Šifra projekta / *Project code* **J3-60056**

NINJACURE: razvoj inovativnih protivnetnih terapij na osnovi z Ninjurinom 1 posredovane poškodbe celične membrane/ *NINJACURE: Cutting-edge inflammation treatment based on Ninjurin-1-mediated plasma membrane rupture*

Vodja projekta:
dr. Iva Hafner Bratkovič

1. VSEBINSKI OPIS PROJEKTA

Imunogena celična smrt je pomembna za obrambo pred patogeni, vendar pa lahko prispeva k vnetju pri inflamatornih boleznih in staranju. Ninjurin 1 (NINJ1) je protein z dvema transmembranskima vijačnicama, ki omogoča poškodbo membrane ob različnih nekrotičnih celičnih smrtih. V sklopu predlaganega projekta bomo raziskali vpliv poškodbe celične membrane na spodbujanje vnetja. Raziskali bomo, kako NINJ1 posreduje poškodbo celične membrane in pridobljeno znanje uporabili za načrtovanje inovativnih zaviralcev z NINJ1-povzročene poškodbe celične membrane.

Glavni cilj projekta je razvoj inovativnih strategij zaviranja z NINJ1-posredovane poškodbe celične membrane. Najprej bomo raziskali vlogo NINJ1-PMR kot zadnjega koraka v imunogeni celični smrti v spodbujanju vnetja. Z racionalno mutagenezo bomo določili segmente NINJ1, pomembne za posredovanje poškodbe celične membrane, kar nam bo omogočilo načrtovanje in razvoj inovativnih peptidnih in proteinskih zaviralcev. Zaviralce bomo najprej testirali v različnih modelih celične smrti, nato pa najboljše preverili tudi v mišjih modelih artritisa.

Immunogenic cell death is essential for defense against pathogens, yet it contributes to underlying inflammatory diseases and aging. Ninjurin-1 (NINJ1) is a two-pass transmembrane protein that facilitates plasma membrane rupture (PMR) following various forms of programmed necrosis. We will investigate whether PMR propagates inflammation and explore the potential of inhibiting NINJ1-mediated PMR for specific therapeutic applications.

The main aim of this project is to develop innovative strategies for the inhibition of Ninj1-mediated PMR. We will first evaluate whether inhibition of NINJ1-mediated PMR as the last step in immunogenic cell death importantly contributes to inflammation. Further, based on published structures and our mutagenesis study we plan to develop peptide and protein inhibitors targeting important NINJ1 segments. Developed NINJ1 inhibitors will first be tested in various cell models of necrotic cell death. Finally, the best-performing innovative inhibitors will be tested in mouse models of arthritis.

Sodelujoče organizacije:

0104 Kemijski inštitut
0381 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta
2992 EN-FIST CENTER ODLIČNOSTI

a. osnovni podatki glede financiranja:

Projekt financira ARIS v okviru cenovne kategorije D za obdobje 3 let v obsegu z 877 letnimi urami. Pričetek financiranja je 1. 1. 2025.

The project is co-financed by ARIS with 877 annual hours of price class D for a period of 3 years. Funding starts on 1. 1. 2025.

b. sestava projektne skupine s povezavami na SICRIS

V projektni skupini sodelujejo / The project group includes:

14360	dr. Mojca Benčina	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/8380
55265	Elvira Boršić	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/51965
23563	dr. Iva Hafner Bratkovič	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/16734
31709	dr. Ajasja Ljubetič	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/34466
53437	Sara Orehek	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/49889
56406	Klementina Podgoršek	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/53339
55061	Tina Strmljan	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/51736
39124	dr. Taja Železnik Ramuta	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/45144
06628	dr. Roman Jerala	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/5855
34069	dr. Duško Lainšček	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/38518
34354	dr. Urška Dragin Jerman	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/38962
15873	dr. Mateja Erdani Kreft	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/9104
51965	dr. Aleksandar Janev	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/48279
33100	dr. Larisa Tratnjek	https://cris.cobiss.net/ecris/si/sl/researcher/35960

2. faze projekta in njihova realizacija

Projekt bo potekal v naslednjih fazah:
Naloga 1: Zasledovanje vloge z NINJ1 posredovane poškodbe celične membrane pri sproščanju vnetnih molekul
Naloga 2: Izbira segmentov NINJ1, proti katerim bomo razvijali zaviralce
Naloga 3: Vpliv peptidov in zunajceličnih segmentov NINJ1 na poškodbo celične membrane
Naloga 4: Načrtovanje proteinskih zaviralcev poškodbe celične membrane

Project tasks:
Task 1: Evaluation of NINJ1-mediated PMR contribution on the release of DAMPs
Task 2: Selection of NINJ1 segments for development of PMR inhibitors
Task 3: The effect of peptides and extracellular NINJ1 segments on PMR
Task 4: Design of protein-based inhibitors of NINJ1-mediated PMR

3. bibliografske reference, ki izhajajo neposredno iz izvajanja projekta

4. logotip ARIS in drugih sofinancerjev

aris
Javna agencija za znanstvenoraziskovalno
in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije