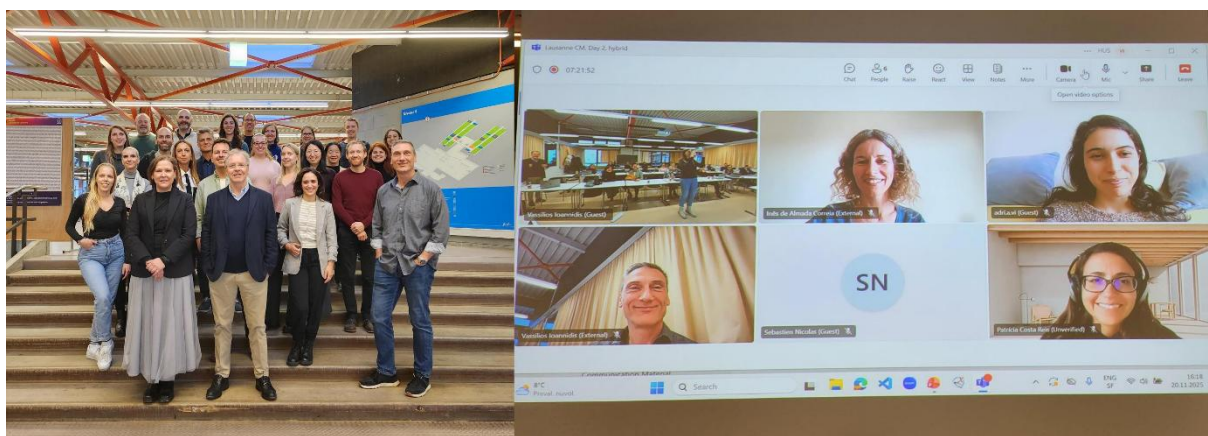


## Progetto UE ENDOTARGET: Entriamo nell'ultimo anno

Il progetto europeo ENDOTARGET, finanziato nell'ambito delle azioni di ricerca e innovazione di Horizon Europe, sta entrando nel suo ultimo anno. Dal suo lancio, il 1° gennaio 2023, l'iniziativa quadriennale ha perseguito un obiettivo ambizioso: migliorare la vita delle persone affette da malattie reumatiche (MR). Attraverso nove gruppi di lavoro strettamente interconnessi, il consorzio studia come il microbiota intestinale, la permeabilità intestinale e l'endotossinemia sistemica (SE) influenzino l'insorgenza e la progressione di malattie reumatiche come l'osteoartrite (OA), l'artrite reumatoide (AR) e la spondilite anchilosante (SpA).

Per riflettere sui progressi compiuti negli ultimi sei mesi, il consorzio si è riunito virtualmente il 17 novembre per aggiornamenti sui gruppi di lavoro non scientifici, tra cui "Etica, regolamentazione e GDPR", "Diffusione, sfruttamento e comunicazione" e "Gestione dei progetti". Un incontro ibrido si è tenuto il 20 e 21 novembre a Losanna, in Svizzera, ospitato dal SIB (Istituto Svizzero di Bioinformatica). Insieme, questi incontri hanno offerto uno spazio prezioso per lo scambio di conoscenze, la valutazione dei progressi e l'affronto delle sfide in tutti i pacchetti di lavoro.



### Aggiornamenti della ricerca su ENDOTARGET

**Analisi di popolazione di campioni:** il consorzio sta conducendo studi di coorte su larga scala per rivelare biomarcatori e fattori di rischio correlati allo stile di vita in cinque delle dodici coorti del progetto. La valutazione dei biomarcatori per le coorti HBS, FINRISK ed EstBB è ora completa, concentrandosi su:

- Biomarcatori dell'endotossinemia: proteina legante i lipopolisaccaridi (LBP), CD14 solubile e bioattività dei lipopolisaccaridi (LPS)
- Biomarcatori della permeabilità intestinale e dell'infiammazione: zonulina, proteina legante gli acidi grassi intestinali (I-FABP) e calprotectina (S100A8/A9)

Le analisi preliminari hanno fornito i primi spunti sulla distribuzione dei biomarcatori per sesso, età, body mass index (BMI) e tipo di malattia (OA, AR, SpA), nonché sulle differenze tra i gruppi di controllo e di malattia. Stanno emergendo trend iniziali e modelli di correlazione, sebbene una modellazione statistica più approfondita sia ancora in corso. Parallelamente, i partner stanno integrando i dati sul microbioma e sui biomarcatori provenienti da FINRISK ed EstBB per identificare le firme microbiche associate all'ES. A tal fine, il team ha sviluppato un nuovo metodo statistico basato sulla diffusione per lo screening dei metagenomi, producendo i primi risultati incoraggianti.

Inoltre, è in corso uno studio di associazione genomica (GWAS) basato sui dati EstBB per esplorare i fattori genetici correlati all'ES e alle malattie rare. Il consorzio sta ora definendo la strategia per la valutazione e l'interpretazione di questi risultati.

**Coorti mirate e studi *in vitro*:** Coorti mirate e studi *in vitro*: questo compito esamina il ruolo dell'ES e della permeabilità intestinale nell'AR, nella SpA e nelle condizioni infiammatorie correlate. Un risultato importante è stata la raccolta completa e l'analisi continua dei campioni clinici. Le analisi chiave includono: (i) analisi sierica di LPS, zonulina, calprotectina e occludina, (ii) analisi istologica dell'infiammazione e dell'espressione di occludina e claudina nelle biopsie intestinali e (iii) sequenziamento dell'RNA a singola cellula di cellule mononucleate del sangue periferico e cellule intestinali. Finora, i campioni sono stati misurati e l'analisi dei dati è in corso.

Parallelamente, questo compito esplora l'impatto dell'LPS derivato da diverse specie batteriche sull'epitelio intestinale per identificare le forme più patogene. Questa caratterizzazione *in vitro* dell'LPS è quasi completata e sono previste due pubblicazioni scientifiche che descrivono i risultati. Inoltre, è stato stabilito con successo un sistema gut-on-a-chip che è attualmente utilizzato per studiare come LPS, vescicole della membrana esterna e vescicole extracellulari influenzano la funzione della barriera intestinale.

**Studi meccanicistici e di proof-of-concept:** Studi meccanicistici e di proof-of-concept: gli esperimenti in corso indagano come i tipi di cellule articolari (condrociti, sinoviociti, osteoblasti, adipociti, macrofagi) rispondano alle varianti di LPS più patogene identificate nel lavoro precedente. I primi risultati mostrano una direzione promettente, ma sono necessari ulteriori esperimenti per trarre conclusioni significative. Inoltre, gli LPS selezionati sono stati analizzati anche per quanto riguarda il loro effetto sul metabolismo dei diversi tipi di cellule articolari, nonché la loro capacità di modulare la risposta infiammatoria.

Parallelamente, i modelli animali sviluppati vengono utilizzati per valutare gli effetti sistemici e locali degli LPS sulla progressione dell'OA. I dati sono stati raccolti e sono ora in fase di analisi.

**Studi di intervento:** Studi di intervento: ENDOTARGET sta conducendo due studi di intervento nell'ambito del suo approccio di ricerca traslazionale. Questi studi mirano a indagare come le strategie mirate possano influenzare il microbiota intestinale, l'integrità della barriera intestinale e lo stato di coscienza (SE) nel contesto delle malattie rare.

**Studio SpA-FMT:** il reclutamento per lo studio sul trapianto di microbiota fecale (FMT) nei pazienti con SpA è stato completato con successo. Lo studio si concentra sulla valutazione

dell'impatto del FMT sull'infiammazione intestinale e sistemica. I dati e il materiale biologico raccolti includono (i) attività di malattia, (ii) sintomi gastrointestinali, (iii) valutazione della qualità della vita, (iv) campioni di sangue per l'analisi dei marcatori infiammatori, (v) campioni fecali per l'analisi della calprotectina e del microbioma e (vi) biopsie dell'ileo e del colon per l'immunoistochimica, il sequenziamento dell'RNA e l'analisi del 16S rDNA. La pre-elaborazione e l'analisi dei dati sono in corso e i risultati sono previsti per la metà del 2026.

**Studio TASTY:** questo studio indaga se una dieta mediterranea arricchita con alimenti fermentati possa migliorare il microbiota intestinale, l'attività della malattia e la qualità della vita nei soggetti con AR. Il reclutamento è in corso e si concluderà entro la fine del 2025. La raccolta e l'analisi iniziale dei dati sono già in corso. I dati raccolti includono (i) campioni biologici: feci, saliva, sangue, urine, (ii) dati antropometrici e nutrizionali: altezza, peso, BMI, circonferenza vita, composizione corporea, aderenza alla dieta mediterranea e (iii) misurazioni cliniche: ecografia a 32 articolazioni, conteggio delle articolazioni dolenti e tumefatte, attività della malattia (punteggio DAS28-ESR), disabilità funzionale e valutazioni della qualità della vita.

Inoltre, sono in corso esperimenti in vitro per identificare farmaci e/o composti di origine alimentare che bloccano le risposte immunitarie innate indotte da LPS, con l'obiettivo di identificare nuove strategie preventive per l'artrite.

**Gestione dei dati, modellazione multiomica e intelligenza artificiale:** questo obiettivo è integrare i risultati dei diversi studi e utilizzarli per la modellazione della previsione delle malattie. Il consorzio si è concentrato sull'estrazione, la standardizzazione e l'armonizzazione dei dati, passaggi essenziali per garantire la coerenza e la comparabilità dei set di dati tra coorti e tipologie di studio. I prossimi passi si concentrano sull'analisi dell'integrazione dei dati multilivello, sullo sviluppo dello strumento di previsione delle malattie reumatiche e sullo sviluppo di punteggi di previsione del rischio.

### **Punti salienti di divulgazione e comunicazione:**

- I partner del GIMM hanno partecipato al 47° Congresso ESPEN tenutosi a settembre 2025 a Praga, Repubblica Ceca.
- HUS, TU Wien ed ETHZ hanno partecipato al 18° Congresso ICRS nell'ottobre 2025 a Boston, USA.
- Il partner del consorzio GIMM ha presentato il progetto ENDOTARGET al 40° Congresso APTAC a Lisbona, Portogallo, nell'ottobre 2025.
- Il GIMM ha partecipato al 24° Congresso di Nutrizione e Alimentazione a Lisbona, Portogallo.
- Il GIMM è stato invitato a tenere una relazione all'UM Global Symposium (05-07/11/2025) a Macao, Cina.
- I partner dell'HUS hanno partecipato allo Stay Health Cluster Symposium nel dicembre 2025 a Berlino, Germania.
- SERGAS/FIDIS ha partecipato alla conferenza online VII Congresso Lire nel novembre 2025.



## Prossimi eventi:

Segnatevi sul calendario il nostro prossimo webinar il 2 aprile 2026 (10:00-12:00 CEST):

"Modelling the Gut-Joint Axis: Organ-on-Chip Approaches for Chronic Inflammation" Il webinar prevede interventi di esperti:

1. TU Wien: Organ-on-a-chip developments within ENDOTARGET
2. Nathalie Sauvonnet (Institut Pasteur, Parigi): Tissue microenvironments & intestinal pathologies
3. Alan Li Zhong (Chinese University of Hong Kong): Microbe-gut-cartilage axis-on-a-chip

Sessioni virtuali interattive consentiranno ai partecipanti di parlare direttamente con i relatori. I dettagli per la registrazione saranno pubblicati all'inizio del 2026.

## Pubblicazioni scientifiche:

E. Franco-Trepap, et al. 2023. *Antioxidants*.  **$\beta$  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)

**Per maggiori informazioni:**

Team di coordinatori del progetto

Ospedale universitario di Helsinki (HUS), Helsinki, Finlandia

Coordinatore del progetto

Kari Eklund ([Kari.eklund@hus.fi](mailto:Kari.eklund@hus.fi))

Vice coordinatore di Progetto

Gonçalo Barreto ([Goncalo.barreto@helsinki.fi](mailto:Goncalo.barreto@helsinki.fi))

Responsabile di progetto

Ana Valkama ([Ana.valkama@hus.fi](mailto:Ana.valkama@hus.fi))

**Rimani aggiornato !**

 [www.endotargetproject.eu](http://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...)

