

## Progetto UE ENDOTARGET:

### Nuove prospettive sull'asse intestino-articolazione

Il progetto UE ENDOTARGET, finanziato nell'ambito di Horizon Europe, indaga in che modo il microbiota intestinale, la permeabilità intestinale e l'endotossemia sistemica contribuiscano alle malattie reumatiche (MR), quali l'osteoartrite (OA), l'artrite reumatoide (AR) e le spondiloartriti (SpA). Sin dal suo avvio, avvenuto nel gennaio 2023, il consorzio ha integrato studi di popolazione, ricerca clinica, esperimenti *in vitro* e modellizzazione basata sull'IA, al fine di comprendere meglio l'infiammazione cronica e individuare nuove strategie di prevenzione e trattamento.

Per fare il punto sui recenti progressi, il consorzio si è riunito virtualmente il 4 maggio per ricevere aggiornamenti sulla gestione del progetto, sugli aspetti etici e sulle attività di diffusione. A seguire, tra il 7 e l'8 maggio si è tenuto a Vienna (Austria) un incontro in modalità ibrida, ospitato dal partner TUV – Technical University of Vienna. Nel complesso, tali incontri hanno offerto un prezioso spazio per lo scambio di conoscenze, la valutazione dei progressi compiuti e l'analisi delle sfide relative a tutti i pacchetti di lavoro.



### Punti salienti della ricerca

**Analisi di coorti di popolazione:** Sono stati compiuti notevoli progressi nell'analisi dei biomarcatori attraverso diverse coorti di popolazione associate a infiammazione di basso grado, endotossemia metabolica e permeabilità intestinale. I dataset risultanti sono stati utilizzati per indagare le associazioni tra il microbiota intestinale e il rischio di malattie reumatiche (RD), in particolare l'osteoartrite (OA). Le analisi iniziali del microbioma non hanno identificato firme tassonomiche statisticamente significative per l'OA. Pertanto, il nostro partner SIB ha sviluppato un nuovo framework computazionale basato sulla diffusione (SGNDB), che consente di rilevare sottili variazioni funzionali del microbioma.

I risultati hanno evidenziato:

- nessuna differenza tassonomica rilevante tra i pazienti affetti da OA e i controlli
- forti associazioni del microbioma con l'IMC;

- gruppi proteici correlati all'OA e all'IMC nelle coorti FINRISK, EstBB e TwinsUK.

🔗 Un rapporto dettagliato su questi risultati è disponibile nel nostro deliverable pubblico [D1.3](#).

Parallelamente, sono stati avviati studi proteomici mirati che utilizzano campioni di siero e liquido sinoviale provenienti da pazienti affetti da OA, AR e SpA (parte di studi clinici e coorti di popolazione). Le primissime attività si sono concentrate sulla definizione di una solida strategia proteomica paneuropea e sull'avvio delle preparazioni etico-legali, logistiche e tecniche necessarie per consentire l'analisi dei set di campioni previsti.

Inoltre, studi di associazione \*genome-wide\* basati sui dati di EstBB, FinnGen e UK Biobank hanno identificato diversi loci genomici di rischio associati all'AR, incluse associazioni potenzialmente inedite. È prevista la prossima pubblicazione di tali risultati in articoli scientifici.

**Coorti mirate e studi *in vitro*:** Il consorzio ha generato i suoi primi set di dati di sequenziamento massivo dell'RNA (bulk RNA sequencing) e metagenomici a partire da campioni ileali di pazienti affetti da AR e SpA, nonché di controlli sani. Una volta analizzati, tali set di dati contribuiranno a una migliore comprensione dell'espressione genica a livello tissutale e della composizione del microbiota.

Ulteriori studi hanno esplorato gli effetti infiammatori di composti batterici, quali i lipopolisaccaridi (LPS) e le vescicole di membrana batterica (BMV), derivati da diverse specie batteriche. Sulla base dei risultati emersi dalla letteratura scientifica, sono state identificate specie batteriche associate alle malattie reumatiche (RD), valutandone *in vitro* la capacità di indurre infiammazione. Parallelamente, sono stati testati gli effetti protettivi degli LPS derivati da *Bacteroidales* commensali, in combinazione con LPS immunologicamente attivi associati alle RD. I risultati suggeriscono che l'equilibrio tra gli LPS pro-infiammatori derivati dai *Gammaproteobacteria* e gli LPS tollerogeni derivati dai *Bacteroidales* possa influenzare l'omeostasi epiteliale e l'infiammazione sistemica.

🔗 Un rapporto dettagliato su questi risultati è disponibile nel nostro deliverable pubblico [D2.2](#)

Un altro importante traguardo è stata la realizzazione di una piattaforma microfluidica "gut-on-a-chip" (intestino su chip), volta a studiare gli effetti di LPS, vescicole della membrana esterna (OMV) e vescicole extracellulari (ECV) sull'integrità della barriera intestinale e sulle risposte immunitarie. La funzionalità della barriera è stata valutata mediante misurazioni di bioimpedenza, saggi di permeabilità basati sulla fluorescenza e quantificazione delle citochine. Tali esperimenti hanno rivelato che, sebbene questi composti non compromettano direttamente la tenuta della barriera, essi inducono fortemente il rilascio di citochine pro-infiammatorie, evidenziando il loro ruolo nell'attivazione immunitaria piuttosto che nella compromissione fisica della barriera stessa.

🔗 Un rapporto dettagliato su questi risultati è disponibile nel nostro deliverable pubblico [D2.5](#)

**Studi meccanicistici e di prova di concetto:** Nel corso di questi studi, il consorzio ENDOTARGET ha prodotto diverse scoperte fondamentali:

Il consorzio ha identificato un nuovo ruolo protettivo della fibronectina nella riduzione dell'infiammazione indotta da LPS nelle articolazioni affette da osteoartrite.

🔗 Un resoconto dettagliato di questo risultato è disponibile nella nostra [pubblicazione](#).

Studi di docking molecolare hanno inoltre identificato interazioni tra LPS, recettori TLR4 e farmaci candidati, quali l'amitriptilina e il naloxone, fornendo basi a supporto di future sperimentazioni terapeutiche.

🔗 Un resoconto dettagliato di questo risultato è disponibile nel nostro deliverable pubblico [D3.1](#)

Sono stati sviluppati modelli animali preclinici per studiare il ruolo dell'LPS nella progressione dell'OA e per valutare gli effetti dell'LPS somministrato per via sistemica e locale. Tali modelli hanno rivelato che l'LPS sistemico induce una lieve degradazione della matrice cartilaginea e difetti cartilaginei, con alterazioni più severe nelle femmine rispetto ai maschi. Al contrario, l'LPS intra-articolare ha indotto una degradazione della matrice cartilaginea moderatamente più elevata, ma un numero inferiore di difetti cartilaginei, indipendentemente dal sesso.

🔗 Un resoconto dettagliato di questo risultato è disponibile nel nostro deliverable pubblico [D3.4](#)

**Studi di intervento:** Le attività traslazionali del progetto includono due studi di intervento. Tali studi mirano a indagare in che modo strategie mirate possano influenzare il microbiota intestinale, l'integrità della barriera intestinale e la SE nel contesto delle malattie reumatiche (RD).

**Trial SpA-FMT:** Il reclutamento e il follow-up a un anno per lo studio in cieco, controllato con placebo e randomizzato sulla terapia di trapianto di microbiota fecale in pazienti affetti da SpA sono stati completati nel dicembre 2025. I dati clinici dei pazienti sono ora in fase di analisi e correlazione con i dati relativi al microbioma.

**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 in individui affetti da artrite reumatoide (RA). Al momento, il reclutamento e la valutazione dei pazienti sono stati completati. Il lavoro attuale si concentra sull'analisi del microbiota intestinale e della permeabilità, nonché sull'integrazione dei diversi set di dati, al fine di ottenere una comprensione completa della relazione tra l'omeostasi intestinale e la fisiopatologia dell'RA.

**Gestione dei dati, modellazione multiomica e IA:** questa attività si concentra sulla gestione dei dati, sull'integrazione di dati multimodali e sulla modellazione basata sull'IA. Il controllo di qualità delle coorti FinnRisk ed EstBB è stato completato, consentendo l'avvio delle analisi in entrambi i set di dati. Inoltre, è stato predisposto un glossario preliminare di variabili cliniche standardizzate FINRISK, volto ad agevolare l'armonizzazione tra le coorti non appena saranno disponibili ulteriori dati relativi alle stesse. Le attività attuali vertono sulla modellazione basata sull'IA, sullo sviluppo di punteggi di rischio poligenico e sull'implementazione di una piattaforma web per il feedback, nonché di uno strumento per la previsione delle malattie reumatiche.

### **Punti salienti della diffusione e della comunicazione:**

- I partner di GIMM hanno preso parte al 1° Meeting di Dottorato CAML e GIMM 2026, tenutosi nel gennaio 2026 a Lisbona, in Portogallo.
- HUS ha partecipato al meeting dell'azione COST NETWOARK nel marzo 2026 a Bruxelles, in Belgio.
- GIMM ha partecipato al 3° Microbiome PT Summit nell'aprile 2026 a Lisbona, in Portogallo.
- Il partner del consorzio HUS ha presentato il progetto ENDOTARGET al TERMIS 2026 a Palma di Maiorca, in Spagna, nell'aprile 2026.
- Il consorzio ha realizzato il suo 3° webinar il 2 aprile, in modalità online.
- I partner di SERGAS/FIDIS hanno tenuto una presentazione tramite poster al 53° congresso ECTS (24–27 aprile) a Girona, in Spagna.
- HUS ha incontrato la Finnish OsteoArthritis Research Society nel maggio 2026.

### **Pubblicazioni scientifiche:**

E. Franco-Trepát, 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)

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)

### 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

 @ENDOTARGET\_EU

 @ENDOTARGET