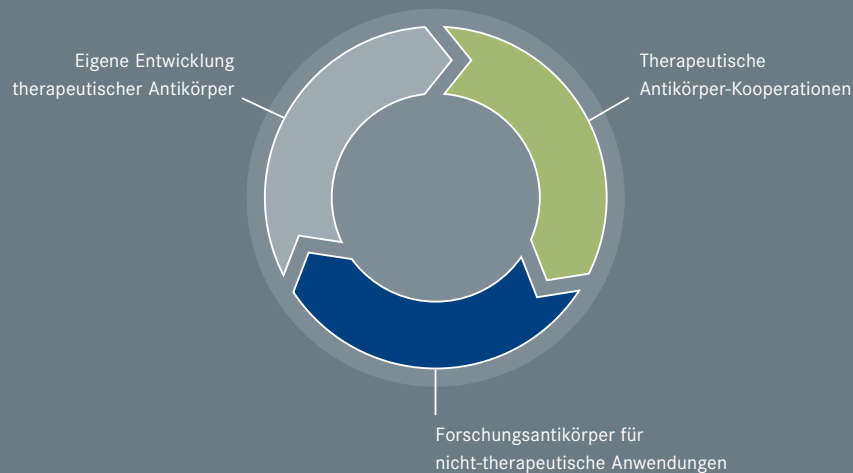


HuCAL[®] Technologie im Einsatz

MorphoSys setzt seine Technologien zur Herstellung von humanen Antikörpern in den Partnerschaften mit nationalen und internationalen Pharma- und Biotechnologieunternehmen ein. Außerdem nutzt das Unternehmen seine HuCAL[®] Technologie auch für die eigene Produktentwicklung. Der klare Fokus ist die Entwicklung von therapeutischen Antikörpern. Zunehmend wird die Technologie aber auch in nicht-therapeutischen Bereichen eingesetzt, vor allem für die Forschung. Um weitere Marktsegmente zu erschließen, hat MorphoSys im Jahr 2003 eine neue Geschäftseinheit ins Leben gerufen – Antibodies by Design. Ziel dieser Geschäftseinheit ist die Vermarktung der HuCAL[®] Technologie in nicht-therapeutischen Märkten, insbesondere im Bereich der Forschungsprodukte.

Einsatzgebiete der HuCAL[®] Technologie



Eigene Produktentwicklung

Um auch langfristig eine maximale Wertschöpfung aus der unternehmenseigenen HuCAL® Technologie generieren zu können, nutzt MorphoSys seine Technologien auch für die eigene Produktentwicklung. Derzeit arbeitet MorphoSys an vier eigenen Antikörperprogrammen. Die beiden am weitesten fortgeschrittenen Programme MOR101 und MOR102 sind aktuell in der präklinischen Entwicklung. Zwei weitere Programme befinden sich im Forschungsstadium. Das Programm MOR201, einlizenziert von ProChon Biotech, wurde im Jahr 2003 eingestellt.

MorphoSys beabsichtigt, jedes Jahr neue Antikörperprogramme zu starten. Alle diese Produktkandidaten sollen vor dem Beginn der klinischen Studien auslizenziert werden.

MOR101 und MOR102

Die beiden unternehmenseigenen Antikörperprogramme MOR101 und MOR102 sind vollständig humane Antikörper, die sich gegen das Zielmolekül ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1) richten. ICAM-1 kontrolliert die Wechselwirkung zwischen bestimmten Zelltypen während einer Entzündungsreaktion, und durch die Bindung des Antikörpers an ICAM-1 wird die Entzündung verringert.

Ein Antikörper, der an ICAM-1 bindet, wurde bereits von Boehringer Ingelheim unter dem Namen BIRR-1 (Enlimomab) entwickelt. BIRR-1 wurde in klinischen Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, akutem Schlaganfall, Verbrennungsverletzung und Transplantatabstoßung untersucht. In den Studien zu rheumatoider Arthritis und Verbrennungsverletzungen zeigte BIRR-1 günstige Wirksamkeitstendenzen mit nur geringfügigen Nebenwirkungen. Die Entwicklung von BIRR-1 wurde für alle Indikationen eingestellt, nachdem sich in Phase III bei Schlaganfallpatienten schwere Nebenwirkungen gezeigt hatten. Es gibt überzeugende wissenschaftliche Beweise, dass diese Nebenwirkungen dem Antikörperformat (muriner IgG2a-Antikörper) zuzuschreiben sind. Im Gegensatz zu BIRR-1 stehen die MOR101- und MOR102-Präparate in anderen Antikörperformaten, nämlich als humane HuCAL® Antikörperfragmente oder vollständig humane HuCAL® Antikörper, zur Verfügung, von denen bisher keines in präklinischen Studien negative Nebenwirkungen hervorgerufen hat.

Im Antikörperprogramm **MOR101** wird ein Antikörperfragment zur Behandlung von schweren Verbrennungen entwickelt. Verbrennungsverletzungen werden entsprechend der Schwere und der Lage der von der Hautverletzung betroffenen Stellen klassifiziert. Verbrennungen zweiten Grades bezeichnen die teilweise irreversible Zerstörung der betroffenen Hautregion und stellen nicht nur eine Verletzung dar, sondern eine Art von Krankheit. Werden in einem bereits betroffenen Areal schwere Entzündungsreaktionen und Ödeme ausgelöst, so kann ein Fortschreiten zu Verbrennungen dritten Grades (irreversible Hautschädigung) führen und Hauttransplantationen erfordern.

Trotz bedeutender Fortschritte in der intensivmedizinischen Betreuung von Patienten mit schweren Verbrennungen steht keine spezifische Therapie zur Verfügung, um die Verschlimmerung der Wunden zu verhindern. Hautverbrennungen zweiten oder höheren Grades können nie mehr vollständig regenerieren, was zu enormen funktionellen Belastungen und schweren Beeinträchtigungen der Lebensqualität eines betroffenen Patienten führt, ganz zu schweigen



Dr. Jutta Haunschild
Director
Preclinical Antibody Development

von den bedeutenden Kosten für die Nachbehandlung. Die Verhinderung der vollständigen Hautzerstörung (dritter Grad) vermindert auch die Notwendigkeit von Hauttransplantationen. Verbesserte Wundheilung und eine verringerte Anzahl von Transplantationen und Folgeoperationen werden die Zahl der Krankenhauseinweisungen und die damit verbundenen Kosten reduzieren, insbesondere für Intensivstationen.

Das zweite Antikörperprogramm von MorphoSys, **MOR102**, ein humaner IgG4-Antikörper, der ebenfalls an ICAM-1 bindet, wird zur Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise rheumatoider Arthritis und Psoriasis entwickelt. Rheumatoide Arthritis ist eine chronische, multi-systemische Erkrankung mit hochvariablem individuellem Verlauf. Kennzeichnend für diese Erkrankung ist, dass Entzündungen der Gelenkschleimhaut zu Knorpelzerstörung, Knochenerosion und zu nachfolgenden Veränderungen der Gelenkintegrität führen. Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet für MOR102 ist die Schuppenflechte (Psoriasis). Psoriasis ist eine entzündliche, nicht-ansteckende Hauterkrankung. Übliche klinische Symptome sind Entzündung und Schwellung der Haut. Diese Läsionen sind mit silberweißen Schuppen bedeckt und verursachen Juckreiz, Rötung und Schmerz. Gegenwärtige Standardtherapien sind in ihrer Wirksamkeit begrenzt und/oder mit beträchtlichen Nebenwirkungen belastet.

Erste vielversprechende Ergebnisse für MOR101 und MOR102

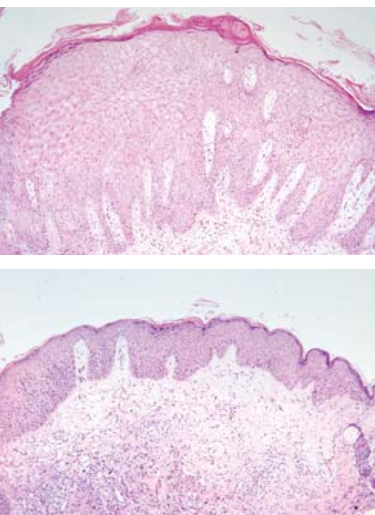
Auf der „Human Antibodies & Hybridomas“-Konferenz in Osaka (Japan) konnte Dr. Thomas von Rüden, Vorstand für Forschung und Entwicklung, im Oktober 2003 erste vielversprechende *in-vivo*-Daten für die Antikörperkandidaten MOR101 und MOR102 präsentieren.

In dem Antikörperprogramm MOR101 entwickelt MorphoSys ein humanes HuCAL® Antikörperfragment (Fab-Fragment) für die Behandlung von tiefen Verbrennungen der Haut. In einem ersten Tiermodell wurde ein chimäres Fab-Fragment, das von dem murinen BIRR-1-Antikörper abstammt, getestet. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Fragment die gleiche Wirksamkeit zeigt wie der komplette murine Antikörper BIRR-1. Diese Studie wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. Pallua und Dr. Fuchs, Plastische Chirurgie der Universität Aachen, durchgeführt.

In einem Tiermodell für Schuppenflechte wurde die Wirksamkeit des Antikörpers MOR102, eines humanen IgG4-Antikörpers, gezeigt. Die Studien wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Boehncke, Abteilung für Dermatologie der Universität Frankfurt, durchgeführt. Die Behandlung mit MOR102 reduziert im Tiermodell die Schwellung der Epidermis in der mit Schuppenflechte betroffenen menschlichen Haut um 40%.

Für die beiden vollständig humanen HuCAL® Antikörper gegen ICAM-1 wird ein hervorragendes Wirksamkeitsprofil bei entzündlichen Erkrankungen mit geringen Nebenwirkungen erwartet. Durch den Einsatz humaner Antikörper sind immunogene Effekte, wie sie mit dem Maus-Antikörper beobachtet worden sind, nicht wahrscheinlich. Darüber hinaus erwartet man eine lokale Wirkung am Ort der Entzündung, systemische immunsuppressive Nebenwirkungen können minimiert werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse plant MorphoSys, die beiden Antikörperprogramme MOR101 und MOR102 weiterzuentwickeln.



In einem Tiermodell für Schuppenflechte konnte die Wirksamkeit von MOR102 gezeigt werden. Nach systemischer Verabreichung von MOR102 reduzierte sich die Schwellung der Epidermis um 40%.

Obere Abbildung: Unbehandelte Kontrolle

Untere Abbildung: Von Schuppenflechte betroffene menschliche Haut, nach Behandlung mit MOR102.

Weitere Produktkandidaten

Neben den Programmen MOR101 und MOR102 arbeitet MorphoSys an zwei weiteren Antikörperprogrammen. Beide Programme befinden sich in der Forschungsphase.

- MOR202 ist ein humaner HuCAL[®] Antikörper gegen ein nicht bekannt gegebenes Zielmolekül aus dem Indikationsbereich Onkologie.
- Ein weiteres Programm ist aktuell in Bearbeitung. Nähere Informationen wurden hierzu bisher nicht bekannt gegeben.



Lonza Biologics PLC

Im Dezember 2002 haben MorphoSys und Lonza Biologics PLC („Lonza“) eine Vereinbarung für die Produktion und Bereitstellung von klinischem HuCAL[®] Antikörpermaterial unterzeichnet. Lonza ist eine englische Firma, die auf die Herstellung von klinischem Material spezialisiert ist. Die Vereinbarung hat eine Laufzeit von fünf Jahren und gewährt MorphoSys Zugang zu Lonzas Prozessentwicklung und Herstellungskapazitäten. Die Vereinbarung umfasst zukünftige Entwicklungsprojekte sowohl für MorphoSys' eigene Antikörper als auch für Antikörper aus Kooperationen. MorphoSys beabsichtigt, seinen Kooperationspartnern Herstellungskapazitäten bei Lonza anzubieten, um so den Wert seiner präklinischen Projekte zu steigern.

Partnerschaften

MorphoSys hat derzeit 13 Kooperations- und Lizenzverträge abgeschlossen. Zu den bestehenden Kooperationen zählen (in alphabetischer Reihenfolge):

Partner	Start Erweiterung	Entwicklung von therapeutischen Antikörpern	Zielmolekülforschung
Bayer AG	12/1999 06/2001	Verschiedene aktive Programme	✓
Biogen Idec, Inc.	12/2000 12/2001	Optionen für die Entwicklung therapeutischer Antikörper	✓
Boehringer Ingelheim GmbH	02/2003	Ein aktives Programm, eine weitere Option für einen therapeutischen Antikörper	–
Bristol-Myers Squibb Company	08/1998 07/2000	Optionen für die Entwicklung therapeutischer Antikörper	✓
Centocor, Inc.	12/2000 03/2002	Verschiedene aktive Programme	✓
GPC Biotech AG	04/1999	Zwei aktive Programme	–
F. Hoffmann-La Roche AG	09/2000	Ein aktives Programm	–
ImmunoGen, Inc.	09/2000 06/2001	Ein aktives Programm	✓
Oridis Biomed GmbH	09/2001	–	✓
Pfizer, Inc.	12/2003	Optionen für die Entwicklung therapeutischer Antikörper	–
ProChon Biotech Ltd.	05/2000 05/2002	Ein aktives Programm	–
Schering AG	12/2001	Fünf aktive Programme	✓
XOMA Technology Ltd.	02/2002	Optionen für die Entwicklung therapeutischer Antikörper	✓



Bayer AG

Im Dezember 1999 schlossen die Gesellschaft und die Bayer AG eine Kooperation für die Anwendung der proprietären HuCAL[®] Technologie von MorphoSys in den Forschungs- und Entwicklungsprogrammen von Bayer im Bereich therapeutischer Antikörper. Die HuCAL[®] Technologie wird von Bayer in vier Bereichen eingesetzt:

- (1) Generierung von humanen therapeutischen Antikörpern gegen Zielmoleküle von Bayer;
- (2) Entwicklung von HuCAL[®] Antikörpern als *in-vitro*-Diagnostika;
- (3) Einsatz von HuCAL[®] zur Identifizierung von Antikörpern, die zur Überwachung von Fortschritten ausgewählter Arzneimittel in der klinischen Prüfung dienen können und
- (4) Einsatz der HuCAL[®] Technologie zur Identifizierung und Validierung neuer Zielmoleküle, die aus dem Genomprogramm von Bayer hervorgehen und von Bayer als Ansatzpunkte für neue Arzneimittelkandidaten erforscht werden.

Die Vereinbarung mit einer ursprünglichen Laufzeit von zwei Jahren wurde im Juni 2001 um weitere vier Jahre verlängert. Die HuCAL[®] Technologie wurde an den Standorten von Bayer in Berkeley, Kalifornien, USA, sowie in Leverkusen, Deutschland, installiert.

Im Februar 2001 erreichte MorphoSys den ersten Meilenstein, indem ein maßgeschneiderter, hochaffiner HuCAL[®] Antikörper gegen ein nicht genanntes Zielmolekül von Bayer generiert wurde. Bayer übte sowohl im Februar 2001 als auch im Januar 2003 Optionen zum Erwerb exklusiver Lizenzen für die Weiterentwicklung spezifischer HuCAL[®] Antikörper aus. Zusätzlich zur Zusammenarbeit im Bereich der Entwicklung therapeutischer Antikörper haben Wissenschaftler der beiden Gesellschaften die HuCAL[®] Technologie erfolgreich in einer Reihe von Forschungsprogrammen zu Zwecken der Validierung von Zielmolekülen eingesetzt.

biogen idec

Biogen Idec, Inc.

Im Dezember 2000 haben MorphoSys und Biogen Idec, Inc. eine Vereinbarung unterzeichnet, im Rahmen derer MorphoSys seine proprietäre HuCAL[®] EST Technologie für die Herstellung humaner Antikörper gegen ESTs einsetzt, um die Identifizierung und Bewertung von Arzneimittelkandidaten innerhalb der Genomforschung von Biogen Idec zu unterstützen. Die Antikörpergenerierung erfolgt durch den Einsatz von MorphoSys' proprietärer HuCAL[®] Technologie. Im Dezember 2001 hat Biogen Idec die Kooperation erweitert; im Rahmen der erweiterten Vereinbarung wurde die Anzahl der ESTs erhöht. Darüber hinaus erhielt Biogen Idec Zugang zu der HuCAL[®] GOLD Antikörperbibliothek von MorphoSys, die im Januar 2002 bei Biogen Idec installiert wurde. Biogen Idec hat zudem die Option, bestimmte aus der Kooperation resultierende HuCAL[®] und HuCAL[®] GOLD Antikörper als Therapeutika zu entwickeln.



Boehringer Ingelheim GmbH

Im Februar 2003 vereinbarten die Gesellschaft und Boehringer Ingelheim GmbH eine Kooperation im Bereich therapeutischer Antikörper und trafen gegenseitige Lizenzvereinbarungen. Entsprechend diesen Vereinbarungen erhält MorphoSys weltweite, exklusive Lizenzen zur Nutzung von Patenten für die Entwicklung, Herstellung und das Vertreiben von therapeutischen und diagnostischen Antikörpern gegen ICAM-1, ein interzelluläres Adhäsionsmolekül. Boehringer Ingelheim erhielt von MorphoSys im Gegenzug exklusive Lizenzen zur Nutzung therapeutischer Antikörper gegen zwei ungenannte Zielmoleküle, die MorphoSys mit seiner HuCAL[®] GOLD Antikörpertechnologie entwickeln wird.

Im November 2003 hat Boehringer Ingelheim seine erste Option für die Entwicklung eines therapeutischen Antikörpers ausgeübt. MorphoSys wird für Boehringer Ingelheim einen therapeutischen Antikörper gegen ein nicht genanntes Zielmolekül aus dem Bereich der entzündlichen Erkrankungen entwickeln, wie etwa Asthma und rheumatoide Arthritis. MorphoSys wird diesen Antikörper aus der HuCAL® GOLD Bibliothek selektionieren. Boehringer Ingelheim ist verantwortlich für die präklinische und klinische Entwicklung sowie für die nachfolgende Vermarktung der resultierenden Produkte, für die MorphoSys Meilensteinzahlungen und Tantiemen erhalten wird.



Bristol-Myers Squibb Company

Im August 1998 schlossen die Gesellschaft und Bristol-Myers Squibb Company (ehemals DuPont Pharmaceuticals Company) eine Kooperationsvereinbarung ab, unter der Bristol-Myers Squibb eine nicht-exklusive Lizenz für die HuCAL® Antikörperbibliothek von MorphoSys erwarb. Im Rahmen dieses Vertrags setzt Bristol-Myers Squibb die HuCAL® Technologie in seinen pharmazeutischen Forschungsprogrammen zur Charakterisierung und Validierung von Zielmolekülen ein. Im Juli 2000 wurde der bestehende Kooperationsvertrag um eine Forschungslizenz erweitert. Darüber hinaus vereinbarten die Parteien eine Zusammenarbeit zur Entwicklung eines Systems zur vollautomatischen Durchmusterung der HuCAL® Antikörperbibliotheken im Hochdurchsatz namens AutoCAL™ sowie dessen Installation bei Bristol-Myers Squibb in Wilmington (Delaware, USA). Durch die erfolgreiche Herstellung von Forschungsantikörpern gegen Zielmoleküle von Bristol-Myers Squibb unter Verwendung der AutoCAL™ Technologie wurden in den Jahren 2000 und 2001 zwei Meilensteine erreicht.

Centocor, Inc.

Im Dezember 2000 unterzeichneten die MorphoSys AG und Centocor, Inc., eine 100-prozentige Tochtergesellschaft von Johnson & Johnson (J&J), eine Kooperationsvereinbarung mit einer Laufzeit von fünf Jahren. Die Vereinbarung sieht die Herstellung einer bestimmten Anzahl von Antikörpern für den Einsatz als Therapeutika und zu Forschungszwecken vor. Centocor hat zudem eine Option auf bis zu 30 verschiedene therapeutische Antikörper. Im Rahmen der Kooperation setzt MorphoSys seine proprietäre HuCAL® Technologie zur Herstellung von Antikörpermedikamenten und zur Entdeckung von Zielmolekülen ein. Über eine Lizenzvereinbarung hat Centocor zudem Zugang zur HuCAL® Antikörperbibliothek in Verbindung mit der proprietären HuCAL® EST Technologie von MorphoSys, um neue krankheitsassoziierte Gene zu identifizieren, die zu Zielmolekülen für zukünftige Medikamentenentwicklungen werden könnten. MorphoSys beliefert zudem die J&J-Tochtergesellschaften Janssen Research Foundation und R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute mit HuCAL® Antikörpern. Im Dezember 2001 wurde HuCAL® GOLD bei Centocor installiert.

Im März 2002 übte Centocor seine Option zur Erweiterung der bestehenden Vereinbarung aus und erweiterte den Umfang der von MorphoSys zu erbringenden Forschungs- und Entwicklungsarbeiten. Darüber hinaus hat sich Centocor für die Nutzung von AutoCAL™ in seinen Forschungsprogrammen entschieden. Im August 2002 erreichte MorphoSys den ersten Meilenstein im Rahmen dieser Kooperation, indem die Gesellschaft verschiedene Antikörper gegen ein Zielmolekül von Centocor hergestellt und systematisch optimiert hat. Im Januar 2003 wurde AutoCAL™ bei Centocor installiert. Für den erfolgreichen Abschluss der AutoCAL™ Testläufe erhielt MorphoSys eine Meilensteinzahlung unter der erweiterten Partnerschaft. Darüber hinaus erreichte MorphoSys im Juli 2003 den dritten Meilenstein in seiner Kooperation mit Centocor, indem mehrere Antikörper gegen ein weiteres Zielmolekül von Centocor aus dem Indikationsgebiet der entzündlichen Erkrankungen identifiziert wurden, die alle vorab definierten Erfolgskriterien erfüllten.



GPC Biotech AG

Im April 1999 unterzeichneten die Gesellschaft und die GPC Biotech AG einen Kooperationsvertrag, unter dem MorphoSys seine proprietäre HuCAL® Technologie einsetzt, um humane Antikörper für GPC Biotech zu identifizieren und zu optimieren, die spezifisch an bestimmte Bindungsstellen des humanen HLA-DR-Moleküls binden. Diese Moleküle sind ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems; sie sind in der Lage, zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen zu differenzieren, und werden mit Autoimmunkrankheiten in Verbindung gebracht. Das Ziel der Vereinbarung ist die Entwicklung einer neuen Generation hochspezifischer Therapeutika zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten, wie rheumatoider Arthritis, Multipler Sklerose, Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion oder „GvHD“), Transplantatabstoßung und bestimmter Blutkrebsarten, der MHC-Klasse-II-positiven lymphoiden Tumoren.

Im Februar 2000 hat die Gesellschaft den ersten Meilenstein im Rahmen dieser Kooperation erreicht, indem sie eine Serie humaner Antikörper an GPC Biotech lieferte, die, wie GPC Biotech bestätigt hat, bestimmte Krebszellen zerstören. Den nächsten Meilenstein erreichte die Gesellschaft im September 2000, indem sie hochaffine Antikörper für die Behandlung von Transplantatabstoßung und GvHD entwickelte. Zwei weitere präklinische Meilensteine wurden im Juli 2001 erreicht, indem GPC die signifikante Wirksamkeit des jeweiligen HuCAL® Antikörpers in entsprechenden Tiermodellen zeigte – ein erster *in-vivo*-Wirksamkeitsbeweis für MorphoSys' proprietäre HuCAL® Technologie. Der erste Meilenstein wurde im Antikörperprogramm von GPC Biotech für die Behandlung von bestimmten Blutkrebsarten erreicht. Der zweite Meilenstein erwuchs im Bereich des Immunologie-Programms von GPC Biotech zur Behandlung von Transplantatabstoßung und GvHD.

GPC Biotech hat während des Jahres bekannt gegeben, dass der Antikörper zur Behandlung von Blutkrebs im zweiten Halbjahr 2004 in die klinische Entwicklung gehen soll.



We Innovate Healthcare

F. Hoffmann-La Roche AG

MorphoSys und F. Hoffmann-La Roche AG arbeiten seit September 2000 gemeinsam an der Entwicklung von Antikörpern zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Im Rahmen der Kooperation identifizierte MorphoSys verschiedene Antikörper aus seiner HuCAL® Antikörperbibliothek gegen das Alzheimer-Zielmolekül amyloides β -Peptid ($A\beta$). Nach zwei Optimierungsrunden zeigten die vollständig humanen Antikörper eine hochaffine Bindung an das Zielmolekül.

Auf der Konferenz „33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience“ in New Orleans (Louisiana, USA) präsentierte MorphoSys erfolgreiche Tierdaten aus seiner Kooperation mit Roche im Bereich Alzheimer. Die im Rahmen der Kooperation von MorphoSys generierten HuCAL® Antikörper binden sehr spezifisch an humane amyloide Plaques (Proteinablagerungen). In dem von Roche durchgeführten Alzheimer-Tiermodell zeigten systemisch verabreichte Antikörper eine hochspezifische Bindung an die amyloiden Plaques im Gehirn von transgenen Mäusen. Massive Ansammlungen von amyloiden Plaques im Gehirn sind charakteristisch für Alzheimer-Patienten. Der Einsatz von Antikörpern gegen diese amyloiden Plaques könnte daher eine mögliche Behandlungsmethode für Alzheimer-Patienten sein.

Die Antikörper banden mit einer hohen Spezifität an amyloide Plaques in humanen Gewebeschnitten von Alzheimer-Patienten. Außerdem konnten die Antikörper in *in-vitro*-Experimenten Aggregate von $A\beta$ -Molekülen auflösen. In einem Alzheimer-Tiermodell wurden die optimierten HuCAL® Antikörper weiter getestet. Nach systemischer Verabreichung der Antikörper überwand die Antikörper die Blut-Hirn-Schranke und banden spezifisch an die β -amyloiden Plaques im Gehirn.

Im Dezember 2000 und März 2001 wurden bereits die ersten Meilensteine in der Kooperation erreicht. MorphoSys lieferte hier eine Reihe von HuCAL® Antikörpern, die selektiv an mit Alzheimer befallenes menschliches Hirngewebe binden. Die von MorphoSys generierten HuCAL® Antikörper zeigen sowohl in *in-vitro*-Untersuchungen als auch im Alzheimer-Tiermodell eine hohe Affinität (Bindungsstärke) für das Zielmolekül. MorphoSys wird zukünftig Meilensteinzahlungen und Tantiemen für mögliche Endprodukte aus der Kooperation erhalten.

IMMUNOGEN, INC.

ImmunoGen, Inc.

Im September 2000 hat die Gesellschaft einen Kooperationsvertrag mit ImmunoGen, Inc. abgeschlossen. Die Kooperation bezieht sich auf die Entwicklung von therapeutischen Antikörpern zur Krebsbehandlung. MorphoSys hat seine HuCAL® Technologie eingesetzt, um humane Antikörper gegen ein Zelloberflächen-Zielmolekül von ImmunoGen, das mit verschiedenen Formen von Krebs in Verbindung gebracht wird, zu generieren. Im Juni 2001 wurde die Zusammenarbeit durch eine Lizenzvereinbarung dahingehend erweitert, dass ImmunoGen über einen Zeitraum von vier Jahren Zugang zur HuCAL® Technologie von MorphoSys zur Entwicklung von Antikörpern zu Forschungszwecken hat.

Im April 2002 hat MorphoSys den ersten Meilenstein im Rahmen der Kooperation mit ImmunoGen erreicht, indem es Antikörper gegen das Zelloberflächen-Zielmolekül von ImmunoGen aus dem Bereich der Krebstherapie lieferte, die alle mit ImmunoGen vereinbarten Kriterien erfüllten.

ORIDIS Biomed Oridis Biomed Forschungs- und Entwicklungs GmbH

Im September 2001 haben die Gesellschaft und die Oridis Biomed Forschungs- und Entwicklungs GmbH einen Kooperationsvertrag abgeschlossen, unter dem MorphoSys während der Laufzeit von drei Jahren bevorzugten Zugang zu einer der größten humanen Gewebekbanken Europas erhält. Die Gewebesammlung befindet sich am Pathologischen Institut der Universität Graz in Österreich und umfasst rund 2,8 Millionen paraffinierte und rund 29.000 tiefgefrorene menschliche Gewebeproben; sie enthält eine große Anzahl sowohl kranker als auch gesunder Gewebe und erlaubt Oridis Biomed und ihren Kooperationspartnern potentielle therapeutische Zielmoleküle zu bestimmen und zu lokalisieren.

Ziel der Partnerschaft ist die Charakterisierung und Validierung neuer Zielmoleküle. MorphoSys setzt seine HuCAL[®] Technologie zur Generierung von Antikörpern gegen Zielmolekül-Kandidaten ein, mit denen Oridis Biomed eine Hochdurchsatz-Protein-Expressionsanalyse an einer Reihe humaner Gewebestücke durchführt. Oridis Biomed hat hierzu eine Lizenz für MorphoSys' HuCAL[®] Technologie erworben und hat Zugang zu bestimmten Antikörpern von MorphoSys. MorphoSys erhielt das Vorverhandlungsrecht auf alle Antikörperprodukte, die aus der Zusammenarbeit resultieren. Im April 2002 wurde HuCAL[®] GOLD bei Oridis Biomed installiert.



Pfizer, Inc.

MorphoSys und Pfizer, Inc. unterzeichneten im Dezember 2003 eine Vereinbarung über eine therapeutische Antikörperkooperation. Während der fünfjährigen Vereinbarung wird MorphoSys seine HuCAL[®] GOLD Antikörpertechnologie einsetzen, um vollständig humane Antikörper gegen krankheitsassoziierte Zielmoleküle aus dem Portfolio Pfizers zu identifizieren. Der US-Pharmakonzern Pfizer führt die präklinische und klinische Entwicklung durch und ist im Anschluss für die Vermarktung der aus der Kooperation entstandenen Produkte verantwortlich. MorphoSys erhält im Gegenzug eine Zahlung für den Zugang zu seiner Technologie („upfront payment“) und Forschungszuwendungen. Zukünftig erhält MorphoSys erfolgsabhängige Meilensteinzahlungen und Tantiemen für jedes Antikörper-basierte Produkt, das aus der Zusammenarbeit hervorgeht.



ProChon Biotech Ltd.

MorphoSys und ProChon Biotech Ltd., ein israelisches Biotechnologieunternehmen, haben im Mai 2000 einen Kooperationsvertrag unterzeichnet. Die Kooperation bezieht sich auf den Einsatz der Technologie von MorphoSys für die Entwicklung therapeutischer Antikörper gegen ein Zielmolekül von ProChon. Im November 2000 erreichte MorphoSys den ersten Meilenstein durch die Generierung einer Reihe humaner HuCAL[®] Antikörper, die nachweislich die Funktion des ProChon-Zielmoleküls blockieren.

Im Juli 2001 selektierte ProChon einen neuartigen, aus der Zusammenarbeit resultierenden Antikörper aus MorphoSys' HuCAL[®] Antikörperbibliothek. Dieser Antikörper repräsentiert möglicherweise eine neue Klasse von Arzneimittelkandidaten und ProChon hat nachgewiesen, dass dieser Antikörper gezielt die Funktion von mutierten hyperaktiven Formen eines humanen Wachstumsfaktor-Rezeptors blockiert.

Die Kooperationsvereinbarung wurde zunächst im Mai 2002 erweitert. Unter diesem erweiterten Vertrag erwarb die Gesellschaft die Exklusivrechte zur Entwicklung und Vermarktung einer Gruppe von aus der Produktentwicklung von ProChon stammenden HuCAL[®] Antikörpern im Bereich der Onkologie, die sich gegen den humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor FGFR-3 (fibroblast growth factor receptor-3) richten. Diese Vereinbarung stand im Zusammenhang mit dem firmeneigenen Produktentwicklungsprogramm MOR201 von MorphoSys. Die Gesellschaft und ProChon einigten sich im Juli 2003 auf die Rückübertragung aller Rechte an den FGFR-3-Antikörpern an ProChon, einschließlich des MOR201-Programms. Derzeit entwickelt ProChon unter der geänderten Kooperationsvereinbarung noch vier Antikörper unter Einsatz der HuCAL[®] GOLD Antikörperbibliothek.



Schering AG

Im Dezember 2001 schlossen die MorphoSys AG und die Schering AG („Schering“) eine strategische Kooperation zur Entwicklung von Antikörpertherapeutika und *in-vivo*-Diagnostika ab. Während der dreijährigen Laufzeit der Kooperation hat Schering für den Bereich *in-vivo*-Diagnostika exklusiven Zugang zur Technologie von MorphoSys. Die Partnerschaft erstreckt sich auf mindestens fünf Projekte im Bereich Therapeutika und mehrere Projekte im Bereich *in-vivo*-Diagnostika. Darüber hinaus haben die Gesellschaft und Schering vereinbart, gemeinsam weitere potentielle therapeutische und diagnostische Zielmoleküle zu erforschen, die aus dem Genomprogramm von Schering hervorgehen. Obgleich sich die Kooperation hauptsächlich auf das Indikationsgebiet Onkologie erstreckt, ist die Einbeziehung weiterer Indikationsgebiete, z. B. zentrales Nervensystem, Immunologie und Herz-Kreislauf, nicht ausgeschlossen. Im März 2002 installierte die Gesellschaft HuCAL[®] GOLD bei Schering.

Als Teil dieser strategischen Vereinbarung erwarb Schering im Jahr 2002 im Rahmen einer Barkapitalerhöhung 357.880 Aktien, entsprechend damals rund 10% des Grundkapitals, der MorphoSys AG.



XOMA Technology Ltd./XOMA Ireland Ltd.

Im Februar 2002 haben MorphoSys and XOMA Technology Ltd./XOMA Ireland Ltd. („XOMA“) gegenseitige Lizenzvereinbarungen für ihre Antikörpertechnologien abgeschlossen. Unter diesen Verträgen erhielt MorphoSys für sich und seine Kooperationspartner eine Lizenz für die vergangene und zukünftige Nutzung der XOMA-Antikörper-Expressionstechnologie zur Entwicklung von Antikörperprodukten im Zusammenhang mit der Phage-Display-basierten HuCAL[®] Antikörperbibliothek (die „XOMA-Lizenz“). XOMA erhielt von MorphoSys im Gegenzug eine Lizenz über fünf Jahre zur Nutzung der MorphoSys HuCAL[®] GOLD Antikörperbibliothek, die XOMA für die eigene Zielmolekül-Identifizierung und für ihre Forschungsprogramme einsetzen wird. Des Weiteren ist eine Option für die Entwicklung von therapeutischen Antikörpern vorgesehen.

Die XOMA-Lizenz wurde auf dem Weg der Sacheinlage eingebracht und XOMA erhielt im Jahr 2003 363.466 Aktien aus einer Kapitalerhöhung aus genehmigtem Kapital.