

Proyecto de la UE ENDOTARGET: Nuevas perspectivas sobre el eje intestino- articulación

El proyecto de la UE ENDOTARGET, financiado en el marco del programa Horizonte Europa, investiga de qué manera la microbiota intestinal, la permeabilidad intestinal y la endotoxemia sistémica contribuyen a las enfermedades reumáticas (ER), como la artrosis (OA), la artritis reumatoide (AR) y la espondiloartritis (SpA). Desde su puesta en marcha en enero de 2023, el consorcio ha combinado estudios poblacionales, investigación clínica, experimentos *in vitro* y modelización basada en inteligencia artificial para comprender mejor la inflamación crónica e identificar nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

Con el fin de revisar los avances recientes, el consorcio se reunió de forma virtual el 4 de mayo para recibir actualizaciones sobre la gestión del proyecto, los aspectos éticos y las actividades de difusión. A continuación, entre el 7 y el 8 de mayo, se celebró una reunión en formato híbrido en Viena (Austria), organizada TUW (Universidad Técnica de Viena). En conjunto, estas reuniones ofrecieron un valioso espacio para intercambiar conocimientos, evaluar los progresos realizados y abordar los desafíos surgidos en el marco de todos los paquetes de trabajo.



Aspectos destacados de la Investigación

Análisis de cohortes poblacionales: se han logrado avances significativos en el análisis de biomarcadores en diversas cohortes de población vinculadas a la inflamación de bajo grado, la endotoxemia metabólica y la permeabilidad intestinal. Los conjuntos de datos resultantes se utilizaron para investigar las asociaciones entre la microbiota intestinal y el riesgo de RD, en particular la OA. Los análisis iniciales del microbioma no identificaron firmas taxonómicas estadísticamente significativas para la OA. Por consiguiente, nuestro socio SIB desarrolló un novedoso marco computacional basado en difusión (SGNDB), lo que permitió detectar cambios funcionales sutiles en el microbioma.

Los resultados mostraron:

- la ausencia de diferencias taxonómicas importantes entre los pacientes con OA y los controles
 - fuertes asociaciones del microbioma con el índice de masa corporal (IMC)
 - grupos de proteínas vinculados a la OA y al IMC en las cohortes FINRISK, EstBB y TwinsUK
- 📎 Puede consultarse un informe detallado sobre estos hallazgos en nuestro entregable público [D1.3](#).

Paralelamente, se han iniciado estudios proteómicos dirigidos utilizando muestras de suero y líquido sinovial de pacientes con OA, AR y SpA (procedentes de estudios clínicos y cohortes de población). Las actividades iniciales se centraron en definir una estrategia proteómica paneuropea sólida y en poner en marcha los preparativos ético-legales, logísticos y técnicos necesarios para posibilitar el análisis de los conjuntos de muestras previstos.

Además, los estudios de asociación de todo el genoma, basados en datos de EstBB, FinnGen y UK Biobank, identificaron varios loci de riesgo genómico asociados a la AR, incluidas asociaciones potencialmente novedosas. Está previsto que los resultados se publiquen próximamente en artículos científicos.

Cohortes focalizadas y estudios *in vitro*: el consorcio generó sus primeros conjuntos de datos de secuenciación masiva de ARN y metagenómica a partir de muestras ileales de pacientes con AR y SpA, así como de controles sanos. Una vez analizados, estos conjuntos de datos contribuirán a una mejor comprensión de la expresión génica a nivel tisular y de la composición de la microbiota.

Estudios adicionales exploraron los efectos inflamatorios de compuestos bacterianos, tales como los lipopolisacáridos (LPS) y las vesículas de membrana bacteriana (BMV), derivados de diferentes especies bacterianas. Basándose en los hallazgos de la literatura científica, se identificaron especies bacterianas asociadas a ER y se evaluó *in vitro* su capacidad para inducir inflamación. Paralelamente, se pusieron a prueba los efectos protectores de los LPS derivados de bacterias comensales del orden *Bacteroidales*, combinándolos con LPS inmunológicamente activos asociados a las ER. Los resultados sugieren que el equilibrio entre los LPS proinflamatorios derivados de *Gammaproteobacteria* y los LPS tolerogénicos derivados de *Bacteroidales* podría influir en la homeostasis epitelial y en la inflamación sistémica.

📎 Un informe detallado de estos resultados se puede encontrar en nuestro entregable público [D2.2](#)

Otro logro destacado fue el establecimiento de una plataforma microfluídica de «intestino en un chip» (*gut-on-a-chip*) para estudiar los efectos de los LPS, las vesículas de membrana externa (OMV) y las vesículas extracelulares (ECV) sobre la integridad de la barrera intestinal y las respuestas inmunes. La función de barrera se evaluó mediante mediciones de bioimpedancia, ensayos de permeabilidad basados en fluorescencia y cuantificación de citocinas. Estos experimentos revelaron que, si bien dichos compuestos no comprometieron

directamente la estanqueidad de la barrera, sí indujeron de manera contundente la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que subraya su papel en la activación inmune más que en la alteración física de la barrera.

 Puede consultar un informe detallado sobre estos hallazgos en nuestro entregable público [D2.5](#)

Estudios mecánicos y de prueba de concepto: durante estos estudios, el consorcio ENDOTARGET realizó varios hallazgos clave:

El consorcio identificó una novedosa función protectora de la fibronectina en la reducción de la inflamación inducida por LPS en articulaciones artrósicas.

 Puede encontrar un informe detallado sobre este hallazgo en nuestra [publicación](#).

Asimismo, los estudios de acoplamiento molecular identificaron interacciones entre el LPS, los receptores TLR4 y fármacos candidatos, tales como la amitriptilina y la naloxona, lo cual respalda futuras pruebas terapéuticas.

 Puede encontrar un informe detallado sobre este hallazgo en nuestro entregable público [D3.1](#)

Se desarrollaron modelos animales preclínicos para estudiar el papel del LPS en la progresión de la OA y para evaluar los efectos del LPS sistémico y local. Estos modelos revelaron que el LPS sistémico indujo una degradación leve de la matriz cartilaginosa y defectos en el cartílago, observándose cambios más severos en las hembras que en los machos. Por el contrario, el LPS intraarticular indujo una degradación de la matriz cartilaginosa moderadamente mayor, pero un menor número de defectos en el cartílago, independientemente del sexo.

 Puede encontrar un informe detallado sobre estos hallazgos en nuestro entregable público [D3.4](#)

Estudios de intervención: las actividades traslacionales del proyecto incluyen dos estudios de intervención. Estos estudios tienen como objetivo investigar de qué manera las estrategias dirigidas pueden influir en la microbiota intestinal, la integridad de la barrera intestinal y el estado de salud (SE) en el contexto de las RD.

Ensayo SpA-FMT: el reclutamiento y el seguimiento de un año para el estudio aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego sobre el trasplante de microbiota fecal en pacientes con SpA finalizaron en diciembre de 2025. Actualmente, se están analizando los datos clínicos de los pacientes y correlacionándolos con los datos del microbioma.

Estudio TASTY: este estudio investiga si una dieta mediterránea enriquecida con alimentos fermentados puede mejorar la microbiota intestinal, la actividad de la enfermedad y la calidad de vida en personas con AR. En este momento, el reclutamiento y la evaluación de los pacientes han concluido. El trabajo actual se centra en el análisis de la microbiota y la permeabilidad intestinal, así como en la integración de los diferentes conjuntos de datos

para lograr una comprensión integral de la relación entre la homeostasis intestinal y la fisiopatología de la AR.

Gestión de datos, modelado multiómico e IA: esta tarea se centra en la gestión de datos, la integración de datos multimodales y el modelado mediante IA. Se ha completado el control de calidad de las cohortes FinnRisk y EstBB, lo que permite iniciar los análisis en ambos conjuntos de datos. Además, se ha establecido un glosario inicial de variables clínicas estandarizadas de FINRISK con el fin de facilitar la armonización entre las cohortes una vez que se disponga de datos adicionales de las mismas. Las actividades actuales se centran en el modelado basado en IA, el desarrollo de puntuaciones de riesgo poligénico y la implementación de una plataforma de retroalimentación basada en la web, así como de una herramienta de predicción de enfermedades reumáticas.

Aspectos destacados de difusión y comunicación:

- Socios de GIMM participaron en el primer Encuentro de Doctorandos de CAML y GIMM 2026, celebrado en enero de 2026 en Lisboa, Portugal.
- HUS asistió a la reunión de la acción COST NetWOARK en marzo de 2026, en Bruselas, Bélgica.
- GIMM asistió a la 3ª Cumbre Microbiome PT en abril de 2026, en Lisboa, Portugal.
- El socio del consorcio HUS presentó el proyecto ENDOTARGET en el congreso TERMIS 2026, celebrado en Palma de Mallorca, España, en abril de 2026.
- El consorcio llevó a cabo su tercer seminario web el 2 de abril, en modalidad en línea.
- Socios de SERGAS/FIDIS realizaron una presentación en formato póster en el 53 congreso de la ECTS (del 24 al 27 de abril), en Girona, España.
- HUS se reunió con la Sociedad Finlandesa de Investigación sobre la Osteoartritis en mayo de 2026.

Publicaciones científicas:

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)

Para más información:

Equipo de coordinadores de proyectos

Hospital Universitario de Helsinki (HUS), Helsinki, Finlandia

Coordinador del proyecto

Kari Eklund (Kari.eklund@hus.fi)

Coordinador adjunto del proyecto

Gonçalo Barreto (Goncalo.barreto@helsinki.fi)

Gestor del proyecto

Ana Valkama (Ana.valkama@hus.fi)

¡Más información aquí!

 www.endotargetproject.eu

 @ENDOTARGET EU Project

 @ENDOTARGET_EU

 @ENDOTARGET