

**ИНОВАТИВНИ НИСКТОКСИЧНИ 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 бързодейщите 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: 2018-2022

4. ОБЩ ИНДИКАТИВЕН БЮДЖЕТ НА ПРОГРАМАТА - до 5 900 000 лв.

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

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. В НП са заложили нови биологично-активни вещества, изолирани от природни източници, а не синтезирани вещества.
- Краткото време, заложило за изпълнение, както и финансовата рамка на програмата не позволяват разработване на нови лекарствени средства, поради което в НП са заложили разработване на хранителни добавки и козметични продукти.

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 популяризиране 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 биоинформационни 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 (IT 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;

➤

Оц

енка 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 третирани 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 моделиране, прогнозиране и модулиране на терапевтичния ефект на субекти - пептиди, протеини, гликопептиди, ензими, гликопротеини и др. биологично активни органични съединения:*

- 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.

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 5 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. Водещи организации са Българска академия на науките (БАН), Медицински университет – София и Медицински университет – Пловдив. Потенциални партньори могат да бъдат Софийския университет „Св. Климент Охридски“, Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“, Химикотехнологичен и металургичен университет, Национална спортна академия, вкл. и съвместни лаборатории на горепосочените организации към Сдружението за научно изследователска и развойна дейност и др.

За изпълнение на националната научна програма „БиоАктивМед“ се предвижда формиране на консорциум от горепосочените научни организации и висши училища с най-висок капацитет, 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, на основата на подписано споразумение.

Координаторът на Програмата ще бъде предложен от водещите партньори предвид експертизата му в областта на биотехнологиите и персонализираната медицина. Координаторът следва да бъде одобрен от ИС на консорциума и за негов председател.

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 (фирми, чиято дейност е свързана с фармация, козметика и медицина), на Столична

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

община, Министерството на образованието и науката (МОН), Министерството на земеделието и храните, Министерството на околната среда и водите, София Тех Парк АД, който да следи изпълнението на националната научна програма „БиоАктивМед“. Основната цел на Надзорния съвет е да осигурява отговорни към обществото и икономиката изследвания и да съдейства за повишаване на социално-икономическото въздействие на получените резултати. Надзорният съвет ще наблюдава и контролира работата на ИС при изпълнението на програмата и ще насочва дейностите ѝ в посока за постигане на максимална полза за обществото.

Предвижда се програмата „БиоАктивМед“ да продължи четири години, като за всяка година консорциумът, съгласувано с ИС, 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 за изучаване на биологичните ефекти на природни съединения с превантивен или терапевтичен потенциал - 2
- Брой модели и/или технологични решения – 2;
- Брой на идентифицирани, характеризирани и експериментално разработвани нови съединения с потенциал за бъдещо клинично развитие с фармакологичен потенциал за антигуморни средства – 1;
- Брой на идентифицирани, характеризирани и експериментално разработвани нови съединения с потенциал за бъдещо клинично развитие с фармакологичен потенциал за антиинфекциозни средства – 2;
- Брой на идентифицирани, характеризирани и експериментално разработвани нови съединения с потенциал за бъдещо клинично развитие, с фармакологичен потенциал за 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 - 3 на година;
- Брой мероприятия за популяризиране на получените резултати (конференции, семинари, кръгли маси, информационни дни) – 4;
- 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 (като гаранция за устойчивост) – 2;
- Брой информационни кампании – 2;
- Брой научни публикации в специализирани списания и/или научни поредици с импакт-фактор (IF) и/или импакт-ранг (SJR) –10-12;

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 организацията, 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 присъства на всички заседания на изпълнителния и Надзорния съвет и на 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 съгласно 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.

13. 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.

**НАЦИОНАЛНА НАУЧНА ПРОГРАМА „ИНОВАТИВНИ НИСКОТОКСИЧНИ
БИОЛОГИЧНО-АКТИВНИ СРЕДСТВА ЗА ПРЕЦИЗНА МЕДИЦИНА“**

- 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.