

Projeto ENDOTARGET da UE: Novas Perspetivas sobre o Eixo Intestino-Articulação

O projeto ENDOTARGET da UE, financiado pelo programa Horizonte Europa, investiga como a microbiota intestinal, a permeabilidade intestinal e a endotoxemia sistémica contribuem para as doenças reumáticas (DRs), como a osteoartrite (OA), a artrite reumatoide (AR) e a espondiloartrite (SpA). Desde o seu lançamento em janeiro de 2023, o consórcio tem trabalhado simultaneamente em estudos populacionais, investigação clínica, experiências in vitro e modelação baseada em inteligência artificial para compreender melhor a inflamação crónica e identificar novas estratégias de prevenção e tratamento.

Para rever os progressos recentes, o consórcio reuniu-se virtualmente no dia 4 de maio para atualizações sobre a gestão do projeto, ética e atividades de divulgação. Uma reunião híbrida decorreu de 7 a 8 de maio em Viena, Áustria, organizada pela instituição parceira TUW – Universidade Técnica de Viena. Em conjunto, estas reuniões ofereceram um espaço valioso para a troca de conhecimentos, avaliação de progressos e discussão de desafios em todos os pacotes de trabalho.



Destaques da Pesquisa

Análise de Coortes Populacionais: Foram feitos avanços significativos na análise de biomarcadores associados a inflamação de baixo grau, endotoxemia metabólica e permeabilidade intestinal em diversas coortes populacionais. Os dados obtidos foram utilizados para investigar associações entre a microbiota intestinal e o risco de doenças reumáticas, particularmente a osteoartrite (OA). As análises iniciais do microbioma não identificaram assinaturas taxonómicas estatisticamente significativas para a OA. Assim sendo, o nosso parceiro SIB desenvolveu uma nova estrutura computacional baseada em difusão SGNDDB, permitindo a deteção de alterações funcionais subtis no microbioma.

Os resultados mostraram:

- nenhuma diferença taxonómica significativa entre os doentes com osteoartrite (OA) e os controlos
- fortes associações do microbioma com o índice de massa corporal (IMC)
- grupos de proteínas ligadas à OA e ao IMC nas coortes FINRISK, EstBB e TwinsUK

🔗 Um relatório detalhado sobre estas conclusões pode ser encontrado no nosso documento público [D1.3](#).

Paralelamente, estudos proteómicos direcionados, utilizando amostras de soro e líquido sinovial de doentes com OA, artrite reumatoide (AR) e espondiloartrite (SpA) (participantes de estudos clínicos e coortes populacionais), foram iniciados. As primeiras atividades centraram-se na definição de uma estratégia robusta de proteómica pan-europeia e na implementação dos preparativos ético-legais, logísticos e técnicos necessários para viabilizar a análise dos conjuntos de amostras planeados.

Além disso, estudos de associação genómica de larga escala (GWAS) baseados em dados do EstBB, FinnGen e UK Biobank identificaram diversos loci de risco genómico associados à AR, incluindo associações potencialmente novas. Os resultados serão publicados em artigos científicos em breve.

Coorte focados e estudos in vitro: O consórcio gerou os seus primeiros dados de sequenciação de RNA de amostra total (bulk) e metagenómica a partir de biópsias de intestino (íleo) de doentes com AR e SpA e de controlos saudáveis. Uma vez analisados, os conjuntos de dados contribuirão para uma melhor compreensão da expressão genética a nível tecidual e da composição da microbiota.

Estudos adicionais exploraram os efeitos inflamatórios de compostos bacterianos, como os lipopolissacarídeos (LPS) e as vesículas de membrana bacteriana, derivados de diferentes espécies bacterianas. Com base na literatura científica, foram identificadas espécies bacterianas associadas a doenças reumáticas e avaliada a sua capacidade de induzir inflamação in vitro. Paralelamente, os efeitos protetores do LPS derivado de Bacteroidales comensais foram testados em combinação com LPS imunologicamente ativos associados a doenças reumáticas. Os resultados sugerem que o equilíbrio entre o LPS pró-inflamatório derivado de Gammaproteobacteria e o LPS tolerogénico derivado de Bacteroidales pode influenciar a homeostasia epitelial e a inflamação sistémica.

🔗 Um relatório detalhado sobre estas conclusões pode ser encontrado no nosso documento público [D2.2](#)

Outra grande conquista foi o estabelecimento de uma plataforma microfluídica de intestino em chip para estudar os efeitos do LPS, das vesículas da membrana externa e das vesículas extracelulares na integridade da barreira intestinal e nas respostas imunitárias. A função de barreira foi avaliada através de medições de bioimpedância, ensaios de permeabilidade baseados em fluorescência e quantificação de citocinas. Estas experiências revelaram que, embora estes compostos não tenham quebrado diretamente a integridade da barreira,

induziram fortemente a libertação de citocinas pró-inflamatórias, realçando o seu papel na ativação imunitária em vez da rutura física da barreira.

🔗 Um relatório detalhado sobre estas conclusões pode ser encontrado no nosso documento público [D2.5](#)

Estudos Mecanísticos e de Prova de Conceito: Durante estes estudos, o consórcio ENDOTARGET fez várias descobertas importantes:

O consórcio identificou um novo papel protetor da fibronectina na redução da inflamação induzida por LPS nas articulações osteoartríticas.

🔗 Um relatório detalhado sobre esta descoberta pode ser encontrado na nossa [publicação](#).

Estudos de acoplamento molecular identificaram ainda interações entre o LPS, os recetores TLR4 e fármacos candidatos, como a amitriptilina e a naloxona, apoiando futuros testes.

🔗 Um relatório detalhado sobre esta descoberta pode ser encontrado no nosso documento público [D3.1](#)

Foram desenvolvidos modelos animais pré-clínicos para estudar o papel do LPS na progressão da osteoartrite e para avaliar os efeitos do LPS sistémico e local. Estes modelos revelaram que o LPS sistémico induziu uma ligeira degradação da matriz cartilaginosa e defeitos na cartilagem, com alterações mais graves nas fêmeas do que nos machos. Em contraste, o LPS intra-articular induziu uma degradação da matriz cartilaginosa moderadamente maior, mas menos defeitos na cartilagem, independentemente do sexo.

🔗 Um relatório detalhado sobre estas conclusões pode ser encontrado no nosso documento público [D3.4](#)

Estudos de Intervenção: As atividades translacionais do projeto incluem dois estudos de intervenção. Estes estudos visam investigar como as estratégias direcionadas podem afetar a microbiota intestinal, a integridade da barreira intestinal e a endotoxemia sistémica no contexto de doenças reumáticas.

Ensaio Clínico SpA-FMT: O recrutamento e o seguimento de um ano para o estudo duplamente cego, controlado por placebo e randomizado de transplante de microbiota fecal em doentes com SpA foram concluídos em dezembro de 2025. Os dados clínicos dos doentes estão a ser analisados e correlacionados com os dados da microbiota intestinal.

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. Atualmente, o recrutamento e a avaliação dos doentes foram concluídos. O trabalho atual centra-se na análise da microbiota e da permeabilidade intestinais, integrando os diferentes conjuntos de dados para alcançar uma compreensão abrangente da relação entre a homeostase intestinal e a fisiopatologia da AR.

Gestão de dados, modelação multiómica e IA: Esta tarefa centra-se na gestão de dados, integração de dados multimodais e modelação de IA. O controlo de qualidade nas coortes FinnRisk e EstBB foi concluído, permitindo o início das análises em ambos os conjuntos de dados. Além disso, foi criado um glossário inicial de variáveis clínicas padronizadas do FINRISK para facilitar a harmonização entre coortes assim que dados adicionais estejam disponíveis. As atividades atuais centram-se na modelação baseada em IA, no desenvolvimento de pontuações de risco poligénico e na implementação de uma plataforma de feedback online e de uma ferramenta de previsão de doenças reumáticas.

Destaques de Divulgação e Comunicação:

- Os parceiros do GIMM participaram no 1º Encontro de Doutorandos CAML e GIMM 2026, realizado em janeiro de 2026 em Lisboa, Portugal.
- A HUS participou na reunião da ação COST NetWOARK em março de 2026 em Bruxelas, Bélgica.
- O GIMM participou na 3ª Cimeira PT do Microbioma em abril de 2026 em Lisboa, Portugal.
- A HUS, parceira do consórcio, apresentou o projeto ENDOTARGET no TERMIS 2026 em Palma de Maiorca, Espanha, em abril de 2026.
- O consórcio realizou o seu 3º Webinar no dia 2 de abril, online.
- Os parceiros do SERGAS/FIDIS apresentaram um poster no 53º Congresso ECTS (24 a 27 de abril) em Girona, Espanha.
- A HUS reuniu-se com a Sociedade Finlandesa de Investigação em Osteoartrite em maio de 2026.

Publicações científicas:

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)

Para mais informações:

Equipa coordenadora do projeto

Hospital Universitário de Helsínquia (HUS), Helsínquia, Finlândia

Coordenador do projeto

Kari Eklund (Kari.eklund@hus.fi)

Coordenador adjunto do projeto

Gonçalo Barreto (Goncalo.barreto@helsinki.fi)

Gestor de projecto

Ana Valkama (Ana.valkama@hus.fi)

Stay updated!

 www.endotargetproject.eu

 @ENDOTARGET EU Project

 @ENDOTARGET_EU

 @ENDOTARGET