

ИНОВАТИВНИ НИСКОТОКСИЧНИ БИОЛОГИЧНО-АКТИВНИ СРЕДСТВА ЗА ПРЕЦИЗНА МЕДИЦИНА (БиоАктивМед)

1. НЕОБХОДИМОСТ ОТ ПРОГРАМАТА

Персонализираната медицина цели поставяне на пациента и нуждите на уникалния му организъм в центъра на лечението. Това предполага своеобразна революция във фармацията от гледна точка на днешните ѝ постижения. При лечение е необходимо в основата да се постави познанието за всеки отделен човек и неговото заболяване при определяне на компонентите на лечението му.

Повечето от най-тежките социално значими съвременни заболявания са свързани със злокачествени образувания, микробни и вирусни инфекции, както и невродегенеративни заболявания, засягащи милиони хора по света.

Въпреки добрата ефективност на конвенционалните антинеопластични лекарства, те показват ниска селективност (засягат и бързоделещите се нормални клетки), което води до тежки странични ефекти като миелосупресия и гастро-интестинални нарушения, а също така и прояви на кардио-, хепато- и нефротоксичност, и други.

В терапията на инфекциозните заболявания се използват ограничен брой лекарствени средства за системно приложение. Основен проблем при тези средства е появата на щамове, които са резистентни към един или повече от използваните медикаменти. Лечението на имунокомпроментирани пациенти, които са много по-често засегнати от (мулти)-резистентни вирусни и микробни щамове, е значително по-трудно, по-продължително и значително по-скъпо. То е съпроводено с временна или трайна нетрудоспособност, а не рядко и с летален изход. Това налага необходимостта от разработването на алтернативни по-малко токсични средства, които да подпомогнат борбата с тези заболявания.

От изключителен интерес са проучванията върху биологичните ефекти на природни съединения с превантивен или терапевтичен потенциал към туморни образувания и вирусни, бактериални, гъбични и различни паразитни инфекции, както и при невродегенеративни заболявания. Природата предлага неизчерпаем набор от биологично активни съединения, които са по-слабо токсични от синтетичните, като се понасят по-добре от човешкия организъм. Тоталните екстракти, изолирани от растения и безгръбначни животни, поради съдържанието на повече от едно активно вещество, наподобяват комбинирана терапия с няколко синтетични компонента, което е и един от основните подходи за преодоляване на множествената лекарствена резистентност. В редица случаи такъв подход е с предимства както по отношение на особеностите на причинителите, така и по отношение на специфичността на отделния пациент.

България се отличава с уникалните си климатични и екологични предимства, като предлага удивително разнообразие от растителни и животински видове – източници на биологично-активни субстанции с потенциална приложимост като високоактивни хранителни добавки и козметични средства.

Развитието на протеомиката, метаболомиката и биоинформатиката в днешни дни води до възможности за практическо използване на натрупаната информация. Това прави възможно изучаването на продукти от природни суровини като потенциален обект за прилагане в персонализираната медицина и профилактика. За да се постигнат резултати в тази сфера, ще е необходим насочен анализ на нови и съществуващи данни в световен мащаб, както и мултидисциплинарен екип с широк спектър на експертиза. Целта е да се разкрие и реализира фармакологичния потенциал на тези нискотоксични иновативни средства и форми на приложение до етап, позволяващ персонализираното им приложение за един по-здравословен и по-пълноценен като качество и продължителност начин на живот.

2. ОБЩЕСТВЕНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Настоящата програма включва научноизследователски дейности, които отговарят на приоритетните предизвикателства на ЕС, като целевите инвестиции в научни изследвания и иновации ще имат реално въздействие върху здравето на гражданите.

Също програмата има пряко отношение, като **допълване и доразвиване** на поставените цели и задачи на два центъра по компетентност :

- BG05M2OP001-1.002 „Устойчиво оползотворяване на био-ресурси и отпадъци от лечебни и ароматични растения за иновативни биоактивни продукти“ .
- BG05M2OP001-1.002-0019: „Чисти технологии за устойчива околна среда – води, отпадъци, енергия за кръгова икономика“ .

Поради непрекъснато нарастващите разходи за здравеопазване, иновативните технологии за разработване на нови природни средства и терапии имат потенциал да намалят разходите за неефективно и скъпоструващо лечение.

3. СРОК НА ПРОГРАМАТА: Август 2018 – Декември 2021 г.

4. ОБЩ БЮДЖЕТ НА ПРОГРАМАТА: 5 900 000 лв.

- 2018 год. – 1 300 000 лв.
- 2019 год. – 1 600 000 лв.
- 2020 год. – 1 500 000 лв.
- 2021 год. – 1 500 000 лв.

5. ЦЕЛИ НА ПРОГРАМАТА

5.1. Общата цел на представената програма е насочена към провеждане на фундаментални и приложни научни изследвания за:

- Създаване и разработване на нови биологично активни средства от природни източници от България за превенция и терапия на някои заболявания, с което да се подобри здравето и качеството на живот на населението;
- Съдействие за ориентиране на здравната система в посока на превантивна, прецизирана и персонализирана медицина.

5.2. Специфични цели:

Специфичните цели включват фундаментални и приложни изследвания на иновативните средства:

5.2.1. Фундаменталните изследвания са насочени към:

- Сравнително проучване и разработване на нови биологично активни вещества с антиинфекциозен и противотуморен ефект, както и срещу невродегенеративни заболявания. Това ще подпомогне решаването на важни проблеми от глобален характер, стоящи пред здравните и социални системи, каквито са някои бактериални, вирусни, гъбични и паразитни инфекции, както и туморни и невродегенеративни заболявания.
- Създаване на активни комплекси от нови вещества и изясняване на механизмите им на действие.

5.2.2. Приложни изследвания:

Знанията, генерирани от проведените фундаментални изследвания, ще бъдат в основата на:

- Разработване на нови биологично активни вещества с потенциален антиинфекциозен и антитуморен ефект, както и нови средства срещу невродегенеративните заболявания. Планира се внедряването на нискотоксични средства с нови механизми на действие;
- Разработване и внедряване в практиката на иновативни и безопасни здравословни хранителни добавки и средства за локално приложение с превантивен и повишаващ физическата устойчивост потенциал.

5.2.3. Повишаване на квалификацията на учени и изследователи и обезпечаване на оптималното използване на наличната съвременна научно-изследователска инфраструктура.

5.2.4. Разработване на информационна и комуникационна стратегия за разпространяване и полупяризиране на получените резултати от научно-изследователската и внедрителската дейност.

5.2.5. Разработване на стратегии и програми за устойчиво управление на проекта и трансфер на знания към съответните управляващи органи.

5.2.6. Стимулиране на мултидисциплинарно партньорство в духа на препоръките на Европейската комисия за преодоляване на фрагментацията в българската наука чрез насърчаване на интеграцията и взаимодействието между различните публични научно-изследователски институти и университети, за да се изгради критична маса и да се избегне припокриване и дублиране на ресурсите.

6. ОБХВАТ НА ПРОГРАМАТА

Програмата е насочена към осигуряване на необходимите условия за провеждане на научно-изследователски, научно-приложни и биоинформатични дейности в приоритетни направления свързани с:

6.1. Целите на Национална стратегия за развитие на научните изследвания (НСРНИ) и особено по отношение на "Здравеопазване, демографски промени и благополучие";

6.2. Иновационната стратегия за интелигентна специализация (ИСИС) в две от приоритетните области – биотехнологии за здравословен начин на живот и информационни и комуникационни технологии (ИТ подходи в медицината).

6.3. ИСИС „Индустрия за здравословен живот и био-технологии”, като:

- Разработване и предлагане на нови, нискотоксични биологично активни вещества с антиинфекциозен потенциал и ефективни срещу невродегенеративни и злокачествени заболявания;
- Персонализирана превантивна медицина за по-добро качество на живот;
- Провеждане на изследвания и разработване на система за оценка на качеството на новите средства и тяхното въздействие върху здравния статус на индивидуалния пациент и практически здрав индивид.

7. ДЕЙНОСТИ ПО ПРОГРАМАТА

Предвижда се дейностите по програмата да бъдат организирани в следните тематични раздели:

Раздел 1: *Разработване на нови нискотоксични активни вещества от различни източници с антитуморен ефект с цел прилагане в персонализираната и превантивна медицина.*

- Разработване на ефективни технологии за получаване на нови активни вещества от различни източници и структурно охарактеризиране;

- Определяне на антинеопластичната активност на различни природни продукти в *in vitro* и *in vivo* моделни системи на различни малигнени заболявания при човека;
- Оценка на пролиферативния и туморогенен потенциал на карциномни клетки, след вътреклетъчното им микроинжектиране с помощта на робот; провеждане на хистопатологичен анализ на туморната тъкан и органите на имунната система от третиранни с природни продукти опитни животни;
- Изследване на механизма на индукция на клетъчна смърт в туморните клетки (апоптоза, некроза и/или автофагия) с помощта на съвременни методи и техники;
- Обяснение на антитуморното действие на природните продукти, на базата на получените резултати от проведените изследвания, както и търсене на възможности за разработване на нискотоксични средства със статут на хранителни добавки и козметични средства.

Раздел 2: Характеризиране на нискотоксични активни вещества с антиинфекциозен потенциал и ефективни срещу невродегенеративни заболявания.

- Оценка на инхибиращата активност на нови компоненти срещу различни бактериални щамове и изследване на колонизиращи бактериални видове, които са подходящи като живи вектори за ваксини и като активни производители на молекули с нови фармакологични свойства;
- Оценка на противогъбичковата активност на нови компоненти срещу гъбични щамове и други, които са високо-рискови патогени и са развили множествена лекарствена резистентност;
- Оценка на антипаразитната активност на новите средства върху моделни системи;
- Оценка на нови биологично активни продукти и техни комбинации срещу невродегенеративни заболявания.

Раздел 3: Изследване на механизмите на действие на новите нискотоксични активни форми и комбинации на вещества, от гледна точка на приложимостта им в биофармацевтичната промишленост.

- Осъществяване на комплексен подход (*in vitro*, *in vivo* и *in ovo*) за изследване на биологичната активност и безопасността на химични съединения и вещества с природен произход като антитуморни, антимикробни, антивирусни и противопаразитни средства, както и тестове за цитотоксичност и генотоксичност, канцерогенност, мутагенност и тератогенност;
- Създаване на комплекси от активни нискотоксични съединения и изследване на механизмите на проникване и свързване в еукариотни, бактериални, гъбичкови клетки и вируси;
- Проучване на защитните и терапевтични ефекти на вещества от природен произход върху невродегенеративни процеси в мозъка на гризачи.

- Изследване с помощта на съвременни методи на механизмите на антитуморни и антиинфекциозни ефекти на новите нискотоксични биоактивни средства.

Раздел 4: Разработване и апробиране на комплексен изследователски подход, съчетаващ теоретични, изчислителни и експериментални методи и техники за прогнозиране и модулиране на терапевтичния ефект на биологично активни вещества:

- Идентифициране на първичната структура на индивидуални пептиди в многокомпонентни смеси с природен произход и предсказване на пространствената им структура; валидиране на резултатите чрез ЯМР структурни изследвания на представителни пептиди;
- *In silico* изследване на разтворимостта на получените пептиди при физиологични условия в моно- и мултипептидни състави, с цел проследяване на процесите на агрегация и образуване на клъстери (размер, състава и динамика на формиране);
- Получаване на експериментални данни за образуването на клъстери в разтвор за калибриране на параметрите и валидиране на моделната прогноза;
- Моделиране и анализ на пептид-мембранно взаимодействие: енергетика, фазова структура, образуване на пори, пептидна дифузия;
- Експериментални изследвания на антибактериалната активност на пептидната извадка;
- Установяване на съответствие между първичната и вторичната структура и потенциала на пептидите за инхибиране на бактериалната активност;
- Експериментални изследвания на пептидното проникване в клетъчната мембрана за осигуряване на входни данни и валидиране на разработения *in silico* модел на пептид-мембранно взаимодействие;
- Изследване преминаването на биологично активни новосинтезирани и природни вещества през кръвно-мозъчната бариера.

8. ОЧАКВАНИ РЕЗУЛТАТИ

8.1. Фундаментални резултати

Очаква се изследванията да доведат до създаване на нови и съществено подобрени продукти, получени от природни източници.

- Ще бъдат изолирани нови пептиди, гликопептиди и гликани от природни източници, както и комбинирани екстракти;
- Ще бъде дадена оценка на потенциалното въздействие на тези нискотоксични биоактивни съединения и комплекси като потенциални антиинфекциозни, антитуморни средства, както и такива повлияващи невродегенеративния процес.
- Ще бъдат разработени нови активни съставки и опитни образци на базата на активността на разработените нови вещества и направената оценка на промените в протеомния профил на бактериални, вирусни, паразитни и гъбични клетки, които да се вложат в иновативни средства.

Успешното разработване на алтернативни подходи в борбата срещу инфекциозни, невродегенеративни и злокачествени заболявания ще допринесе за подобряване на качеството на живот на населението. Също ще намали натиска върху здравната и социалната системи чрез оптимизиране и намаляване на медицинските разходи при мултирезистентни инфекции, както и периодите на нетрудоспособност на засегнатите, което ще има *забележими икономически и социални ползи за страната*.

8.2. Приложни резултати

Очаква се изследванията да доведат до:

- Разработване на нови методологии за изследване на биологично активни вещества и определяне на качеството и приложимостта им, като нови продукти за целите на персонализираната и превантивна медицина.
- Разработване на технологии за използване на био-ресурси и тяхното преобразуване в потенциални нискотоксични средства с антиинфекциозен ефект, както и срещу злокачествени и невродегенеративни заболявания;
- Създаване на система за оценка на качеството и функционалността на новоразработените продукти и тяхното въздействие върху човешкото здраве;

Получените резултати могат да доведат до използване на тези активни вещества с цел подобряване на състоянието при пациенти. Също разработването и изследването на механизмите на действие на нови антитуморни препарати ще увеличи възможностите за по-щадяща и съобразена с индивидуалните особености на конкретния пациент терапия. Борбата срещу бактериалните, гъбични и вирусни инфекции ще допринесе за подобряване качеството и продължителността на живот, което ще има икономически и социални ползи за населението.

Наред с това е предложен и *План за действие* за стимулиране на „Регионални екосистеми за биоикономика“, изградени около регионални действащи иновационни системи и клъстери. Създадена е и *българска технологична платформа* за трансфер на знания и интелектуална собственост в областта на аграрните науки.

9. БЕНЕФИЦИЕНТИ:

Допустими бенефициенти са:

- Акредитирани висши училища по чл. 85, ал. 1, т.7 на ЗВО;
- Научни организации по чл. 47, ал. 1 на ЗВО, които образуват консорциум¹ от минимум 7 организации, от които предефинирани партньори са тези, които имат принос над 10% от публикуваните научни резултати в областта на националната научна програма „БиоАктивМед“ за последните 3 години. В програмата ще участват научни колективи от Българска академия на

¹ Консорциум: Неформално сдружение, сформирано на базата на подписано партньорско споразумение между бюджетни научни организации и висши училища за извършване на научни изследвания за периода на действие на Националната научна програма

науките (БАН), Медицински университет-София, Софийски университет „Св.Климент Охридски“, Национална спортна академия „Васил Левски“.

За изпълнение на националната научна програма „БиоАктивМед“ се предвижда формиране на консорциум от научните организации и висши училища, които заявяват готовност за изпълнение на конкретни задачи от програмата с доказан научен капацитет на научен екип, в съответствие с възприетите показатели и индикативни параметри за изпълнение на програмата.

Консорциумът ще се управлява от Изпълнителен съвет (ИС) в състав от 7 члена, които са представители на научните организации със заявени и най-много одобрени задачи и с най-висок научен капацитет.

За постигане на по-голямо въздействие на резултатите от научните изследвания върху обществото и в частност в икономиката се въвежда Надзорен съвет с представители на бизнеса, местни власти, МОН, МФ, МЗХ, неправителствени организации като асоциации по здравеопазване и спорт, който да наблюдава и контролира дейностите на ИС при изпълнението на националната научна програма „БиоАктивМед“. Основната цел на Надзорния съвет е да осигурява отговорни към обществото и икономиката изследвания и да повишава социално-икономическото въздействие на получените резултати.

Предвижда се програмата „БиоАктивМед“ да продължи четири години, като за всяка година консорциумът представя отчет за извършената работа, степента на достигане целите на националната научна програма и предложения за актуализиране на работната програма с конкретни количествени стойности на индикаторите.

Националната научна програма за прилагане на нови средства и подходи за развитие на персонализираната медицина и спорта в България може да се осъществи чрез съвместно сътрудничество между посочените организации.

10. ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ПРОГРАМАТА И ИНДИКАТИВНИ ПАРАМЕТРИ

Работните раздели предвиждат както насочени фундаментални, така и приложни изследвания. Следователно, заложените показатели за изпълнението на Програмата и съответните индикативни параметри са както следва:

- Брой разработени и предложени стратегии, модели и технологични решения – 2;
- Брой на нови активни вещества, вложени в антитуморни средства – 1;
- Брой на нови нискотоксични активни вещества, вложени в антиинфекциозни средства – 2;
- Брой на нови нискотоксични активни вещества, вложени в средства срещу невродегенеративни заболявания – 1;
- Брой комплексни подходи за изследване на биологична активност и безопасност на химични съединения и вещества с природен произход – 2;
- Брой моделни системи *in vivo* за изследване на антипаразитна активност на синтетични и природни съединения – 1;
- Брой на работни посещения на участници в проекта във водещи изследователски инфраструктури в чужбина и посещения на чужди учени у нас - 3 на година;
- Брой участия в национални и международни научни форуми и изложения - 10 на година;

- Брой мероприятия за популяризиране на получените резултати (конференции, семинари, кръгли маси, информационни дни) – 6;
- Брой на млади учени – пост-докторанти, докторанти и студенти, участвали в програмата – 6-8;
- Брой изградени международни научни мрежи – 1;
- Брой бизнес-партньори, привлечени в изпълнение на програмата – 3;
- Брой становища на индустрията за интерес и подкрепа на тематиката на програмата и заявили желание за съвместни проекти – 3;
- Брой неправителствени и браншови организации, привлечени за изпълнение на програмата – 2;
- Брой информационни кампании – 2;
- Брой научни публикации в специализирани списания и/или научни поредици с импакт-фактор (IF) и/или импакт-ранг (SJR) – 8-10;

11. МОНИТОРИНГ

Мониторингът върху изпълнението на програмата се осъществява на две нива:

- Проверки, анализи, изготвяне на междинни и финален доклади, базирани на пряката и на обратната връзка между лицата и организациите, имащи отношение по изпълнението на програмата;
- Документална или техническа проверка на място от представители на МОН или оценка за изпълнението на програмата от външна организация. Разходите за мониторинг, в случай че са необходими такива, са в рамките на разчетените средства по програмата.

За мониторинг на изпълнението на националната научна програма „БиоАктивМед“ за силна биоикономика и качество на живот се определя администратор на програмата – служител на МОН, който на всеки 6 месеца изготвя доклад за резултатите от наблюдението върху изпълнението на програмата, степента на достигане на целите и показателите, както и направените финансови разходи. Периодичният доклад завършва с препоръки за продължаване или спиране изпълнението на програмата, включително и необходимите условия за това.

Администраторът на националната научна програма за силна биоикономика и качество на живот присъства на всички заседания на изпълнителния и Надзорния съвет, общи събрания на изпълнителите без право на глас и събира данни за изпълнението на Програмата и за финансовите разходи, както от изготвените от изпълнителя отчети съгл. т. 5 от Програмата, така и от собствените си наблюдения.

12. ДЕМАРКАЦИЯ

Научните организации, отговорни за изпълнение на конкретни задачи от националната научна програма „БиоАктивМед“ включват за финансиране от програмата само дейности, които не се финансират с други средства по европейски или национални програми.

Средствата по националната програма не могат да се използват за дейности с еднакво предназначение, финансирани от фондовете на Европейския съюз, друго национално финансиране, както и други донорски програми.

12. ПРОЦЕДУРА ЗА ФИНАНСИРАНЕ

- а) В срок до 15 дни от приемането на националната научна програма „БиоАктивМед“ МОН отправя покана до предефинираните бенефициенти с принос над 10% от научната продукция в областта на Персонализираната медицина и спорта.
- б) В срок от 2 месеца от получаване на поканата водещият партньор предава в МОН споразумение, подписано от предефинираните и асоциирани партньори, в което ясно са определени правилата за разпределение на дейностите за изпълнение на тази програма, степента на изпълнение на залегналите индикатори и получените резултати, на финансовите средства за първата финансова година, вкл. и правилата за достъп на получените в програмата научни резултати и научна апаратура.
- в) МОН сключва договор за финансиране на програмата с водещият партньор, като неразделна част от него е подписаното партньорско споразумение заедно с разпределението на дейностите и финансовите средства за тяхното изпълнение. Водещият партньор се задължава да координира работата на консорциума и да извърши разпределението на бюджетните средства към партньорите
- г) Водещият партньор предава ежегоден отчет за извършената работа в МОН в срок до края на месец ноември на текущата година.
- д) В двумесечен срок от предаването на отчета МОН оценява изпълнението на дейностите и определя бюджета за следващия програмен период.
- е) МОН може да поставя допълнителни изисквания към дейностите, резултатите и целевите индикатори, както и към изпълнението на програмата.