

Die HuCAL-Technologie - auf dem Weg zum Industriestandard

Unser Wissen über das Entstehen von Krankheiten wie auch die Möglichkeiten zur Früherkennung, Diagnose und Therapie nehmen täglich zu. Dieser Prozess wird durch die weltweite Grundlagenforschung an Universitäten und Forschungseinrichtungen sowie durch die anwendungsorientierte Forschung in der Pharma- und Biotechnologiebranche gefördert. Das zunehmende Wissen über die richtigen Strategien zur Bekämpfung der entscheidenden Zielmoleküle führt jedoch gleichzeitig zu steigenden Anforderungen an Antikörper und die Anbieter von Antikörpertechnologien. Obwohl einige wenige Systeme in der Lage sind, vollständig humane Antikörper herzustellen, bietet lediglich die HuCAL GOLD-Technologie das Maß an Flexibilität und Optimierungspotenzial, das Forscher der Pharmaindustrie benötigen, um sich diesen Anforderungen stellen zu können. Aus diesen Gründen glauben wir, dass unsere Technologie die fortschrittlichste ist, um den steigenden Ansprüchen der Life-Sciences-Industrie gerecht zu werden.

Erste MorphoSys-Antikörper in der Klinik

MorphoSys' wichtigste Umsatzquelle im Geschäftsjahr 2005 waren therapeutische Kooperationen mit Partnern aus der Pharmaindustrie. Zum Jahresende 2005 verfügte MorphoSys mit seinen Partnern über 29 aktive Antikörperprogramme in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Als erster HuCAL-Antikörper erreichte im Februar 2005 der innerhalb der Kooperation mit der GPC Biotech AG entwickelte Medikamentenkandidat 1D09C3 die klinische Phase-1-Studie. Anfang 2006 folgte MorphoSys' Partner Roche mit einem zur Behandlung von Alzheimer

vorgesehenen Antikörper. Damit befinden sich nun zwei Projekte basierend auf der MorphoSys-Technologie in der Erprobung am menschlichen Patienten. Der Beginn klinischer Studien markiert für MorphoSys einen wichtigen Schritt: Investoren messen Reife und Wert einer Medikamenten-Pipeline an der Anzahl der Projekte, die sich in klinischen Studien befinden, da diese näher an der Marktreife sind. Darüber hinaus erhält MorphoSys zu Beginn der klinischen Phasen attraktive erfolgsabhängige Meilensteinzahlungen.

Jüngste klinische Studie: Antikörper gegen Alzheimer

Der zweite in die klinische Studie gelangende Antikörper aus der HuCAL-Bibliothek ist ein vom Pharmakonzern Roche entwickelter Medikamentenkandidat zur Alzheimer-Therapie. Alzheimer gilt als eine der größten Bedrohungen für die alternden Industrienationen. Schätzungen zufolge leiden allein in Deutschland rund eine Million Menschen, in den USA annähernd fünf Millionen an dieser Form der Demenzerkrankung. Derzeit gibt es keine Möglichkeit zur Heilung von Alzheimer, lediglich dessen Fortschreiten kann verzögert werden. Die momentan zur Behandlung von Alzheimer eingesetzte Memantine-Medikamentenklasse erzielte im Jahr 2005 ein Umsatzvolumen von rund 660 Mio. US\$, wobei Prognosen allein für diese Kategorie von einem Marktvolumen von rund 1 Mrd. US\$ in den kommenden Jahren ausgehen. Aufgrund ihrer wenig selektiven Wirkungsweise sind Memantine-Produkte mit hohen Nebenwirkungen verbunden und können nur in geringer Dosis bei daher reduziertem Behandlungserfolg eingesetzt werden. Der in Zusammenarbeit mit Roche identifizierte Antikörper greift die für Alzheimer typischen, krankhaften Ansammlungen des Proteins Amyloid beta im Gehirngewebe an. Eine Auflösung dieser als ‚Plaque‘ bezeichneten Aggregate wird von der internationalen Alzheimer-Forschung als viel versprechender Ansatzpunkt für eine Therapie betrachtet. Eine Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit konnte mit einer Entfernung der Amyloid-beta-Ansammlungen in Verbindung gebracht werden.

Der HuCAL-basierte Antikörper 1D09C3 soll die Therapie unterschiedlicher Blutkrebsarten und Lymphomen verbessern. Jährlich erkranken mehr als 50.000 Menschen in den USA und schätzungsweise 65.000 Menschen in Europa an Non-Hodgkin-Lymphomen. Nachdem GPC Biotech im Dezember 2004 die Genehmigung für klinische Studien in der Schweiz erhalten hatte, startete der Partner von MorphoSys eine erste Phase-1-Studie am Onkologischen Institut der italienischen Schweiz (IOSI). Im August folgte die Genehmigung für ein zweites Zentrum in Italien und der Beginn einer Studie am „Istituto Nazionale dei Tumori“ in Mailand. Im November 2005 erhielt GPC Biotech die Zulassung für klinische Studien in Deutschland. Die an der Universitätsklinik Köln durchzuführende Studie soll die Sicherheit und Verträglichkeit des Antikörpers bei Patienten ermitteln und eine Empfehlung für die Dosierung sowie für das Verabreichungsschema für weiterführende Phase-2-Studien geben. Damit hat GPC Biotech das Phase-1-Studienprogramm, das schätzungsweise 28-43 Patienten umfasst, in drei Ländern erfolgreich eingeführt.

Für weitere Informationen zu Alzheimer und der Kooperation zwischen MorphoSys und Roche lesen sie bitte das Interview mit Dr. Andrew Sleight, dem Leiter der Forschungsabteilung Zentralnervensystem bei Roche, auf den Seiten 30 bis 33.



Stephen S. Yoder
Senior Counsel,
Head of Licensing and
Intellectual Property

Patentsituation unangefochten

Für forschungsintensive Unternehmen wie MorphoSys ist der Schutz des geistigen Eigentums durch Patentanmeldungen von wichtiger Bedeutung. In einer wettbewerbsintensiven Industrie wie der Biotechnologie sind patentrechtliche Auseinandersetzungen unvermeidlich. Im September 2005 konnte MorphoSys seine derzeit letzte Patentauseinandersetzung mit Applied Molecular Evolution (AME), einem 100%igen Tochterunternehmen des Pharmakonzerns Eli Lilly, zu günstigen Konditionen beigelegen. Damit ist MorphoSys gegenwärtig zum ersten Mal in seiner Geschichte als börsennotiertes Unternehmen in keinerlei Patentauseinandersetzungen mit anderen Parteien involviert.

Patentstreit beigelegt, neuer Partner gewonnen

Die erzielte Einigung mit Eli Lilly sichert MorphoSys das Recht, auf Basis der AME-Technologie bestimmte rekombinante Peptid- und Proteinsammlungen zu entwickeln und zu durchforschen sowie alle daraus hervorgehenden Produkte zu vermarkten. Gleichzeitig erhielt Lilly eine auf vier Jahre befristete Lizenz für den Einsatz der HuCAL GOLD-Technologie in ihren Forschungs- und Entwicklungsprojekten. Für alle therapeutischen Antikörper, die Lilly im Rahmen der Vereinbarung entwickelt, erhält MorphoSys Zahlungen für exklusive Lizenzen, Meilensteinzahlungen und Tantiemen auf alle Endprodukte. So gewann MorphoSys durch die Beilegung des Patentstreits mit Lilly einen neuen Partner, der zu den 20 größten Pharmakonzernen zählt. Einschließlich Lilly arbeiten zehn dieser Unternehmen derzeit bereits mit MorphoSys-Technologien.

Durch die unangefochtene Patentposition erhält MorphoSys nun eine größere Flexibilität bei der Planung zukünftiger Generationen der firmeneigenen HuCAL-Antikörperbibliothek, da die Vergleichsvereinbarung mit AME gleichzeitig den zukünftigen Einsatz und die Vermarktung aller Versionen der HuCAL-Bibliotheken durch MorphoSys oder seine Partner ermöglicht.

Erstes Patent für CysDisplay™ in Australien

Neben der Beilegung der letzten noch anhängigen Patentauseinandersetzung konnte MorphoSys seine Patentposition durch den Erhalt neuer Patente auf die firmeneigenen Technologien weiter stärken. So wurden MorphoSys ein Patent in Australien sowie ein neues Patent zur HuCAL-Technologie in den USA erteilt. Mit dem im Mai 2005 vom australischen Patentamt erteilten Patent wird die CysDisplay-Technologie – ein zentraler Bestandteil der firmeneigenen HuCAL GOLD-Antikörperbibliothek von MorphoSys – geschützt. Insgesamt verfügt MorphoSys damit über 14 erteilte Patente und mehr als 40 Anmeldungen, die derzeit weltweit eingereicht sind.

Technologie systematisch weiterentwickeln

Der Bereich der Antikörperentwicklung ist durch kontinuierlichen technologischen Fortschritt geprägt. Die HuCAL GOLD-Technologie von MorphoSys ist die derzeit am weitesten fortgeschrittene in diesem Bereich und gewinnt zunehmend Marktanteile. Von strategischer Bedeutung ist dabei für das Unternehmen, seinen technologischen Vorsprung vor der Konkurrenz auch in Zukunft zu schützen. MorphoSys prüft deshalb alle Innovationen und im Ansatz erkennbaren technologischen Trends, um die eigene Technologie kontinuierlich zu erweitern und zu modernisieren.

Dr. Armin Weidmann
Director R&D

Dr. Margit Urban
Senior Director R&D

Dr. Markus Enzelberger
Senior Director R&D

Dr. Ralf Ostendorp
Senior Director R&D



Innovatives bakterielles Produktionssystem

Eine im Jahr 2005 durchgeführte Maßnahme zur Weiterentwicklung der firmeneigenen Technologie war die Anfang November mit Wacker Biotech abgeschlossene Machbarkeitsstudie zur Herstellung von Antikörperfragmenten. Die patentierte Wacker-Technologie ist ein auf dem Bakterium *Escherichia coli* basierendes Sekretionssystem. Es unterscheidet sich von den bislang verwendeten Bakteriensystemen, in denen die Antikörper in den sie produzierenden Bakterien angereichert werden. Um das Produkt zu gewinnen, müssen die Bakterien zerstört werden. Bei dem von Wacker verwendeten System hingegen wird das Protein von den Bakterien noch während des Herstellungsprozesses - oder der Fermentation - in das umgebende Nährmedium abgegeben. Bislang nutzte Wacker das System zur Produktion von einfach aufgebauten Proteinen. Die im Auftrag von MorphoSys durchgeführte Studie belegte erstmals, dass auch die Produktion von Antikörperfragmenten mit diesem System möglich ist. Dies ist umso bemerkenswerter, als diese wesentlich komplexer aufgebaut sind und beispielsweise aus zwei verschiedenen Untereinheiten bestehen. Der Einsatz der Wacker-Technologie versetzt MorphoSys künftig in die Lage, Antikörperfragmente in größeren Mengen und auf wesentlich einfachere Art und demzufolge kostengünstiger zu produzieren. Verwendet werden können diese Fragmente für diagnostische und therapeutische Zwecke sowohl für eigene Projekte von MorphoSys als auch für solche in Zusammenarbeit mit Partnern. Eine entsprechende Forschungslizenz hierzu hat MorphoSys von Wacker erworben. Im Bereich der Entwicklung von Forschungsantikörpern versprechen solche Verbesserungen der Produktionsmethoden eine Reduzierung der Herstellungskosten und letztlich eine Erhöhung der Gewinnmargen.

Produktion in menschlichen Zelllinien

Neben der Produktion in Bakterien stellt die Produktion in menschlichen Zelllinien eine wichtige Methode für MorphoSys dar. Zusätzlich zu einer sehr hohen Ausbeute des produzierten, vollständigen Antikörpermoleküls verleiht eine menschliche Zelllinie den Antikörpern auch ein menschliches Glykosylierungsmuster; Glykolisierung ist ein natürlicher Prozess, in dem die Modifizierung eines Proteins mit Zuckermolekülen stattfindet. Die im Hinblick auf ihre Amino-

säuresequenz bereits vollständig humanen HuCAL-Antikörper werden ihren natürlichen Vorbildern auf diese Weise noch ähnlicher. Im Jahr 2004 erwarb MorphoSys die Rechte an den menschlichen Zelllinien HKB11 von der Bayer AG und Per.C6 von Crucell N.V. Beide Zelllinien werden nun in unterschiedlichen Einsatzbereichen zur Herstellung von Antikörpern eingehend getestet. Damit steht MorphoSys sowie seinen jetzigen und künftigen Partnern ein sehr umfangreiches Spektrum an Produktionsmethoden zur Verfügung.

MOR103 als neues Leitprodukt



Dr. Robert Friesen
Director, Head of
Pre-clinical Development

Basierend auf der im Jahr 2005 durchgeführten strategischen Neubewertung hat sich MorphoSys entschlossen, sich künftig auf die Entwicklung des entzündungshemmenden Wirkstoffs MOR103 als neue Leitsubstanz zu fokussieren. MOR103 soll gegen entzündliche Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Schuppenflechte, entzündliche Darmerkrankungen, Asthma und insbesondere der Rheumatoiden Arthritis (RA) zum Einsatz kommen, bei der großes Potential für zusätzliche innovative Therapien besteht. Die präklinische Entwicklung wurde im März 2006 begonnen. Nach deren Abschluss will MorphoSys in der zweiten Jahreshälfte 2007 alle notwendigen Informationen zum Start der klinischen Entwicklung an die zuständigen Aufsichtsbehörden und die Ethik-Kommission einreichen.

MOR103 ist ein vollständig menschlicher HuCAL-Antikörper gegen ein nicht genanntes Zielmolekül aus dem Bereich der entzündlichen Erkrankungen. Bei der RA handelt es sich um eine chronische Erkrankung, bei der es hauptsächlich zu einer Entzündung der Gelenke kommt. Dies kann zu Langzeit-Schäden der Gelenke begleitet von chronischen Schmerzen bis hin zum Funktionsverlust und zur Invalidität führen. Weltweit sind rund 4-6 Millionen Menschen betroffen. Derzeitige Standardtherapien unter den biotechnologischen Medikamenten sind die anti-TNF-Wirkstoffe Enbrel®, Humira® und Remicade®. Obwohl diese Substanzen erfolgreich sind, besteht weiterhin ein Bedarf an alternativen Behandlungsformen. Neben Bedenken über Langzeit-Nebenwirkungen und Toxizität der anti-TNF-Ansätze spielt die Tatsache, dass 50% der Patienten nach zwei Jahren Behandlungszeit nicht länger auf die Behandlung ansprechen, eine entscheidende Rolle. Ärzte suchen deshalb permanent nach neuen Optionen und MorphoSys glaubt, dass MOR103 eine solche darstellt.

In Hinblick auf seine anderen firmeneigenen Programme entschied MorphoSys, die weitere Entwicklung des anti-ICAM-Programms einzustellen, das derzeit die Antikörperprojekte MOR101/MOR102 umfasst. In Hinblick auf MorphoSys' Krebsprojekt MOR202 beabsichtigt das Unternehmen, zusätzliche präklinische Daten zu generieren, auf deren Basis weitere Schritte entschieden werden.

Neue Einsatzgebiete für HuCAL-Antikörper

Durch die im Jahr 2003 gestartete Initiative Antibodies by Design und die im Jahr 2005 erfolgte Akquisition der Biogenesis-Gruppe gelang MorphoSys der Schritt in den Markt für Forschungsantikörper. Forschungsantikörper finden in einem sehr breiten Spektrum Anwendung.

Es ist möglich, dass Antikörper, die ursprünglich in Forschungsprojekten der Antibodies by Design- und Biogenesis-Kunden zum Einsatz kamen, nach erfolgreicher Erprobung in der diagnostischen oder gar therapeutischen Anwendung kommerziell weiterentwickelt werden. Entsprechende Rechte müssen dann von MorphoSys erworben werden. Im Januar 2006 akquirierte MorphoSys die Serotec-Gruppe, die im Laufe des Jahres in das Segment für Forschungsantikörper integriert wird.

HuCAL-Antikörper in Biochips

Im Sommer 2005 startete MorphoSys' Antibodies by Design zusammen mit dem Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut der Universität Tübingen und der ProQinase GmbH ein gemeinsames Forschungsprojekt. Ziel der Kooperation ist die Analyse aller menschlichen Proteinkinasen. Proteinkinasen gelten als viel versprechende Angriffspunkte zur Therapie unterschiedlicher Krankheiten wie Krebs, Entzündungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, weshalb verstärkt in deren Erforschung investiert wird. Obwohl derzeit mehr als 500 Proteinkinasen bekannt sind, verhindert ein Mangel an Antikörpern, einen Großteil von ihnen zu untersuchen. Antibodies by Design soll deshalb rund 250 neue Antikörper gegen diese Proteine generieren. Aus der Zusammenarbeit der drei Partner soll letztlich ein Biochip – ein miniaturisiertes Analysesystem – hervorgehen, der es ermöglicht, die Funktion aller Proteinkinasen einzeln zu bestimmen. Das Projekt wird durch das deutsche Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in den kommenden drei Jahren mit rund 2 Mio. € unterstützt.

HuCAL-Antikörper in der Tumorforschung

Gemeinsam mit der Armbruster Biotechnology GmbH verfolgt Antibodies by Design seit April 2005 ein Projekt, um neue Therapiemöglichkeiten gegen Knochenkrebsmetastasen – eine lebensbedrohliche Folge verschiedener fortgeschrittener Krebsleiden – zu erforschen. Das BMBF unterstützt auch dieses Vorhaben mit Mitteln von rund 1 Mio. €. Knochenmetastasen entstehen aus bösartigen Tumorzellen, die im Körper verteilt werden und sich im Knochenmark ansiedeln. Die entstehenden Knochentumore zählen zu den Tumorarten mit den geringsten Heilungschancen. Im Rahmen dieses Projekts werden die Wirksamkeit eines spezifischen Antikörpers zur Verhinderung der Bildung von Knochenmetastasen und die Zerstörung bestehender Tumore erforscht. Die Antikörper aus der HuCAL GOLD-Antikörperbibliothek von MorphoSys sollen Tumorzellen über das tumorspezifische Bone-Sialo-Protein (BSP) identifizieren und behandelungsfähig machen.

HuCAL-Antikörper in der HIV-Forschung

Im November 2005 veröffentlichte Ergebnisse haben gezeigt, dass Antikörper eines Antibodies-by-Design-Kunden in einem Projekt zur Erforschung von HIV-Infektionen viel versprechende Ergebnisse erzielt haben. Forscher des US-amerikanischen National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) analysierten acht Antikörper aus der HuCAL GOLD-Bibliothek von MorphoSys auf ihre Fähigkeit, HIV-1-Viruspartikel an der Infektion ihrer Zielzellen zu hindern. Zwei Antikörper zeigten in einem speziellen Testverfahren gute Ergebnisse und blockierten den Prozess der Verschmelzung von Virus und gesunder Zelle.