä eroja verrokkien ja reumatauteja sairastavien välillä. Alustavat selvitykset ovat jo tuottaneet viitteitä tilastollisista yhteyksistä, vaikka syvällisempi tilastollinen mallinnus onkin vielä kesken.

Samanaikaisesti toisessa työpaketissa integroidaan FINRISKIn ja EstBB:n mikrobiomi- ja biomarkkeritietoja SE:hen liittyvien mikrobiotan muutosten tunnistamiseksi. Tämän mahdollistamiseksi projektissa on kehitetty uusi diffuusioon perustuva tilastollinen menetelmä, jolla voidaan karakterisoida metagenomeja. Mallin antamat alustavat tulokset ovat olleet erittäin rohkaisevia.

Lisäksi toisaalla yhteistyökumppanit suorittavat EstBB-ainistoon perustuvaa genomilaajuista assosiaatiotutkimusta (GWAS), jossa tutkitaan SE:hen ja reumasairauksiin liittyviä geneettisiä tekijöitä. Konsortio määrittelee parhaillaan strategiaa näiden tulosten arvioimiseksi ja tulkitsemiseksi.

Kohdennetut kohortit ja *in vitro* -tutkimukset: Tässä osaprojektissa tutkitaan SE:n ja suoliston läpäisevyyden merkitystä nivelreumassa, spondyloartriitissa ja niihin liittyvissä tulehdustiloissa. Merkittäviä saavutuksia ovat olleet kattava kliinisten näytteiden keräys ja niiden jatkuva analysointi. Tärkeimpiä biologisista materiaaleista tehtäviä analyysejä ovat: (i) seerumin LPS:n, zonuliinin, kalprotektiinin ja okkludiinin tasojen mittaukset, (ii) tulehduksen histologinen analyysi sekä okkludiinin ja klaudiinien ilmentymisen mittaaminen suolen koepaloista sekä (iii) perifeerisen veren mononukleaaristen solujen ja suolen kudosten single-cell RNA-sekvensoinnit. Kokoukseen mennessä näytteiden keräys oli edistynyt hyvin ja data-analyytit olivat jo käynnissä.

Tässä osaprojektissa tutkitaan myös eri bakteerilajeista peräisin olevan LPS:n vaikutusta suoliston epiteelin patogeenisimpien lajien tunnistamiseksi. Tämä *in vitro* LPS-karakterisointi on edennyt aikataulussa ja on jo lähes valmis. LPS-karakterisaatioista on suunnitteilla kaksi tieteellistä julkaisua. Suolen seinämää mallintava *Gut-on-a-chip* -malli on saatu onnistuneesti perustettua, ja sitä hyödynnetään nyt tutkimuksissa, joissa selvitetään LPS:n, bakteerien ulkokalvon vesikkelien ja solujen erittämien vesikkelien vaikutusta suolen epiteelin läpäisevyyteen sekä epiteelin normaaliin toimintaan bakteerilajien verenkiertoon pääsyä rajoittavana mekaanisena esteenä.

Mekanistiset ja mekanismin toimivuuden todistavat proof-of-concept tutkimukset: Kokeissa selvitetään, miten nivelen erilaiset solutyypit (kondrosyytit, synoviosyytit, osteoblastit, adiposyytit, makrofagit) reagoivat hankkeessa tunnistettuihin patogeenisimpiin LPS-variantteihin. Ensimmäiset tulokset ovat olleet erittäin lupaavia, mutta lisäkokeita tarvitaan vielä johtopäätösten tekemiseksi ja varmistamiseksi. Lisäksi tutkittiin valittujen LPS:ien vaikutusta nivelen solutyypin aineenvaihduntaan sekä analysoitiin niiden kykyä moduloida tulehdusvastetta.

Tärkeä osa hanketta ovat eläinmallit, joissa tutkitaan LPS:n systeemisiä ja paikallisia vaikutuksia nivelrikon etenemiseen. Tiedot eläinkokeista on nyt kerätty, ja niitä analysoidaan parhaillaan.

Interventiotutkimukset: ENDOTARGETissa toteutetaan kaksi interventiotutkimusta osana translationaalista tutkimuslähestymistapaa. Näiden tutkimusten tavoitteena on selvittää, miten kohdennetut hoitostrategiat vaikuttavat suolistomikrobiston koostumukseen, suoliston läpäisevyyteen ja SE:n reumasairauksissa.

SpA-FMT-tutkimus: SpA-potilaiden ulosteensiirtotutkimuksen (FMT) rekrytointi ja vuoden kestävä näytteiden keräys on saatu onnistuneesti päätökseen. Tutkimuksessa arvioidaan FMT:n vaikutusta systeemiseen tulehdukseen sekä paikalliseen tulehdukseen suolessa. Tutkimuksessa kerätään paljon erilaisia tietoja osallistujista, kuten lääkärin ja osallistujan arviot i) taudin aktiivisuudesta, ii) ruoansulatuskanavan oireista ja iii) elämänlaadusta. Lisäksi kerätään seuraavat biologiset materiaalit: iv) verinäytteet tulehdusmerkkiaineiden analyyseihin, v) ulostenäytteet kalprotektiinin ja mikrobiomin analyyseihin sekä vi) ileumin ja paksusuolen koepalat immunohistokemiallisia tutkimuksia, RNA-sekvensointia ja 16S rDNA-analyysejä varten. Tietojen esikäsittely ja analysointi ovat käynnissä, ja tulosten odotetaan valmistuvan vuoden 2026 puolivälissä.

TASTY-tutkimus: Tässä tutkimuksessa selvitetään, voiko fermentoiduilla elintarvikkeilla rikastettu Välimeren ruokavalio vaikuttaa RA:n sairastuneilla myönteisesti suolistomikrobiston koostumukseen, taudin aktiivisuuteen ja elämänlaatuun. Aktiivinen rekrytointi on käynnissä ja alustava tietojen keruu sekä analyysit on aloitettu. Osallistujilta kerätään (i) biologisia näytteitä: ulostetta, sylkeä, verta, virtsaa, (ii) antropometrisia ja ravitsemuksellisia tietoja: pituus, paino, BMI, vyötärön ympäryys, kehon koostumus, sitoutuminen Välimeren ruokavalioon ja sen noudattaminen sekä (iii) kliinisiä mittauksia: 32 nivelen ultraäänitutkimus, kivuliaiden ja turvonneiden nivelten lukumäärä, taudin aktiivisuus (DAS28-ESR-pisteet) ja arvioidaan muutoksia toimintakyvyssä ja elämänlaadussa.

Lisäksi meneillään on *in vitro* -kokeita, joissa etsitään lääkkeitä ja/tai ruoasta peräisin olevia yhdisteitä, jotka estävät LPS:n aiheuttamia synnynnäisiä immuunivasteita. Näiden tutkimusten tavoitteena on tunnistaa uusia niveltulehduksen kehitystä ehkäiseviä hoitostrategioita.

Tiedonhallinta, multiomiikan mallintaminen ja tekoäly: Tämän osaprojektin tavoitteena on yhdistää kaikista eri tutkimuksista saadut tulokset ja käyttää niitä mallinnukseen, jolla voitaisiin ennustaa riskiä reumasairauden puhkeamiseen. Tämä osaprojekti tekee tiivistä yhteistyötä ENDOTARGETin tieteellisten osaprojektien kanssa, keskittyen tietojen poimintaan, standardointiin ja yhdenmukaistamiseen. Nämä ovat erittäin tärkeitä tehtäviä, joilla varmistetaan tietokokonaisuuksien johdonmukaisuus ja vertailukelpoisuus eri kohorttien ja erilaisten tutkimusten välillä. Seuraavassa vaiheessa osaprojektissa keskitytään monitasoisen datan integrointianalyyseihin, reumasairauksia ennusava työkalun ja riskiennustepisteytysten kehittämiseen.

Tutkimustuloksista tiedottamisen ja viestinnän kohokohdat:

- Konsortio-kumppani GIMM osallistui 47th ESPEN -konferenssiin syyskuussa 2025 Prahassa, Tšekin tasavallassa.
- HUS, TU Wien ja ETHZ osallistuivat 18. ICRS -konferenssiin lokakuussa 2025 Bostonissa, Yhdysvalloissa.



- Konsortio Kumppani GIMM esitteli ENDOTARGET-projektia 40. APTAC-konferenssissa Lissabonissa, Portugalissa, lokakuussa 2025.
- GIMM osallistui 24. Congresso de Nutrição e Alimentação -konferenssiin Lissabonissa, Portugalissa.
- GIMM kutsuttiin puhujaksi UM Global Symposiumiin (5.-7.11.2025) Macaon, Kiinaan.
- HUS:n yhteistyökumppanit osallistuivat Stay Health Cluster -symposiumiin joulukuussa 2025 Berliinissä, Saksassa.
- SERGAS/FIDIS osallistui VII Congreso Lire -verkkokonferenssiin marraskuussa 2025.

Tulevat tapahtumat:

Merkitse kalenteriin [webinaarimme 2. huhtikuuta 2026 \(klo 10.00–12.00 CEST\)](#):

"Modelling the Gut-Joint Axis: Organ-on-Chip Approaches for Chronic Inflammation" webinaarissa kuullaan asiantuntijapuheita:

1. TU Wien: Organ-on-a-chip developments within ENDOTARGET
2. Nathalie Sauvonnnet (Institut Pasteur, Pariisi): Tissue microenvironments & intestinal pathologies
3. Alan Li Zhong (Hongkongin kiinalainen yliopisto): Microbe-gut-cartilage axis-on-a-chip

Interaktiivisissa virtuaalisissa breakout-istunnoissa osallistujat voivat keskustella suoraan luennoitsijoiden kanssa. Tiedot ilmoittautumisesta julkaistaan vuoden 2026 alkupuolella.

Tieteelliset julkaisut:

E. Franco-Trepat, et al. 2023. Antioxidants. **β boswellic acid blocks articular innate immune responses: an in silico and in vitro approach to traditional medicine.** [doi: 10.3390/antiox12020371](https://doi.org/10.3390/antiox12020371)

M. Guillán-Fresco, et al. 2023. Nutrients. **Formononetin, a Beer Polyphenol with Catabolic Effects on Chondrocytes.** [doi: 10.3390/nu15132959](https://doi.org/10.3390/nu15132959)

S. Charneca, et al. 2023. Nutrients. **Beyond Seasoning—The Role of Herbs and Spices in Rheumatic Diseases.** [doi: 10.3390/nu15122812](https://doi.org/10.3390/nu15122812)

A. Pazos-Pérez, et al. 2024. Antioxidants. **The hepatokine RBP4 links metabolic diseases to articular inflammation.** [doi: 10.3390/antiox13010124](https://doi.org/10.3390/antiox13010124)

P. Weber, et al. 2024. Osteoarthritis and Cartilage Open. **The collagenase-induced osteoarthritis (CIOA) model: Where mechanical damage meets inflammation.** [doi: 10.1016/j.jocarto.2024.100539](https://doi.org/10.1016/j.jocarto.2024.100539)

J. Parantainen, et al. 2025. **Atherosclerosis. Increased intestinal mucosal permeability and metabolic endotoxemia predict the risk of cardiovascular mortality.** [doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119220](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.119220)

K. Brandauer, et al. 2025. **Lab on a Chip. Sensor-integrated gut-on-a-chip for monitoring senescence-mediated changes in the intestinal barrier.** [doi: 10.1039/d4lc00896k](https://doi.org/10.1039/d4lc00896k)



S. Charneca, et al. 2025. Nutrition Journal. TASTY trial: protocol for a study on the triad of nutrition, intestinal microbiota and rheumatoid arthritis. [doi: 10.1186/s12937-025-01089-6](https://doi.org/10.1186/s12937-025-01089-6)

K. Bevc, et al. 2025. RMD Open. Evaluating the role of lipopolysaccharides in the joint: fibronectin as a novel protective mechanism. [doi: 10.1136/rmdopen-2025-005622](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2025-005622)

M. Tiemblo-Martin, et al. 2025. Chemical Science. Odoribacter splanchnicus Lipooligosaccharide: an uncommon structure with weak immunostimulatory activity. [doi:10.1039/D5SC08335D](https://doi.org/10.1039/D5SC08335D)

Lisätietoja:

Projektikoordinaattoriryhmä

Helsingin yliopistollinen sairaala (HUS), Helsinki, Suomi

Projektikoordinaattori

Kari Eklund (Kari eklund@hus.fi)

Projektikoordinaattorin sijainen

Gonçalo Barreto (Goncalo.barreto@helsinki.fi)

Projektipäällikkö

Ana Valkama (Ana.valkama@hus.fi)

Pysy ajan tasalla!

 www.endotargetproject.eu

 [@ENDOTARGET EU Project](https://www.linkedin.com/company/endotarget-eu-project)

 [@ENDOTARGET_EU](https://twitter.com/ENDOTARGET_EU)

 [@ENDOTARGET](https://www.youtube.com/channel/UC...)

