

ENDOTARGET EU Projekt: Neue Erkenntnisse zur Darm-Gelenk-Achse

Das EU-Projekt ENDOTARGET, das im Rahmen von „Horizon Europe“ gefördert wird, untersucht, wie die Darmmikrobiota, die Darmpermeabilität und die systemische Endotoxämie zu rheumatischen Erkrankungen (RE) wie Arthrose (OA), rheumatoider Arthritis (RA) und Spondylarthritis (SpA) beitragen. Seit dem Projektstart im Januar 2023 kombiniert das Konsortium Bevölkerungsstudien, klinische Forschung, In-vitro-Experimente und KI-gestützte Modellierungen, um chronische Entzündungen besser zu verstehen sowie neue Präventions- und Behandlungsstrategien zu identifizieren.

Um die jüngsten Fortschritte zu diskutieren, traf sich das Konsortium am 4. Mai virtuell, um sich über den aktuellen Stand in den Bereichen Projektmanagement, Ethik und Kommunikationsaktivitäten auszutauschen. Vom 7. bis 8. Mai folgte ein hybrides Treffen in Wien (Österreich), das vom Partner TUW, Technische Universität Wien, ausgerichtet wurde. Diese Treffen boten einen wertvollen Rahmen, um Wissen auszutauschen, erzielte Fortschritte zu bewerten und Herausforderungen in allen Arbeitspaketen anzugehen.



Forschungs Highlights

Analyse von Bevölkerungskohorten: Es wurden bedeutende Fortschritte bei der Analyse von Biomarkern in mehreren Bevölkerungskohorten erzielt, die mit niedriggradigen Entzündungen, metabolischer Endotoxämie und intestinaler Permeabilität in Verbindung stehen. Die daraus resultierenden Datensätze wurden genutzt, um Zusammenhänge zwischen der Darmmikrobiota und dem Risiko für REs, v.A. OA, zu untersuchen. Erste Mikrobiomanalysen lieferten keine statistisch signifikanten taxonomischen Signaturen für OA. Daher entwickelte unser Partner SIB ein neuartiges, diffusionsbasiertes rechnergestütztes Framework (SGNDB), das die Detektion subtiler funktioneller Verschiebungen im Mikrobiom ermöglicht.

Ergebnisse zeigten:

- keine wesentlichen taxonomischen Unterschiede zwischen OA-Patienten und Kontrollpersonen

- starke Zusammenhänge des Mikrobioms mit dem BMI
- Proteingruppen, die in den Kohorten FINRISK, EstBB und TwinsUK mit OA und dem BMI assoziiert sind

📎 Ein detaillierter Einblick in diese Ergebnisse ist in unserem öffentlichen Bericht [D1.3](#) zu finden.

Parallel dazu wurden nun gezielte proteomische Studien unter Verwendung von Serum- und Synovialflüssigkeitsproben von Patienten mit OA, RA und SpA (im Rahmen klinischer Studien und Bevölkerungskohorten) aufgenommen. Die allerersten Aktivitäten konzentrierten sich auf die Definition einer robusten paneuropäischen Proteomik-Strategie sowie auf die Einleitung der ethisch-rechtlichen, logistischen und technischen Vorbereitungen, die für die Analyse der geplanten Probensätze erforderlich sind.

Darüber hinaus identifizierten genomweite Assoziationsstudien auf der Grundlage von Daten aus EstBB, FinnGen und der UK Biobank mehrere genomische Risikoloci, die mit RA assoziiert sind – darunter auch potenziell neuartige Zusammenhänge. Die Ergebnisse sollen voraussichtlich in Kürze in wissenschaftlichen Fachartikeln veröffentlicht werden.

Fokussierte Kohorten & In-vitro-Studien: Das Konsortium erstellte seine ersten Datensätze aus der Bulk-RNA-Sequenzierung und Metagenomik, basierend auf Proben aus dem Ileum von Patienten mit Ra und SpA sowie gesunden Kontrollpersonen. Nach ihrer Auswertung werden diese Datensätze zu einem besseren Verständnis der Genexpression auf Gewebeebene sowie der Zusammensetzung der Mikrobiota beitragen.

Weitere Studien untersuchten die entzündungsfördernden Wirkungen bakterieller Komponenten – wie etwa Lipopolysaccharide (LPS) und bakterielle Membranvesikel (BMVs) –, die von verschiedenen Bakterienarten stammen. Auf der Grundlage von Erkenntnissen aus der wissenschaftlichen Fachliteratur wurden Bakterienarten identifiziert, die mit rheumatischen Erkrankungen (RD) assoziiert sind; deren entzündungsauslösendes Potenzial wurde anschließend in vitro evaluiert. Parallel dazu wurden die schützenden Effekte von LPS, das von kommensalen Bakterien der Ordnung Bacteroidales stammt, in Kombination mit immunologisch aktiven, RD-assoziierten LPS-Varianten getestet. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Gleichgewicht zwischen proinflammatorischem LPS aus Gammaproteobakterien und tolerogenem LPS aus Bacteroidales die epitheliale Homöostase sowie die systemische Entzündung beeinflussen könnte.

📎 Ein detaillierter Einblick in diese Ergebnisse ist in unserem öffentlichen Bericht [D2.2](#) zu finden.

Ein weiterer bedeutender Erfolg war die Etablierung einer mikrofluidischen „Gut-on-a-Chip“-Plattform, die der Untersuchung der Auswirkungen von LPS, äußeren Membranvesikeln (OMVs) und extrazellulären Vesikeln (ECVs) auf die Integrität der Darmbarriere sowie auf Immunantworten dient. Die Barrierefunktion wurde mittels Bioimpedanzmessungen,

fluoreszenzbasierten Permeabilitätsassays und der Quantifizierung von Zytokinen evaluiert. Diese Experimente zeigten, dass die genannten Komponenten zwar nicht unmittelbar die Dichtigkeit der Barriere beeinträchtigten, jedoch eine starke Freisetzung proinflammatorischer Zytokine induzierten; dies unterstreicht ihre Rolle bei der Immunaktivierung – im Gegensatz zu einer rein physikalischen Zerstörung der Barriere.

🔗 Ein detaillierter Einblick in diese Ergebnisse ist in unserem öffentlichen Bericht [D2.5](#) zu finden.

Mechanistische - und Proof-of-Concept Studien: Im Rahmen dieser Studien erzielte das ENDOTARGET-Konsortium mehrere zentrale Erkenntnisse:

Das Konsortium identifizierte eine neuartige protektive Rolle von Fibronektin bei der Reduktion LPS-induzierter Entzündungen in osteoarthritischen Gelenken.

🔗 Ein detaillierter Einblick in diese Ergebnisse ist in unsere [Publikation](#) zu finden.

Molekulare Docking-Studien identifizierten darüber hinaus Wechselwirkungen zwischen LPS, TLR4-Rezeptoren und potenziellen Wirkstoffen wie Amitriptylin und Naloxon, was künftige therapeutische Erprobungen unterstützt.

🔗 Ein detaillierter Einblick in diese Ergebnisse ist in unserem öffentlichen Bericht [D3.1](#) zu finden.

Es wurden präklinische Tiermodelle entwickelt, um die Rolle von LPS bei der Progression der Osteoarthritis (OA) zu untersuchen und die Auswirkungen von systemischem sowie lokalem LPS zu bewerten. Diese Modelle zeigten, dass systemisches LPS eine leichte Degradation der Knorpelmatrix sowie Knorpeldefekte induzierte, wobei die Veränderungen bei weiblichen Tieren stärker ausgeprägt waren als bei männlichen. Im Gegensatz dazu führte intraartikulär verabreichtes LPS zu einer mäßig stärkeren Degradation der Knorpelmatrix, jedoch zu weniger Knorpeldefekten – unabhängig vom Geschlecht.

🔗 Ein detaillierter Einblick in diese Ergebnisse ist in unserem öffentlichen Bericht [D3.4](#) zu finden.

Interventionsstudien: Die translationalen Aktivitäten des Projekts umfassen zwei Interventionsstudien. Diese Studien zielen darauf ab, zu untersuchen, wie gezielte Strategien die Darmmikrobiota, die Integrität der Darmbarriere sowie die SE (Subklinische Entzündung) im Kontext rheumatischer Erkrankungen beeinflussen können.

SpA-FMT Studie: Die Rekrutierung sowie die einjährige Nachbeobachtung für die verblindete, placebokontrollierte und randomisierte Studie zur fäkalen Mikrobiota-Transplantation bei SpA-Patienten wurden im Dezember 2025 abgeschlossen. Die klinischen Daten der Patienten werden derzeit analysiert und mit den Mikrobiomdaten korreliert.

TASTY Studie: Diese Studie untersucht, ob eine mit fermentierten Lebensmitteln angereicherte mediterrane Ernährung die Darmmikrobiota, die Krankheitsaktivität und die Lebensqualität bei Personen mit RA verbessern kann. Zum aktuellen Zeitpunkt sind die Rekrutierung und die

Auswertung der Patienten abgeschlossen. Die derzeitigen Arbeiten konzentrieren sich auf die Analyse der Darmmikrobiota und der Darmpermeabilität sowie auf die Integration der verschiedenen Datensätze, um ein umfassendes Verständnis des Zusammenhangs zwischen der Darmhomöostase und der Pathophysiologie der RA zu erlangen.

Datenmanagement, Multiomics-Modellierung und KI: Dieser Aufgabenbereich konzentriert sich auf Datenmanagement, multimodale Datenintegration sowie KI-Modellierung. Die Qualitätskontrolle der FinnRisk- und EstBB-Kohorten wurde abgeschlossen, sodass nun die Analysen in beiden Datensätzen aufgenommen werden können. Darüber hinaus wurde ein erstes Glossar standardisierter klinischer Variablen aus FINRISK erstellt, um die Harmonisierung zwischen den Kohorten zu erleichtern, sobald weitere Kohortendaten verfügbar sind. Die aktuellen Aktivitäten konzentrieren sich auf die KI-gestützte Modellierung, die Entwicklung polygener Risikoscores sowie die Implementierung einer webbasierten Feedback-Plattform und eines Prognosetools für rheumatische Erkrankungen.

Dissiminations- & Kommunikations- Highlights:

- Partner von GIMM nahmen am 1. CAML- und GIMM-Doktorandentreffen teil, das im Januar 2026 in Lissabon (Portugal) stattfand.
- HUS besuchte das Treffen der COST-Aktion NetWOARK im März 2026 in Brüssel (Belgien).
- GIMM nahm am 3. Microbiome PT Summit im April 2026 in Lissabon (Portugal) teil.
- Der Konsortialpartner HUS präsentierte das Projekt ENDOTARGET im April 2026 auf der TERMIS 2026 in Palma de Mallorca (Spanien).
- Das Konsortium führte am 2. April sein drittes Webinar online durch.
- Partner von SERGAS/FIDIS hielten eine Posterpräsentation auf dem 53. ECTS-Kongress (24. bis 27. April) in Girona (Spanien).
- HUS traf sich im Mai 2026 mit der Finnischen Gesellschaft für Osteoarthritis-Forschung.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

E. Franco-Trepát, 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)

Für weiter Informationen:

Projekt Koordinatorenteam

Universitätsklinik Helsinki (HUS), Helsinki, Finnland

Projektkoordinator

Kari Eklund (Kari.eklund@hus.fi)

Stellvertretender Projektkoordinator

Gonçalo Barreto (Goncalo.barreto@helsinki.fi)

Projektmanager

Ana Valkama (Ana.valkama@hus.fi)

Stay updated!

 www.endotargetproject.eu

 @ENDOTARGET EU Project

 @ENDOTARGET_EU

 @ENDOTARGET