

## Forschung über rheumatische Erkrankungen vorantreiben – Das EU-Projekt ENDOTARGET zieht Zwischenbilanz

**Die Projektpartner des EU-Projekts ENDOTARGET haben es sich zum Ziel gesetzt, die Beziehung zwischen Darmmikrobiota, Darmpermeabilität und Endotoxämie für die drei der am häufigsten vorkommenden RE-Typen Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis und Spondyloarthritis genauer zu untersuchen.**

Das EU-Projekt ENDOTARGET, eine vierjährige EU-Initiative, die vom Universitätsklinikum Helsinki koordiniert wird, nähert sich der Halbzeitmarke.

Das am 1. Januar 2023 gestartete Konsortium hat in neun miteinander verknüpften Arbeitspaketenden Zusammenhang zwischen Darmmikrobiota, intestinaler Permeabilität und systemischer Endotoxämie (SE) untersucht. Ziel ist es, Schlüsselfaktoren aufzudecken, die die Entstehung von rheumatischen Erkrankungen wie Osteoarthritis (OA), rheumatoider Arthritis (RA) und Spondylarthritis (SpA) steuern. Am 7. Oktober kam das Konsortium virtuell zusammen, um die nicht-wissenschaftlichen Arbeitspakete zu diskutieren. Es folgte ein hybrid Treffen vom 11. bis 12. Oktober in Stuttgart, Deutschland, das vom Projektpartner Steinbeis Europa Zentrum ausgerichtet wurde. Während des Treffens diskutierten die Mitglieder des Konsortiums eingehend über die Fortschritte und Herausforderungen, die sich in den verschiedenen Arbeitspaketen ergeben haben. Das Steinbeis Europa Zentrum unterstützt als Projektpartner die Kommunikations- und Verbreitungsaktivitäten des Projektes sowie die Verwertung der Forschungsergebnisse.

### **Einige Einblicke in die aktuelle Arbeit des ENDOTARGET-Projekts:**

**Populationskohortenanalyse:** Das ENDOTARGET-Konsortium hat umfassende Populationskohortenanalysen durchgeführt, um neuartige Biomarker und Lebensstilfaktoren zu untersuchen, die die Entstehung von rheumatischen Erkrankungen wie Osteoarthritis (OA), rheumatoider Arthritis (RA) und Spondylarthritis (SpA) beeinflussen. Die Analyse umfasst 12 Kohorten, von denen fünf für die Bevölkerungsanalyse verwendet werden: FINRISK-Kohorte, Estonian Biobank Cohort (EstBB), Northern Finland Birth Cohort (NFBC), Helsinki Businessmen Cohort (HBS) und die portugiesische Kohorte. Kürzlich wurden mehr als 15 000 Proben aus den genannten ENDOTARGET-Kohorten auf mehrere Endotoxämie-Surrogat-Biomarker untersucht, darunter die Biomarker Lipopolysaccharid-Bindungsprotein (LBP) und sCD14. Darüber hinaus wird derzeit die Analyse der Biomarker Zonulin und des intestinalen Fettsäurebindungsproteins (I-FABP) für die intestinale Permeabilität und Entzündung durchgeführt.

Des Weiteren arbeitet ENDOTARGET auch mit dem EU-HORIZON-Schwesterprojekt GLYCANTRIGGER zusammen, um die Validität von Glykanen als Biomarker für Morbus Crohn zu testen.

**Gezielte Kohorten und In-vitro-Studien:** Diese Aufgabe widmet sich der Untersuchung der Rolle von SE und Darmdurchlässigkeit in der Pathogenese von RA, SpA und verwandten entzündlichen Erkrankungen. Eine wichtige Errungenschaft in diesem Bereich war die umfangreiche Sammlung und Analyse klinischer Proben aus verschiedenen Kohorten, darunter RA, SpA und gesunde Kontrollpersonen. Dies wird dazu beitragen, herauszufinden, wie SE die Immunantwort beeinflusst

und zum Fortschreiten von Entzündungskrankheiten beiträgt. Bisher konzentrierten sich die Bemühungen auf die Entnahme von Patientenbiopsieproben und die Einführung der erforderlichen Technologien und Protokolle. Diese Arbeit umfasst auch den Aufbau und die Erprobung eines neuartigen Darm-on-a-Chip-Systems zur Untersuchung der Auswirkungen von Lipopolysacchariden (LPS), Vesikeln der äußeren Membran und extrazellulären Vesikeln auf die Permeabilität und Funktionalität der Darmbarriere.

Mechanistische und Proof-of-Concept-Studien: Durch In-vitro-Studien haben die Projektpartner Fortschritte beim Verständnis der Rolle von LPS bei OA und RA erzielt. Zu den wichtigsten Ergebnissen gehören die molekulare Dynamik von LPS in den Gelenken und die Charakterisierung neuer LPS-Bindungsmechanismen. Weitere In-vitro- und In-silico-Studien sind im Gange. Darüber hinaus wurden erste Tiermodelle entwickelt, um die systemischen und lokalen Auswirkungen von LPS auf das Fortschreiten der OA zu untersuchen.

Interventionsstudien: ENDOTARGET entwickelt verschiedene Interventionsstudien, in denen unterschiedliche Mechanismen untersucht werden, die die Darmmikrobiota, die Integrität der Barriere und die Endotoxämie beeinträchtigen können. Die Studie zur Stuhltransplantation bei SpA läuft und wird die Rekrutierung bis Ende des Jahres abschließen. Für die TASTY-Studie, die die Auswirkungen einer mit fermentierten Lebensmitteln angereicherten Mittelmeerdiät auf die rheumatoide Arthritis untersucht, werden derzeit aktiv Patienten rekrutiert.

Datenintegration und -analyse: Diese Aufgabe zielt darauf ab, die Ergebnisse der verschiedenen Studien zu integrieren und sie für die Modellierung von Krankheitsvorhersagen zu nutzen. In enger Zusammenarbeit mit WP1 konzentrierten sich die Bemühungen auf die Extraktion, Standardisierung und Harmonisierung der erhaltenen Daten, um die Konsistenz vor der Analyse sicherzustellen. Die meisten der verbleibenden Aufgaben werden in den kommenden Jahren umgesetzt.

### **Verbreitungs- und Kommunikations- Highlights:**

Im Oktober 2024 wurden die ENDOTARGET-EU-Projektpartner Gonçalo Barreto (HUS) und Patrícia Costa Reis (iMM) zur zweiten Folge des GlycanTrigger-Podcasts eingeladen, um das spannende Thema „How Gut Permeability Impacts Inflammatory and Autoimmune Diseases?“ zu diskutieren.

Am 24. Oktober fand das erste ENDOTARGET-Webinar „Fecal Microbiota Transplantation (FMT) as a treatment for microbiota dysbiosis associated conditions“ mit drei interessanten Vorträgen über Stuhltransplantation statt. Aufnahmen finden sich

hier: <https://endotargetproject.eu/communication-material/>

Am 12. Dezember (18:00 – 19:30 MEZ) findet das 2. ENDOTARGET-Webseminar statt. Es bietet interessante Einblicke in die Beziehung zwischen Ernährung, Darmmikrobiom und rheumatischen Erkrankungen. Außerdem informiert das Konsortium über die derzeit laufende TASTY-Studie.

Registrierung: <https://eveeno.com/319482806>

### **Wissenschaftliche Veröffentlichungen:**

Pazos-Pérez, A.; et al. The Hepatokine RBP4 Links Metabolic Diseases to Articular Inflammation. *Antioxidants*. 2024. doi: 10.3390/antiox13010124.

Guillán-Fresco, M.; et al. Formononetin, a Beer Polyphenol with Catabolic Effects on Chondrocytes. *Nutrients*. 2023. doi: 10.3390/nu15132959

Charneca, S.; et al. Beyond Seasoning—The Role of Herbs and Spices in Rheumatic Diseases. *Nutrients*. 2023. doi: 10.3390/nu15122812

Franco-Trepat, E.; et al.  $\beta$  Boswellic Acid Blocks Articular Innate Immune Responses: An In Silico and In Vitro Approach to Traditional Medicine. *Antioxidants*. 2023. doi: 10.3390/antiox12020371

**Projekt Koordinatorenteam**

Universitätsklinik Helsinki (HUS), Helsinki, Finnland