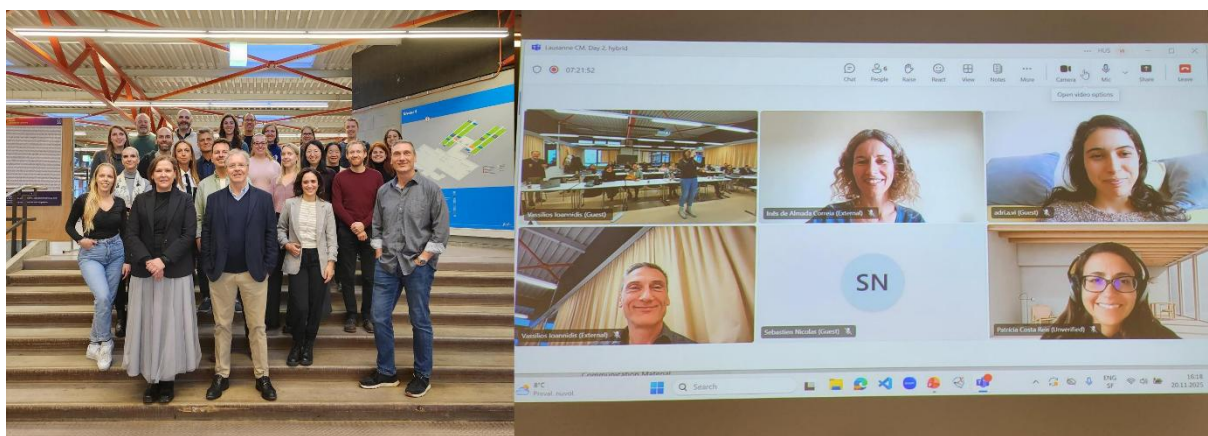


## Projeto ENDOTARGET da UE:

### A entrar no último ano

O projeto ENDOTARGET da UE, financiado pelas Ações de Investigação e Inovação do Horizonte Europa, está agora a entrar no seu último ano. Desde o seu lançamento, a 1 de janeiro de 2023, esta iniciativa de quatro anos tem um objectivo ambicioso: melhorar a vida das pessoas afectadas por doenças reumáticas (DR). Através de nove pacotes de trabalho interligados, o consórcio investiga como a microbiota intestinal, a permeabilidade intestinal e a endotoxemia sistémica (ES) influenciam o início e a progressão de doenças reumáticas como a osteoartrite (OA), a artrite reumatoide (AR) e a espondiloartrite (SpA).

Para refletir sobre os progressos alcançados nos últimos seis meses, o consórcio reuniu-se virtualmente no dia 17 de novembro para atualizações sobre os pacotes de trabalho não científicos, incluindo “Ética, Regulamentação e RGPD”, “Divulgação, Exploração e Comunicação” e “Gestão do Projeto”. Um encontro híbrido decorreu nos dias 20 e 21 de novembro em Lausanne, na Suíça, organizado pelo SIB – Instituto Suíço de Bioinformática. Em conjunto, estes encontros proporcionaram um espaço valioso para a troca de conhecimentos, a avaliação dos progressos e a discussão dos desafios em todos os pacotes de trabalho.



### Atualizações de investigação em todoo ENDOTARGET

**Análise de Coorte Populacional:** O consórcio está a realizar estudos de coorte em larga escala para descobrir biomarcadores e fatores de risco relacionados com o estilo de vida em cinco das doze coortes do projeto. A avaliação dos biomarcadores para as coortes HBS, FINRISK e EstBB já foi concluída, com foco em:

- Biomarcadores de endotoxémia: proteína de ligação a lipopolissacarídeos (LBP), CD14 solúvel e bioatividade dos lipopolissacarídeo (LPS)
- Biomarcadores de permeabilidade intestinal e inflamação: zonulina, proteína de ligação aos ácidos gordos intestinais (I-FABP) e calprotectina (S100A8/A9).

As análises preliminares forneceram as primeiras informações sobre a distribuição dos biomarcadores por sexo, idade, índice de massa corporal (IMC) e tipo de doença (OA, AR, SpA), bem como as diferenças entre os grupos de controlo e de doença. As tendências iniciais e os padrões de correlação estão a surgir, embora a análise estatística em mais detalhe ainda esteja em curso.

Em paralelo, os parceiros estão a integrar dados de microbioma e biomarcadores do FINRISK e do EstBB para identificar assinaturas microbianas associadas à SE. A equipa desenvolveu um novo método estatístico baseado na difusão para rastrear metagenomas, obtendo os primeiros resultados preliminares, mas encorajadores.

Além disso, está também em curso um *Genome-Wide Association Study* (GWAS) baseado em dados do EstBB para explorar fatores genéticos ligados à SE e às RDs. O consórcio está agora a definir a estratégia para avaliar e interpretar estes resultados.

**Cohortes focadas e estudos *in vitro*:** Esta tarefa examina o papel do SE e da permeabilidade intestinal na AR, SpA e condições inflamatórias relacionadas. A recolha abrangente e a análise contínua de amostras clínicas, foram grandes conquistas. As principais análises incluem: (i) análise sérica de LPS, zonulina, calprotectina e ocludina, (ii) análise histológica da inflamação e expressão de ocludina e claudinas em biópsias intestinais e (iii) sequenciação de RNA *single cell* de células mononucleares do sangue periférico e células intestinais. Até à data, as amostras foram processadas e a análise dos dados está em curso.

Paralelamente, esta tarefa explora o impacto do LPS derivado de diferentes espécies bacterianas no epitélio intestinal para identificar as formas mais patogénicas. Esta caracterização *in vitro* do LPS está quase concluída e estão planeadas duas publicações científicas que descrevem estes resultados. Além disso, um sistema *gut-on-a-chip* foi estabelecido com sucesso e está atualmente a ser utilizado para estudar como o LPS, as vesículas da membrana externa e as vesículas extracelulares afetam a função da barreira intestinal.

**Estudos Mecanísticos e de Prova de Conceito:** As experiências atuais investigam como os tipos de células articulares (condrócitos, sinoviócitos, osteoblastos, adipócitos, macrófagos) respondem às variantes de LPS mais patogénicas identificadas no trabalho anterior. Os primeiros resultados mostram uma direção promissora, mas são necessárias mais experiências para tirar conclusões significativas. Além disso, os LPS selecionados foram também analisados quanto ao seu efeito no metabolismo dos diferentes tipos de células articulares, bem como quanto à sua capacidade de modular a resposta inflamatória.

Paralelamente são utilizados modelos animais desenvolvidos para avaliar os efeitos sistémicos e locais do LPS na progressão da OA. Os dados foram recolhidos e estão a ser analisados.

**Estudos de Intervenção:** O ENDOTARGET está a realizar dois estudos de intervenção como parte da sua abordagem de investigação translacional. Estes estudos visam investigar

como as estratégias direcionadas podem afetar a microbiota intestinal, a integridade da barreira intestinal e a autoeficácia no contexto das doenças reumáticas.

**Ensaio Clínico SpA-TMF:** O recrutamento para o estudo de Transplante de Microbiota Fecal (TMF) em doentes com espondiloartrite (SpA) foi concluído com sucesso. O estudo centra-se na avaliação do impacto do TMF na inflamação intestinal e sistémica. Os dados e o material biológico recolhidos incluem (i) atividade da doença, (ii) sintomas gastrointestinais, (iii) avaliação da qualidade de vida, (iv) amostras de sangue para análise de marcadores inflamatórios, (v) amostras fecais para análise de calprotectina e microbioma e (vi) biópsias de íleo e cólon para imunohistoquímica, sequenciação de RNA e análise de 16S rDNA. O pré-processamento e a análise dos dados estão em curso, prevendo-se que os resultados estejam disponíveis em 2026.

**Estudo TASTY:** Este estudo investiga se uma dieta mediterrânica enriquecida com alimentos fermentados pode melhorar a microbiota intestinal, a atividade da doença e a qualidade de vida em indivíduos com AR. O processo de recrutamento está em curso e estará concluído até ao final de 2025. A recolha e análise iniciais de dados já estão em curso. Os dados recolhidos incluem (i) amostras biológicas: fezes, saliva, sangue, urina, (ii) dados antropométricos e nutricionais: altura, peso, IMC, perímetro da cintura, composição corporal, adesão à dieta mediterrânica e (iii) medidas clínicas: ecografia das 32 articulações, contagem de articulações dolorosas e tumefactas, atividade da doença (Score DAS28-VS), capacidade funcional e parâmetros de qualidade de vida.

Além disso, estão em curso experiências *in vitro* para identificar medicamentos e/ou compostos derivados de alimentos que bloqueiam as respostas imunitárias inatas desencadeadas pelo LPS, com o objetivo de identificar novas estratégias preventivas para a artrite.

**Gestão de dados, modelação multiómica e IA:** Esta tarefa tem como objetivo integrar os resultados dos diferentes estudos e utilizá-los para o desenvolvimento de modelos de previsão de uma determinada doença. O consórcio concentrou-se na extração, padronização e harmonização de dados, passos essenciais para garantir a consistência e a comparabilidade dos conjuntos de dados entre coortes e tipos de estudo. Os próximos passos focam-se na integração de dados em múltiplos níveis, no desenvolvimento da Ferramenta de Previsão de Doenças Reumáticas e no desenvolvimento de scores de previsão de risco.

### **Destaques de Divulgação e Comunicação:**

- Os parceiros do GIMM participaram no 47º Congresso da ESPEN, realizado em setembro de 2025 em Praga, República Checa.
- A HUS, a TU Wien e a ETHZ participaram no 18º Congresso do ICRS, em outubro de 2025, em Boston, EUA.
- O parceiro do consórcio, GIMM, apresentou o projeto ENDOTARGET no 40º Congresso da APTAC em Lisboa, Portugal, em outubro de 2025.
- O GIMM participou no 24º Congresso de Nutrição e Alimentação em Lisboa, Portugal.



- O GIMM foi convidado a apresentar uma palestra no Simpósio Global da UM (05 a 07 de novembro de 2025) em Macau, China.
- Os parceiros da HUS participaram no Simpósio Stay Health Cluster em dezembro de 2025, em Berlim, Alemanha.
- A SERGAS/FIDIS participou na conferência online VII Congresso Lire em novembro de 2025.

## Próximos eventos:

Guarde a data do nosso próximo webinar na sua agenda: dia 2 de abril de 2026 (10h00–12h00 CEST):

*“Modelling the Gut–Joint Axis: Organ-on-Chip Approaches for Chronic Inflammation”*

O webinar contará com palestras de especialistas:

1. TU Wien: *“Organ-on-a-chip developments within ENDOTARGET”*
1. Nathalie Sauvonnnet (Institut Pasteur, Paris): *“Tissue microenvironments & intestinal pathologies”*
2. Alan Li Zhong (Universidade Chinesa de Hong Kong): *“Microbe–gut–cartilage axis-on-a-chip”*

As sessões virtuais interativas permitirão a intervenção dos participantes. Os detalhes para a inscrição serão divulgados no início de 2026.

## Publicações científicas:

E. Franco-Trepas, 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)

## Para mais informações:

### Equipa coordenadora do projeto

Hospital Universitário de Helsínquia (HUS), Helsínquia, Finlândia

Coordenador do projeto

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

Coordenador adjunto do projeto

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

Gestor de projecto

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

### Stay updated!

 [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...)

