



Colin M. Howles, M.D., Ph.D., CBiol MSB., FRSM



Dr. Colin Michael Howles pracuje 36 rokov v oblasti reprodukčnej endokrínologie. V roku 1984 začal svoju kariéru v oblasti IVF, keď sa pripojil k priekopníckemu tímu pod vedením pána Patricka Steptoea a profesora Roberta Edwardsa na prvej IVF klinike na svete v Bourn Hall, Cambridge vo Veľkej Británii. V súčasnosti pôsobí v Ženeve a v roku 2013 založil spoločnosť ARIES Consulting, ktorá sa venuje inovačným technológiám a najmodernejším riešeniam na zlepšenie výsledkov liečby pre páry, ktoré majú problémy s počatím. Aktuálne pomáha niekolkým spoločnostiam s biotehnologickými a medicínskymi zariadeniami a taktiež priamo spolu-pracuje s IVF klinikami po celom svete.

Dr. Howles pracoval 25 rokov v oblasti liečby plodnosti na rôznych pracoviskách spoločnosti Serono, dnes Merck Serono, a koncom osemdesiatych a v deväťdesiatych rokoch 20. storočia sa zaoberal vývojom a klinickým zavedením prvého vysoko purifikovaného gonadotropínu odvodeného z moču (Metrodin HP) a neskôr rekombinantného h-FSH (follitropin alfa; GONAL-f), rh-LH (LUVERIS), rhCG (OVITRELLE) a antagonistu GnRH, cetrorelixu (CETROTIDE).

Často prednáša na všetkých kontinentoch a doteraz publikoval príspevky vo viac ako 75 recenzovaných prácach, kapitolách v knihách a je spoluautorom Učebnice o technikách asistovanej reprodukcie. Dr. Howles získal titul PhD. v odbore Reprodukčná endokrinológia a je členom vedeckej spoločnosti Royal Society of Medicine v Londýne.

Dr. Colin Michael Howles, has worked for 36 years in the field of Reproductive Endocrinology. In 1984, he started his career journey in human IVF when he joined the pioneering team of the late Mr Patrick Steptoe and Prof. Robert Edwards in the world's first IVF clinic, Bourn Hall, Cambridge, UK. Dr. Howles is currently based in Geneva and in 2013 founded the company ARIES Consulting that is committed to delivering innovative technologies and cutting edge solutions to improve treatment outcomes for couples who have difficulty conceiving. He is currently assisting a number of biotech and medical device companies as well as working directly with IVF clinics across the world.

He spent 25 years working in the Fertility therapeutic area for Serono and latterly Merck Serono, and during the late 1980's and 1990's, Colin was involved in the development and clinical introduction of the first highly purified urinary derived gonadotropin (Metrodin HP) and, subsequently, recombinant h-FSH (follitropin alfa; GONAL-f), rh-LH (LUVERIS), rhCG (OVITRELLE) and the GnRH antagonist, cetrorelix (CETROTIDE).

He has lectured widely across the Continents and to date, contributed to over 75 peer reviewed papers, book chapters and is a co-editor of the Textbook of Assisted Reproductive Techniques. He holds a Ph.D. in Reproductive Endocrinology and is a Fellow of the Royal Society of Medicine in London.

Colin M. Howles

ARIES Consulting, Ženeva, Švajčiarsko
ARIES Consulting, Geneva, Switzerland



Historický prehľad vývoja gonadotropínov v liečbe ľudskej fertility a perspektívy do budúcnosti

A history of gonadotrophin development for human fertility treatment and future perspectives

Objav a účinok gonadotropínov prvýkrát opísal začiatkom 20. storočia profesor Mark Crowe a jeho kolegovia Zondek a Aschheim. Napriek tomu sa prvé deti po užívaní FSH narodili až začiatkom 60-tých rokov minulého storočia.

Výskum v 60-tých rokoch otvoril dvere pre širšie využitie urinárnych gonadotropínov, čo za pomoci britskej dvojice priekopníkov IVF metódy Patricka Steptoea a Roberta Edwardsa viedlo v 70-tých rokoch k narodeniu prvého dieťaťa zo skúmavky – Louise Brownovej. Louise bola ale „produkтом“ natívneho cyklu, keďže Bob a Patrick spočiatku neuspeli s použitím HMG u ľudí, a tak sa vrátili späť k prirodzenému cyklu.

Používanie gonadotropínov spolu s GnRH agonistami za účelom blokovania endogénneho nárastu hladiny LH v IVF sa dramaticky rozšírilo v 80-tých rokoch, keď už bolo jasné, že limitujúcim faktorom na dosiahnutie tehotnosti je optimalizácia počtu a kvality oocytov. Toto obdobie poznamenalo tiež začiatok vývoja omnoho čistejších FSH preparátov. Koncom 80-tých rokov to bol významný skok do sveta vývoja rekombinantných liekov a od roku 1995 aj klinickej dostupnosti vysoko purifikovaných a konzistentných rekombinantných gonadotropínov získaných z DNA. Ovariálna stimulácia sa v súčasnosti stala neodlúčiteľnou súčasťou všetkých metód asistovanej reprodukcie.

Od 90-tých rokov sa vynaložilo veľa úsilia na vývoj jednoduchého použitia injekčného pera, zatiaľ čo snaha posunúť sa na vyššiu úroveň komfortu pri podávaní gonadotropínov (perorálne alebo transdermálne) je plná problémov, a možno sa nikdy nebude realizovať.

Pokusy o predĺženie polčasu natívneho FSH (a tým aj zníženie počtu injekcií) vedú prostredníctvom vývoja chimerickej FSH-CG molekuly k uvedeniu nového produktu. Osvojenie si jeho klinického využitia je ale veľmi pomalé kvôli celému radu faktorov, vrátane pravdepodobne najdôležitejšej zmeny v klinickej praxi, ktorá smeruje k celkovej redukcii počtu oocytov získaných v jednom IVF cykle.

Dnes sme svedkami uvedenia novej inovatívnej skupiny rekombinantných FSH liekov (biosimilárov), ktoré poskytnú viacerým pacientkám prístup k týmto vysoko kvalitným biologickým produkptom. Celkovo máme šťastie, že disponujeme rozsiahlym portfóliom farmaceutických prípravkov, ktoré môžeme využiť v liečebných protokoloch. V súčasnosti, podľa môjho názoru, nie je úlohou zvyšovať počet liekov, ale optimálne využiť každý jeden z nich, aby sa šanca pacientky na dosiahnutie tehotnosti maximalizovala.

Whilst the discovery and action of the gonadotrophins was first described in the early 20th century by Crowe and colleagues and Zondek and Aschheim, it was not until the early 1960s that the first babies were born to women who had received FSH containing drugs.

This work opened the door for the more widespread use of urinary derived gonadotrophins in the 1960s and 1970s leading up to the birth of the first IVF baby, Louise Brown, by the pioneering British team, Patrick Steptoe and Robert Edwards. However, Louise was a product of a natural cycle, as Bob and Patrick had been initially unsuccessful in using HMG in their early human IVF work and thus moved back to natural cycles.

However in the 1980s as it became apparent that optimising the number and quality of oocytes ultimately influences the achievement of high pregnancy rates, the use of gonadotrophins expanded dramatically in IVF and was coupled with GnRH agonists to block the endogenous LH surge. This era also marked the start of the development of much purer FSH preparations and in the late 1980s a significant leap into the world of recombinant drug development and the clinical availability from 1995 of highly pure and consistent recombinant DNA derived gonadotrophin drugs. Ovarian stimulation has now become an integral part of all assisted reproductive techniques (ART).

Since the 1990s much effort has been put into the development of easy to use pen injection systems, whilst efforts to move to the next level of convenience for gonadotrophin drug administration – oral /transdermal have been fraught with difficulties and may never be realized.

Attempts to extend the half-life of native FSH (and hence reduce the number of injections) through developing a chimeric FSH-CG molecule have been successful and led to the launch of a product, but its adoption in clinical use has been very slow due to a whole host of factors, including probably most importantly a change in clinical practice which has led to a general reduction in the number of oocytes harvested in an IVF cycle.

Today we are witnessing the introduction of a new innovative group of recombinant FSH drugs (biosimilars), which will provide access to more patients to these high quality biologics. Overall, we are fortunate to have a large armamentarium of pharmaceutical agents to utilize in treatment protocols. The challenge now is not more drugs but in my view how to utilize each one of them optimally in order to maximize a patient's chance of achieving a pregnancy.



VITA NOVA