

ENDOTARGET EU -projekti:

Uusia näkemyksiä suolisto-nivelakselista

Horisontti Eurooppa -ohjelman rahoittamassa ENDOTARGET EU -projektissa tutkimme, miten suoliston mikrobiota, suoliston läpäisevyys ja systeeminen endotoksemia vaikuttavat reumasairauksiin, kuten nivelrikkoon (OA), nivelreumaan (RA) ja spondylartriittiin (SpA). Projekti käynnistyi tammikuussa 2023. Sen jälkeen olemme pyrkineet saamaan tutkimuskysymyksiimme vastauksia yhdistämällä väestötutkimuksia, kliinistä tutkimusta, in vitro soluviljely -kokeita ja tekoälypohjaista mallinnusta. Tavoitteena on syventää ymmärrystä reumasairauksia ylläpitävän kroonisen tulehduksen mekanismeista ja tunnistaa uusia ehkäisy- ja hoitostrategioita.

Viimeaikaista edistystä tarkasteltiin virtuaalisesti etäkokouksessa 4. toukokuuta, jolloin konsortio keskusteli projektin johtamisesta, etiikasta ja tiedonlevitystoiminnasta. Tämän jälkeen Wienissä, Itävallassa, järjestettiin hybridikokous 7.-8. toukokuuta. Hankkeen isännöi kumppani TUW – Wienin teknillinen yliopisto. Yhdessä nämä kokoukset tarjosivat arvokkaan tilaisuuden tiedonvaihtoon, edistyksen arviointiin ja haasteiden ratkaisemiseen kaikissa työpaketeissa.



Tutkimuksen kohokohtia

Populaatiokohorttianalyysi: Merkittävää edistystä on saavutettu useiden populaatiokohorttien biomarkkereiden analyyseissa. Markkerit on valittu niin, että ne kuvaavat tulehdusta, metabolista endotoksemiaa ja suoliston läpäisevyyttä. Kerättyjä aineistoja käytettiin suoliston mikrobiston ja reumasairauksien, erityisesti nivelrikon, välisten yhteyksien tutkimiseen. Alustavissa mikrobiomianalyyseissä ei paljastunut tilastollisesti merkitseviä nivelrikkoon liittyviä taksonomisia piirteitä, jonka vuoksi konsortion jäsen SIB kehitti uuden SGNDDB-diffuusioon perustuvan laskennallisen menetelmän, joka mahdollistaa hienovaraisten mikrobiomin toiminnallisten muutosten havaitsemisen.

Tulokset osoittivat:

- mikrobiomin olevan vahvasti yhteydessä painoindeksiin
- proteiiniryhmiä, jotka ovat yhteydessä nivelrikkoon ja painoindeksiin FINRISK-, EstBB- ja TwinsUK-kohorteissa

📎 Yksityiskohtainen raportti näistä löydöksistä löytyy julkisesta tuotoksestamme [D1.3](#).

Kohdennetut proteomiikkatutkimukset OA-, RA- ja SpA-potilaiden seerumi- ja nivelnesteinäytteille (näytteet ovat alakohortteja kliinisistä tutkimuksista ja väestökohorteista) on käynnistetty samanaikaisesti biomarkerianalyysien kanssa. Proteomiikkatutkimukset aloitettiin vankan yleiseurooppalaisen proteomiikkastrategian määrittelyllä sekä eettisjuridisilla, logistisilla ja teknisillä toimilla, jotka mahdollistavat suunniteltujen näytesarjojen analysoinnin.

Lisäksi suurten EstBB, FinnGen ja UK Biobank aineistojen genomilaajuisissa assosiaatiotutkimuksissa on tunnistettu useita OA:lle altistavia genomisia riskilokuksia, joiden joukosta on löytynyt aiemmin tuntemattomia mahdollisia uusia yhteyksiä. Analyysien tulokset tullaan lähitulevaisuudessa julkaisemaan tieteellisissä julkaisusarjoissa.

Kohdennetut kohortit ja in vitro -tutkimukset: Transkriptomi- ja metagenomianalyysit RA ja SpA sekä terveiden verrokkien ohutsuolinäytteistä on saatu valmiiksi. Tulosten analysointi auttaa ymmärtämään sairauteen liittyviä muutoksia geenien kudostason ilmentymisessä ja mikrobiston koostumuksessa.

Syventävissä tutkimuksissa selvitettiin eri bakteerilajeista peräisin olevien bakteeriyhdisteiden, kuten lipopolysakkaridien (LPS) ja bakteerien ulkokalvolta kuroutuvien vesikkelien tulehduksellisia vaikutuksia. Tutkimuksiin valittiin aiempien tieteellisen löydösten perusteella reumasairauksiin liittyviä bakteerilajeja, ja niiden kykyä indusoida tulehdusta arvioitiin soluviljelyolosuhteissa. Samanaikaisesti testattiin kommensaalisten Bacteroidales-peräisten LPS:ien suojaavia vaikutuksia yhdessä immunologisesti aktiivisten reumasairauksien taudinkulkuun liitettyjen LPS:ien kanssa. Tulokset viittaavat siihen, että tulehdusta edistävän Gammaproteobacteria-peräisen LPS:n ja tolerogeenisen Bacteroidales-peräisen LPS:n välinen tasapaino voi vaikuttaa epiteelin homeostaasiin ja systeemiseen tulehdukseen.

📎 Yksityiskohtainen raportti näistä löydöksistä löytyy julkisesta tuotoksestamme [D2.2](#)

Toinen merkittävä saavutus oli mikrofluidisen gut-on-a-chip -alustan käyttöönotto, joka mahdollisti tutkimukset LPS:n, bakteerien ulkokalvovesikkelien ja solunulkoisten vesikkelien vaikutuksista suoliston epiteeliesteen eheyteen ja immuunivasteisiin. Suoliston epiteeliesteen toimintaa arvioitiin bioimpedanssimittauksilla, fluoresenssipohjaisilla permeabiliteettimäärityksillä ja sytokiininimittauksilla. Kokeet osoittivat, että vaikka nämä molekyylit eivät vaikuttaneet suoraan epiteeliesteen läpäisevyyteen, ne indusivat voimakkaasti tulehduksellisten sytokiinien eritystä, mikä korostaa niiden roolia immuuniaktivaatiossa, mutta osoittaa etteivät ne todennäköisesti vaikuta merkittävästi epiteelisolujen muodostamaan fyysiseen esteeseen.

📎 Yksityiskohtainen raportti näistä löydöksistä löytyy julkisesta tuotoksestamme [D2.5](#)

Mekanistiset ja konseptin todistamiseen tähtäävät tutkimukset: Tutkimusten aikana ENDOTARGET-konsortio teki useita keskeisiä havaintoja:

Konsortio osoitti, että fibronektiinillä on aiemmin tuntematon suojaava rooli nivelrikossa, jossa se vähentää LPS:n aiheuttamaa niveltulehdusta.

🔗 Yksityiskohtainen raportti tästä löydöksestä löytyy [julkaisustamme](#)

LPS:n, TLR4-reseptorien ja mahdollisten uudelleenkäyttöön soveltuvien lääkkeiden, kuten amitriptyliinin ja naloksonin, välisiä vuorovaikutuksia tunnistettiin molekulaarisissa telakointitutkimuksissa, mikä tukee tulevia terapeutisia testejä.

🔗 Yksityiskohtainen raportti tästä löydöksestä löytyy julkisesta tuotoksestamme [D3.1](#)

LPS:n roolin tutkimiseksi sekä systeemisten ja paikallisten LPS:n vaikutusten arvioimiseksi kehitettiin prekliiniset eläinmallit, joilla tutkitaan nivelrikon etenemistä. Tutkimuksissa paljastui, että systeeminen LPS aiheutti lievää rustomatriisin hajoamista ja rustovaurioita. Muutokset olivat vakavampia naarailla. Sitä vastoin nivelen sisäinen LPS aiheutti suurempaa rustomatriisin hajoamista, mutta vähemmän rustovaurioita sukupuolesta riippumatta.

🔗 Yksityiskohtainen raportti näistä havainnoista löytyy julkisesta tuotoksestamme [D3.4](#)

Interventiotutkimukset: Hankkeeseen sisältyy kaksi translationaalista interventiotutkimusta. Näiden tutkimusten tavoitteena on selvittää, miten kohdennetut strategiat vaikuttavat suoliston mikrobiotaan, suoliston limakalvoesteen eheyteen, suoliston terveyteen ja systeemiseen endotoksemiaan reumasairauksissa.

SpA-FMT-tutkimus: SpA potilaiden rekrytointi lumekontrolloituun, satunnaistettuun ja sokkoutettuun ulosteen mikrobiota siirtotutkimukseen sekä osallistujien yhden vuoden seuranta-ajat saatiin päätökseen kaikkien potilaiden osalta joulukuussa 2025. Potilaiden kliinisiä tietoja analysoidaan parhaillaan, ja kliiniset muuttujat korreloidaan mikrobiomidatan kanssa niiden välisten yhteyksien tunnistamiseksi.

TASTY-tutkimus: Tässä tutkimuksessa selvitetään, voiko fermentoiduilla elintarvikkeilla rikastettu Välimeren ruokavalio parantaa suoliston mikrobiota koostumusta, vähentää taudin aktiivisuutta ja nostaa elämänlaatua nivelreumapotilailla. Tässäkin tutkimuksessa potilaiden rekrytointi ja arviointi on saatu päätökseen. Nyt tehtävässä keskitytään suoliston mikrobiota ja permeabiliteetin analysointiin sekä eri tietojoukkojen integrointiin. Tavoitteena on saavuttaa kattava käsitys suoliston homeostaasin ja nivelreuman patofysiologian välisestä vuorovaikutuksesta.

Tiedonhallinta, multiomiikkamallinnus ja tekoäly: Tässä tehtävässä keskitytään tiedonhallintaan, multimodaaliseen datan integrointiin ja tekoälymallinnukseen. Laadunvalvonta FinnRisk- ja EstBB-kohorteissa on saatu päätökseen, ja analyysit voidaan aloittaa nyt molemmissa aineistoissa. Myös alustava sanasto standardoiduista FINRISK-kliinisistä muuttujista on valmis. Sanaston avulla uudet kohortit voidaan yhdenmukaistaa olemassa olevien kohorttien kanssa, joka taas mahdollistaa niiden lisäämisen aineistoon sitä

mukaa kun niitä on saatavilla. Tällä hetkellä hankkeessa keskitytään tekoälypohjaiseen mallintamiseen, polygeenisten riskipisteiden kehittämiseen sekä verkkopohjaisen palautealustan ja reumasairauksien ennustustyökalun käyttöönottoon.

Tutkimustiedon levittämisen ja viestinnän kohokohdat:

- GIMM:n kumppanit osallistuivat ensimmäiseen CAML:n ja GIMM:n tohtorikokoukseen 2026, joka pidettiin tammikuussa 2026 Lissabonissa, Portugalissa.
- HUS osallistui NETWOARK COST action kokoukseen maaliskuussa 2026 Brysselissä, Belgiassa.
- GIMM osallistui kolmanteen mikrobiomi PT huippukokoukseen huhtikuussa 2026 Lissabonissa, Portugalissa.
- Konsortiokumppani HUS esitteli ENDOTARGET-projektin TERMIS 2026 -konferenssissa Palma de Mallorcalla, Espanjassa, huhtikuussa 2026.
- Konsortio toteutti kolmannen webinaarinsa verkossa 2. huhtikuuta.
- SERGAS/FIDIS:n kumppanit pitivät posteriesityksen 53. ECTS-kongressissa (24.–27. huhtikuuta) Gironassa, Espanjassa.
- HUS tapasi Suomen nivelrikkotutkimusseuran toukokuussa 2026.

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)

A. Pazos-Pérez, et al. 2026. Applied Surface Science Advances. Regulation of inflammation and osteogenic–adipogenic balance on titanium surfaces: a systematic evaluation of LIPSS. [doi: 10.1016/j.apsadv.2026.100962](https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2026.100962)

K. Bevc, et al. 2026. iScience. Enrichment of HLA-DR+ neutrophils in osteoarthritic infrapatellar fat pad. [doi: 10.1016/j.isci.2026.115214](https://doi.org/10.1016/j.isci.2026.115214)

M. Crugeiras-Sampedro, et al. 2026. International Journal of Molecular Science. Baclofen Promotes Osteochondrogenic Commitment of Mesenchymal Stem Cells: Implications for Heterotopic Ossification Risk. [doi: 10.3390/ijms27062783](https://doi.org/10.3390/ijms27062783)

K. Nurmi, et al. 2026. Cellular and Molecular Life Science. Lipopolysaccharides Drive Proinflammatory Extracellular Vesicle Secretion in Coronary Artery Endothelial Cells via Noncanonical Inflammasome Activation. [doi: 10.1007/s00018-025-06006-y](https://doi.org/10.1007/s00018-025-06006-y)

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/UCv3v3v3v3v3v3v3v3v3v3v3)