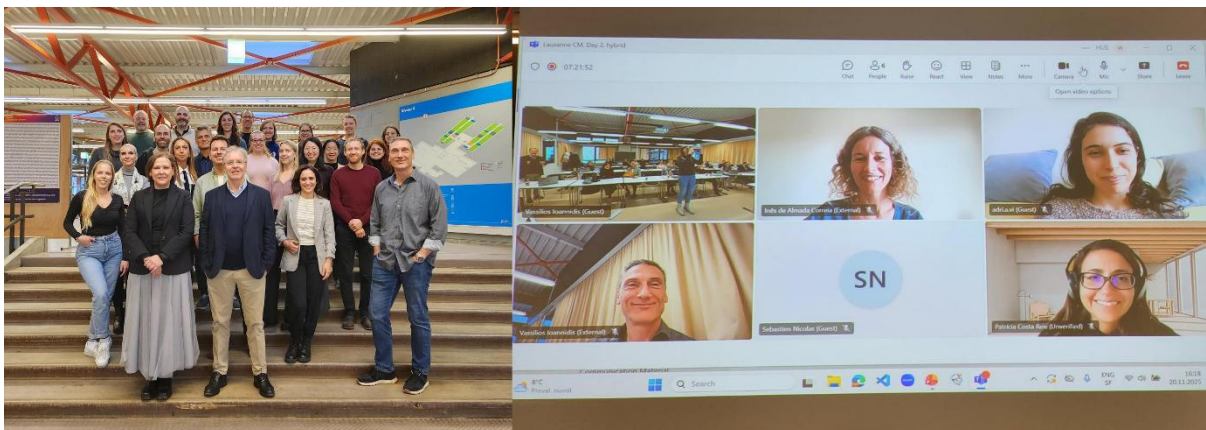


ENDOTARGET EL-i projekt:

Viimase aasta algus

Euroopa teadus- ja innovatsioonimeetmete raames rahastatav projekt ENDOTARGET on jõudnud oma viimasesse aastasse. Alates käivitamisest 1. jaanuaril 2023 on nelja-aastane algatus püüdnud saavutada ambitsioonikat eesmärki: parandada reumaatiliste haiguste (RD) all kannatavate inimeste elu. Üheksa tihedalt seotud töopaketi kaudu uurib konsortsium, kuidas soolestiku mikrobiota, soole läbilaskvus ja süsteemne endotokseemia (SE) mõjutavad selliste reumaatiliste haiguste nagu osteoartriit (OA), reumatoidartriit (RA) ja spondüloartriit (SpA) teket ja progresseerumist.

Selleks, et teha kokkuvõtte viimase kuue kuu jooksul saavutatud edusammudest, kogunes konsortsium 17. novembril virtuaalselt, et saada ülevaade mitteteaduslikest töopakettidest, sealhulgas „Eetika, regulatsioonid ja GDPR“, „Levitamine, kasutamine ja kommunikatsioon“ ning „Projektijuhtimine“. Hübriidkohtumine toimus 20.–21. novembrini Lausanne'is Šveitsis, mida korraldas SIB – Šveitsi Bioinformaatika Instituut. Need kohtumised pakkusid väärtuslikku võimalust teadmiste vahetamiseks, edusammude hindamiseks ja väljakutsete lahendamiseks kõigis töopakettides.



ENDOTARGETi teadusuuringute ülevaated

Populatsiooni kohordianalüüs: konsortsium viib läbi ulatuslikke kohordiuuringuid, et tuvastada biomarkerid ja elustiiliga seotud riskifaktorid viies projekti kaheteistkümnest kohordist. Biomarkerite hindamine HBS, FINRISKi ja EstBB kohortides on nüüd lõpule viidud ning keskendub järgmisele:

- Endotokseemia biomarkerid: lipopolüsahhariidi siduv valk (LBP), lahustuv CD14 ja lipopolüsahhariidi (LPS) bioaktiivsus
- Soole läbilaskvuse ja põletiku biomarkerid: zonuliin, soolestiku rasvhappeid siduv valk (I-FABP) ja kalprotektiin (S100A8/A9)

Esiälgsed analüüsid on andnud esimese ülevaate biomarkerite jaotusest soo, vanuse, kehamassiindeks (KMI) ja haigustüübi (OA, RA, SpA) järgi, samuti erinevustest kontroll- ja haigusrühmade vahel. Esmased trendid ja korrelatsioonimustrid on tekkimas, kuigi sügavam statistiline modelleerimine on veel pooleli.

Paralleelselt integreerivad partnerid FINRISK-i ja EstBB mikrobioomi ja biomarkerite andmeid, et tuvastada SE-ga seotud mikroobseid signatuure. Selle võimaldamiseks töötas meeskond välja uudse difusioonipõhise statistilise meetodi metagenoomide skriinimiseks, mis andis esimesed julgustavad tulemused.

Lisaks on käimas ka EstBB andmetel põhinev genoomiulene assotsiatsiooniuuring (GWAS), et uurida SE ja RD-dega seotud geneetilisi tegureid. Konsortsium määratleb nüüd nende tulemuste hindamise ja tõlgendamise strateegiat.

Fokuseeritud kohordid ja in vitro uuringud: Selle tegevuse raames uuritakse SE ja soole läbilaskvuse rolli RA, SpA ja nendega seotud põletikuliste seisundite korral. Suurim saavutus on kliiniliste proovide põhjalik kogumine ja pidev analüüs. Peamised analüüsid hõlmavad järgmist: (i) LPS-i, zonuliini, kalprotektiini ja oklüdiini seerumianalüüs, (ii) põletiku ja oklüdiini ja klaudiini ekspressiooni histoloogiline analüüs soolebiopsiates ning (iii) perifeerse vere mononukleaarsete rakkude ja soolerakkude üksikrakulise RNA sekveneerimine. Praeguseks on proovid mõõdetud ja andmete analüüs on käimas.

Paralleelselt uuritakse selle tegevuse raames erinevatest bakteriliikidest pärineva LPS-i mõju sooleepiteelile, et tuvastada kõige patogeensemata vormid. See *in vitro* LPS-i iseloomustus on peaaegu lõpule viidud ja plaanis on avaldada kaks teaduspublikatsiooni, mis kirjeldavad tulemusi. Lisaks on edukalt loodud gut-on-a-chip süsteem, mida praegu kasutatakse LPS-i, välismembraani vesiikulite ja rakuväliste vesiikulite mõju uurimiseks soole barjäärifunktsioonile.

Mehhanistlikud ja kontseptsiooni tõestuse uuringud: Käimasolevad katsed uurivad, kuidas liigeserakkude tüübid (kondrotsüüdid, sünoviotsüüdid, osteoblastid, adipotsüüdid, makrofaagid) reageerivad eelmises töös tuvastatud kõige patogeensematele LPS-i variantidele. Esimesed tulemused näitavad paljulubavat suunda, kuid sisukate järelduste tegemiseks on vaja täiendavaid katseid. Lisaks analüüsiti valitud LPS-e ka nende mõju osas erinevat tüüpi liigesrakkude ainevahetusele ja nende võimele moduleerida põletikulist vastust.

Paralleelselt sellega kasutatakse väljatöötatud loommudeleid, et hinnata LPS-i süsteemseid ja lokaalseid mõjusid OA progresseerumisele. Andmed on kogutud ja on praegu analüüsimisel.

Sekkumisuuringud: ENDOTARGET viib oma translatsioonilise teadusuuringute lähenemisviisi osana läbi kaks sekkumisuuringut. Nende eesmärk on uurida, kuidas sihipärased strateegiad võivad mõjutada soolestiku mikrobiootat, soolebarjääri terviklikkust ja SE-d reumaatiliste haiguste kontekstis.

SpA-FMT uuring: SpA-patsientidel läbiviidava fekaalse mikrobioomi siirdamise (FMT) uuringu osalejate värbamine on edukalt lõpule viidud. Uuring keskendub FMT mõju hindamisele soole- ja süsteemsele põletikule. Kogutud andmed ja bioloogiline materjal hõlmavad (i)

haiguse aktiivsust, (ii) seedetrakti sümptomeid, (iii) elukvaliteedi hindamist, (iv) vereproove põletiku markerite analüüsiks, (v) fekaaliproove kalprotektiini ja mikrobioomi analüüsiks ning (vi) ileumi ja käärsoole biopsiaid immunohistokeemiaks, RNA sekveneerimiseks ja 16S rDNA analüüsiks. Andmete eeltötlus ja analüüs on käimas ning tulemusi oodatakse 2026. aasta keskpaigaks.

TASTY uuring: eesmärk on uurida, kas kääritatud toitudega rikastatud Vahemere dieet võib parandada soole mikrobiootat, haiguse aktiivsust ja elukvaliteeti RA-ga inimestel. Värbamine on aktiivselt käimas ja lõpeb 2025. aasta lõpuks. Esialgne andmete kogumine ja analüüs on juba käimas. Kogutud andmed hõlmavad (i) bioloogilisi proove: väljaheited, sülg, veri, uriin, (ii) antropomeetrilisi ja toitumisalaseid andmeid: pikkus, kaal, KMI, vööümbermõõt, kehakoostis, Vahemere dieedi järgimine ja (iii) kliinilised mõõtmised: 32 liigese ultraheli, valulike ja paistes liigeste arv, haiguse aktiivsus (DAS28-ESR skoor), funktsionaalne puue ja elukvaliteedi hindamine.

Lisaks on käimas in vitro katsed ravimite ja/või toidust saadud ühendite tuvastamiseks, mis blokeerivad LPS-i poolt esile kutsutud kaasasündinud immuunvastuseid, eesmärgiga leida uusi artriidi ennetamise strateegiaid.

Andmehaldus, multiomiline modelleerimine ja tehisintellekt: selle ülesande eesmärk on integreerida erinevate uuringute tulemused ja kasutada neid haiguste ennustamise modelleerimiseks. Konsortsium on keskendunud andmete ekstraheerimisele, standardiseerimisele ja ühtlustamisele, mis on olulised sammud andmekogumite järjepidevuse ja võrreldavuse tagamiseks eri kohortide ja uuringutüüpide vahel. Järgmised sammud keskenduvad mitmetasandilisele andmete integreerimise analüüsile, reumaatiliste haiguste ennustamise tööriista väljatöötamisele ja riski ennustamise skooride väljatöötamisele.

Levitamise ja kommunikatsiooni olulisemad sündmused:

- GIMM-i partnerid osalesid 47. ESPEN-i kongressil, mis toimus 2025. aasta septembris Prahas, Tšehhi Vabariigis.
- HUS, TU Wien ja ETHZ osalesid 18. ICRS-i kongressil 2025. aasta oktoobris Bostonis, USA-s.
- Konsortsiumi partner GIMM esitles ENDOTARGET projekti 40. APTAC-i kongressil Lissabonis, Portugalis, 2025. aasta oktoobris.
- GIMM osales 24. toitumis- ja alimentaažikongressil Lissabonis, Portugalis.
- GIMM kutsuti esinema UM-i globaalsel sümpoosionil (05.–07.11.25) Macaos, Hiinas.
- HUS-i partnerid osalesid Stay Health Cluster sümpoosionil 2025. aasta detsembris Berliinis, Saksamaal.
- SERGAS/FIDIS osales 2025. aasta novembris veebikonverentsil VII Congreso Lire.

Eelseisvad sündmused:

Pange oma kalendrisse kirja meie järgmine veebiseminar, mis toimub 2. aprillil 2026 (kell 10.00–12.00 CEST):

„Modelling the Gut–Joint Axis: Organ–on–Chip Approaches for Chronic Inflammation“
Veebiseminaril esinevad ettekannetega järgmised eksperdid:

1. TU Wien: Organ-on-a-chip developments within ENDOTARGET
2. Nathalie Sauvonnnet (Pasteuri Instituut, Pariis): Tissue microenvironments & intestinal pathologies
3. Alan Li Zhong (Hongkongi Hiina Ülikool): Microbe–gut–cartilage axis-on-a-chip

Interaktiivsed virtuaalsed aruteluseansid võimaldavad osalejatel esinejatega otse vestelda. Registreerimisandmed avaldatakse 2026. aasta alguses.

Teaduspublikatsioonid:

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)

Lisateave:

Projekti koordinaatori meeskond

Helsingi Ülikooli Kliinikum (HUS), Helsingi, Soome

Projekti koordinaator

Kari Eklund (Kari.eklund@hus.fi)

Projekti koordinaatori asetäitja

Gonçalo Barreto (Goncalo.barreto@helsinki.fi)

Projektijuht

Ana Valkama (Ana.valkama@hus.fi)

Ole kursis!

 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...)