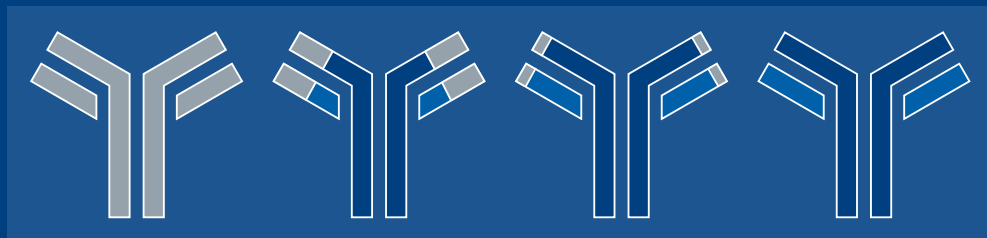


# HuCAL<sup>®</sup> – die fortschrittlichste humane Antikörpertechnologie

Antikörper werden als Reaktion auf körperfremde Stoffe vom menschlichen Immunsystem produziert und besitzen die Fähigkeit, nahezu jede Substanz zu erkennen und zu binden, angefangen von kleinen Molekülen bis hin zu ganzen Mikroorganismen. Diese Eigenschaft prädestiniert Antikörper für ihren Einsatz in der Medizin und in der Forschung.

## Entwicklung der Antikörper-Technologien



Muriner Antikörper  
100% Maus-Proteine

Chimärer Antikörper  
ca. 33% Maus-Proteine

Humanisierter Antikörper  
ca. 10% Maus-Proteine

HuCAL<sup>®</sup> Antikörper  
100% menschliche Proteine

In den letzten Jahrzehnten wurden die Technologien zur Herstellung von Antikörpern immer weiter entwickelt. Ursprünglich wurden monoklonale Antikörper durch die Immunisierung von Mäusen gewonnen. Von Mäusen stammende Antikörper sind jedoch nur eingeschränkt als Therapeutika geeignet, da das menschliche Immunsystem solche Maus-Antikörper als Fremdmoleküle erkennt und Abwehrreaktionen in Gang setzen kann. In diesem Fall bekämpft der menschliche Organismus den therapeutischen Wirkstoff, was den Nutzen eines solchen Antikörpers drastisch verringert. Diese Abwehrreaktionen können gemindert werden, indem die Maus-Antikörper chimärisiert oder humanisiert werden und somit ihre Immunogenität herabgesetzt wird.

MorphoSys hat die fortschrittlichste Methode zur Herstellung von humanen Antikörpern entwickelt, die es ermöglicht, das menschliche Antikörperrepertoire im Reagenzglas zu reproduzieren. Mit seiner Methode hat MorphoSys die Möglichkeit, verschiedene Antikörpertypen in kürzester Zeit zu isolieren. Die humane kombinatorische Antikörperbibliothek (HuCAL® - Human Combinatorial Antibody Library) besteht aus mehr als 12 Milliarden menschlicher Antikörper, deren Sequenzen von einer Analyse natürlich vorkommender menschlicher Gensequenzen abgeleitet ist. Durch den Einsatz der HuCAL® Technologie können menschliche Antikörper in kürzester Zeit identifiziert werden.



**Dr. Marlies Sproll**  
Vice President  
Research & Development and  
International Project Management

### Die MorphoSys-Technologien

MorphoSys hat eine Reihe von Technologien für den Gebrauch in Forschung und Entwicklung sowie zur Optimierung menschlicher Antikörper entwickelt. Diese Technologien ermöglichen die Herstellung und das Durchsuchen („Screening“) von großen Bibliotheken („Sammlungen“) vollständig humaner Antikörper. Anschließend besteht die Möglichkeit, die ausgewählten Antikörper entsprechend speziellen Anforderungen zur Entwicklung wirksamer neuer Medikamente für die pharmazeutische Industrie weiter zu bearbeiten und deren Eigenschaften zu optimieren. Obwohl sich MorphoSys' Technologien potentiell für eine sehr breite Palette von Anwendungen eignen, fokussierte MorphoSys bislang seine Bemühungen auf die Entwicklung von Antikörpern für den Einsatz in der pharmazeutischen Industrie, da dies als lukrativste Umsetzung betrachtet wurde.

Die Antikörperbibliothek HuCAL® von MorphoSys beruht auf einem etablierten Verfahren namens Phage Display, das sich eine biologische Besonderheit der so genannten Bakteriophagen zunutze macht. Hierbei handelt es sich um Viren, die Bakterien infizieren können und für den Menschen völlig harmlos sind. In das Erbgut der Bakteriophagen wurde die genetische Information für Antikörperfragmente eingeführt. Die so entstehenden Phagen „präsentieren“ das jeweilige Antikörperfragment auf ihrer Oberfläche. Der Antikörper behält dabei seine natürlichen, durch die genetische Vorlage bestimmten Bindungseigenschaften und Strukturen. Er bindet demnach an das Antigen, mit dem er auch als freier Antikörper interagieren würde. Wird nun ein passender Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen gesucht, so binden nur solche Phagen aus der Bibliothek an die Zielstruktur, die einen passenden Antikörper auf ihrer Oberfläche vorweisen. Durch diese Methode können die passenden Antikörper identifiziert werden. Neben dem Antikörper enthält der Phage zusätzlich die entsprechende genetische Information („Bauplan“) des Antikörpers und ermöglicht dessen Vervielfältigung.

Die wichtigsten unternehmenseigenen Technologien von MorphoSys sind nachfolgend zusammengefasst:

#### HuCAL<sup>®</sup> und HuCAL<sup>®</sup> GOLD

Die humane kombinatorische Antikörperbibliothek HuCAL<sup>®</sup>, einschließlich der neuesten und leistungsstärksten von der Gesellschaft entwickelten Bibliothek, HuCAL<sup>®</sup> GOLD, sind humane Antikörperbibliotheken, die auf menschlichen Gensequenzen beruhen. Die HuCAL<sup>®</sup> GOLD Bibliothek enthält mehr als 12 Milliarden verschiedene Antikörper und zeigt damit einen noch höheren Grad an Diversität als frühere Versionen.

Die HuCAL<sup>®</sup> Technologie hat vier einzigartige Charakteristika, die sie von anderen Antikörpertechnologien unterscheiden:

- **Modularität:** Die menschlichen Gene, die als Grundlage der HuCAL<sup>®</sup> Technologie eingesetzt werden, sind auf DNA-Ebene so gestaltet, dass die Antikörper sehr schnell und zielgerichtet nach einem Baukastensystem bearbeitet werden können. Die modulare Konstruktion ermöglicht zum Beispiel die schnelle und einfache Optimierung spezifischer Antikörper durch die Variation derjenigen Regionen des Antikörpers, die mit dem Zielmolekül direkt in Kontakt stehen, ohne dabei die Zusammensetzung des Antikörpers so weit zu beeinträchtigen, dass der menschliche Körper ihn als „Fremd-Substanz“ betrachten würde.
- **In-vitro-Methodik:** Ausführliche Experimente haben gezeigt, dass HuCAL<sup>®</sup> in den meisten Fällen auch dann eine Auswahl von Antikörpern gegen ein gegebenes Zielmolekül liefert, wenn es schwierig oder sogar unmöglich ist, solche Antikörper mit *in-vivo*-Methoden zur Antikörpererzeugung zu erhalten. Diese Fähigkeit von HuCAL<sup>®</sup> ergibt sich aus der zugrunde liegenden hohen Diversität dieser Bibliotheken.
- **Produktionsaspekte:** Antikörper aus der HuCAL<sup>®</sup> Bibliothek können einfacher und in größeren Maßstäben produziert werden als Antikörper aus konkurrierenden Bibliotheken, da die Antikörper-kodierenden Gene auf molekularer Ebene mit besonderen Eigenschaften versehen wurden, die die Produktion der Antikörper erleichtern.
- **Immunogenität:** MorphoSys geht davon aus, dass Antikörper aus der HuCAL<sup>®</sup> Bibliothek nur eine geringe oder sogar gar keine Immunogenität besitzen. Da die Antikörper höchstens sehr vereinzelte Mutationen gegenüber menschlichen Antikörpern aufweisen, werden sie vom menschlichen Organismus nicht als „fremd“ betrachtet. Demgegenüber enthalten Antikörpergene, die mit *in-vivo*-Methoden hergestellt werden, häufiger derartige Mutationen, die dann zu unerwünschten Immunreaktionen bei Patienten beitragen könnten.

#### TRIM

Die „Trinucleotide-directed Mutagenesis“ („TRIM“) ist eine leistungsfähige Technologie, um auf kontrollierte Art und Weise Variabilität in Gene einzuführen und dadurch sicherzustellen, dass die entstehenden Genbibliotheken höchstmögliche Qualität haben. Der Einsatz dieser Technologie erlaubt es, jede gewünschte Aminosäure an jeder beliebigen Einzelposition der variablen Regionen der Antikörper einzuführen. Alle HuCAL<sup>®</sup> Bibliotheken wurden unter Verwendung der TRIM-Technologie hergestellt. Hieraus resultiert die hohe Qualität der HuCAL<sup>®</sup> Bibliotheken, da unproduktive Variationen in den Antikörpergenen vermieden wurden.

### CysDisplay™

Cystein-vermitteltes Phage Display („CysDisplay™“) ist eine neue, proprietäre und sehr effiziente Technologie, um Antikörper mit hoher Affinität aus Antikörperbibliotheken zu selektieren. CysDisplay™ vereinigt die Vorteile der Phage-Display-Technologie, wie die Kopplung von Phänotyp und Genotyp, mit dem zusätzlichen Merkmal einer spaltbaren Disulfidbindung. Diese ermöglicht eine noch effizientere Gewinnung der interagierenden Partner während des Selektionsprozesses. Sie stellt eine Weiterentwicklung des ursprünglichen Phage-Display-Verfahrens dar und bietet einen effizienteren Prozess für die Selektion spezifischer Antikörper. CysDisplay™ ist dabei vollständig kompatibel mit allen anderen Technologien von MorphoSys.

### HuCAL® EST

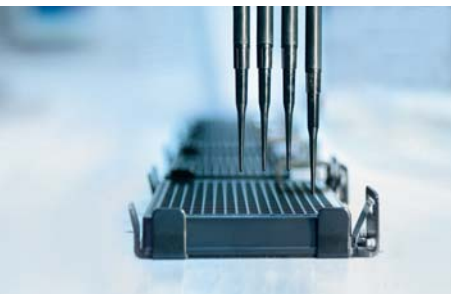
HuCAL® EST ist eine neue, proprietäre Technologie, die im Hochdurchsatzverfahren die Gewinnung humaner Antikörper gegen von Expressed Sequence Tags („EST“) kodierte Proteinfragmente ermöglicht. Bei einem EST handelt es sich um einen DNA-Abschnitt, der Teile oder ganze Gene enthalten kann. Zur Suche und weiteren Analyse bislang unbekannter Gene werden ESTs als Werkzeuge eingesetzt. Antikörper gegen solche Proteinfragmente werden benötigt, um herauszufinden, wie viel von dem EST-kodierten Protein wann und wo in verschiedenen Geweben des Organismus vorhanden ist, um so mehr über die Funktion des dazugehörigen Gens herauszufinden.

### AutoCAL™

AutoCAL™ ist ein von MorphoSys entwickeltes System aus Laborrobotern und Softwarekomponenten, das das automatisierte Durchmustern von HuCAL® Antikörperbibliotheken in großem Volumen ermöglicht, wodurch eine rasche Selektion eines hochdiversen Pools spezifisch bindender Antikörperfragmente erreicht wird. AutoCAL™ ist ein modulares und erweiterungsfähiges System, das maximale Flexibilität bei der Antikörperselektion erlaubt.

### *In-situ*-Protein-Expressions-Profilierung

Die Färbung von Geweben mit entsprechenden Antikörpern, die sogenannte Immunohistochemie („IHC“), ist eine leistungsfähige Methode im Bereich der Identifizierung und Validierung von Zielmolekülen. Antikörper, die aus HuCAL® Bibliotheken selektiert wurden, haben sich als ideale Reagenzien für den Einsatz in der Immunhistochemie bewährt. Die dimeren Fab-Mini-Antikörper der Gesellschaft eignen sich am besten für diese Anwendung, da sie leicht in Bakterien erzeugt werden können. Kombiniert mit der HuCAL® EST Technologie können neue Zielmoleküle, die zum Beispiel aus Genomforschungsansätzen stammen, durch immunohistochemische Untersuchungen innerhalb von wenigen Wochen validiert werden. Durch die Kooperation mit der Oridis Biomed Forschungs- und Entwicklungs GmbH hat MorphoSys Zugang zu einer der größten humanen Gewebekbanken Europas sowie zu dem umfangreichen Know-how, das Oridis Biomed auf dem Gebiet der molekularen Pathologie besitzt.



Der Antikörper-Selektionsprozess kann automatisiert werden, um eine Durchsuchung der Antikörperbibliothek im Hochdurchsatz-Verfahren zu ermöglichen.

## Das Patentportfolio von MorphoSys



**Dr. Bernhard Virnekäs**  
Senior Director  
Intellectual Property

In den letzten Jahren hat MorphoSys ein umfassendes Patentportfolio rund um seine HuCAL® Technologie aufgebaut. Derzeit hält MorphoSys acht erteilte Patente, mehr als 40 Patentanmeldungen sind weltweit anhängig. Die Patente und Patentanmeldungen umfassen eine Vielzahl verschiedener Technologien, einschließlich Antikörperbibliotheken, Screeningverfahren, unterschiedlicher Formate von Antikörpern und spezifischer Antikörper.

Durch die Beilegung des langjährigen Patentstreites mit Cambridge Antibody Technology („CAT“) konnte MorphoSys seine Patentposition weiter stärken. In einem anderen anhängigen Patentstreit mit Applied Molecular Evolution („AME“) erhielt MorphoSys im Januar 2003 eine positive Empfehlung („Report and Recommendation“). Dabei empfahl die Magistratesrichterin („Magistrate Judge“) dem zuständigen Bezirksrichter des Bezirksgerichtes in Boston, dem Antrag von MorphoSys auf Nichtverletzung der Patente stattzugeben und den Antrag von AME auf Patentverletzung durch MorphoSys abzulehnen. Die Empfehlung der Magistratesrichterin wird nun dem Bezirksrichter zur endgültigen Entscheidung vorgelegt. Falls der Bezirksrichter der Empfehlung der Magistratesrichterin folgt, nämlich dass MorphoSys die Kauffman-Patente nicht verletze, werden alle Anklagepunkte von AME zugunsten von MorphoSys entschieden werden.

### Proprietäre Schutzrechte von MorphoSys

Zu den proprietären Schutzrechten von MorphoSys zählen:

#### HuCAL®

Die HuCAL® Patente wurden bislang in Australien, vom Europäischen Patentamt (EP-B1 0 859 841) und in den Vereinigten Staaten (US 6,300,064), jeweils mit einer Laufzeit bis zum Jahr 2016, erteilt. Das europäische Patent wurde im Juni 2002 erteilt und ist inzwischen in allen EU-Ländern wirksam. In Kanada und Japan sind die Patentanmeldungen noch anhängig. Weitere Teilpatentanmeldungen sind noch in Australien, den Vereinigten Staaten und vor dem Europäischen Patentamt anhängig, wobei allerdings einige Teilpatentanmeldungen in den Vereinigten Staaten bereits zur Erteilung freigegeben wurden. Mit Wirkung zum 31. Dezember 2002 wurden diese Patente sowie die anhängigen Patentanmeldungen an die MorphoSys IP GmbH übertragen.

#### HuCAL® EST

Die Gesellschaft hat 1999 eine internationale Patentanmeldung/PCT-Anmeldung eingereicht und Kanada, Japan, die Vereinigten Staaten und Europa als Region bestimmt, in denen sie später Patentschutz durch nationale/regionale Erteilungsverfahren erlangen will. Die nationalen/regionalen Phasen wurden 2001 eingeleitet. Im November 2003 wurde in den USA das erste HuCAL® EST Patent erteilt.

#### CysDisplay™

Die Gesellschaft hat 1999 eine PCT-Anmeldung eingereicht und Australien, Kanada, Israel, Japan, Norwegen, die Vereinigten Staaten und Europa als Region bestimmt, in denen sie später Patentschutz durch nationale/regionale Erteilungsverfahren erlangen will. Die nationalen/regionalen Phasen wurden 2001 eingeleitet.

#### HuCAL® GOLD

Die Gesellschaft hat im Juli 2003 eine PCT-Anmeldung eingereicht und Australien, Kanada und die Vereinigten Staaten als Länder bestimmt, in denen sie später Patentschutz durch nationale Erteilungsverfahren erlangen will. Die Anmeldung deckt ein neues Vektorkonzept ab, das in der HuCAL® GOLD Bibliothek Anwendung findet, und beruht auf einer vorläufigen Anmeldung, die im Juli 2002 eingereicht wurde. Mit Wirkung zum 31. Dezember 2002 wurde diese Patentanmeldung sowie jede Fortsetzung davon an die MorphoSys IP GmbH übertragen.

#### Schutzrechte Dritter

In Abhängigkeit von der jeweiligen Bibliothek und dem verwendeten Screening-System sind zur Anwendung der proprietären Technologien von MorphoSys verschiedene Lizenzen an Rechten Dritter erforderlich, um die uneingeschränkte Nutzung der Technologien zu gewährleisten. Alternativ oder zusätzlich zur Einlizenzierung von Schutzrechten dritter Parteien kann MorphoSys versuchen, diese Rechte als ungültig erklären oder einschränken zu lassen. Zum 31. Dezember 2003 hat MorphoSys im Wesentlichen die folgenden proprietären Rechte Dritter einlizenziert:

#### TRIM (Trinukleotid-Mutagenese)

MorphoSys besitzt eine ausschließliche Lizenz für die TRIM-Technologie von der Johns Hopkins University in Baltimore, Vereinigte Staaten, und ist somit in der Lage, die Technologie sowohl für eigene Zwecke zu nutzen als auch Rechte zur Nutzung dieser Technologie an Lizenznehmer ihrer proprietären HuCAL® Technologie zu vergeben. Die TRIM-Technologie wurde in den Vereinigten Staaten unter US 5,869,644 und beim Europäischen Patentamt unter EP-B1 0 638 089 patentiert. Im Dezember 2001 wurde gegen das europäische Patent ein Einspruchsverfahren von zwei Parteien, der Maxygen Inc. und Novozymes A/S, eingeleitet.

#### SCA Ventures, Inc., USA

MorphoSys besitzt eine nicht-exklusive Lizenz für die Single-Chain-Fv-Patente der SCA Ventures, Inc. („SCA Ventures“), einer Tochtergesellschaft der Enzon, Inc., und ist somit in der Lage, die Technologie sowohl für eigene Zwecke zu nutzen als auch Rechte zur Nutzung dieser Technologie an Lizenznehmer seiner proprietären HuCAL® Technologie zu vergeben.

#### Genentech, Inc., USA

Die Gesellschaft besitzt eine Lizenz für eine spezielle Ausführungsform des Phage Display (monovalent phage display) von Genentech, Inc., unter der sie berechtigt ist, diese Technologie an die Lizenznehmer ihrer HuCAL® Technologie unterzulizenzieren.

#### Dyax Corporation, USA

MorphoSys besitzt eine weltweite, nicht-ausschließliche Lizenz für die Patente der Dyax Corp. („Dyax“). Unter dieser Lizenz ist MorphoSys berechtigt, konventionelles Phage Display in den von Dyax beanspruchten Bereichen durchzuführen. Unter der Lizenzvereinbarung mit Dyax ist MorphoSys berechtigt, Rechte zur Nutzung der Dyax-Patente an Lizenznehmer seiner proprietären HuCAL® Technologie zu vergeben.

**Biosite Diagnostics, Inc., USA**

MorphoSys besitzt eine Lizenz für das Phage Display multimerer Antikörperfragmente (z.B. Fabs) von Biosite Diagnostics, Inc., und ist berechtigt, Rechte zur Nutzung dieser Technologie an Lizenznehmer seiner proprietären HuCAL® Technologie zu vergeben.

**XOMA Ireland Ltd., USA**

MorphoSys besitzt eine Lizenz für die vergangene und zukünftige Nutzung der XOMA-Antikörper-Expressionstechnologie zur Entwicklung von Antikörperprodukten (einschließlich Fab und scFv-Formate) im Zusammenhang mit der auf Phage Display basierten HuCAL® Antikörperbibliothek und ist berechtigt, Rechte zur Nutzung der Expressionstechnologie an Lizenznehmer seiner proprietären HuCAL® Technologie zu vergeben. Darüber hinaus besitzt MorphoSys eine Lizenz für die Produktion der so entwickelten Antikörper (einschließlich Fab und scFv-Formate).

**Cambridge Antibody Technology Ltd., Großbritannien**

Als Teil der durch einen Vergleich beigelegten patentrechtlichen Streitigkeiten zwischen MorphoSys and Cambridge Antibody Technology („CAT“), Großbritannien, schlossen beide Parteien im Jahr 2002 eine Schlichtungsvereinbarung. MorphoSys kann seither seine HuCAL® GOLD Technologien frei und ohne jegliche Einschränkungen weiterentwickeln und vermarkten. Zusätzlich erhielt MorphoSys eine Lizenz für das Patentportfolio von CAT im Hinblick auf HuCAL® Antikörperbibliotheken früherer Generationen. Der Vereinbarung folgend wurden 588.160 MorphoSys-Aktien als Teilzahlung an CAT ausgegeben.

**MOR101 und MOR102**

Unter der Lizenzvereinbarung mit Boehringer Ingelheim hat MorphoSys eine weltweite, ausschließliche Lizenz an Patenten erhalten, die im Besitz oder unter der Kontrolle von Boehringer Ingelheim stehen, um therapeutische und diagnostische Antikörper gegen ICAM-1, ein interzelluläres Adhäsionsmolekül, zu entwickeln, herzustellen und zu vertreiben.

### Erteilte und angemeldete Patente von MorphoSys, inklusive Schutzrechte Dritter, sortiert nach Technologien (Stand 31.12.2003)

Technologie [Fremde Parteien, von denen die Patente einlizenziert wurden]	Beschreibung	Erteilte Patente und beantragte Patentanmeldungen*
HuCAL® und HuCAL® GOLD	Vollständig modulare und synthetische humane kombinatorische Antikörperbibliothek, basierend auf Consensus-Sequenzen	Patent erteilt in Australien, in den USA und in Europa; weitere Patentanmeldungen sind anhängig
Trinukleotid-Mutagenese (TRIM) [Johns-Hopkins-Universität]	Neue Technologie für die Herstellung von gemischten Oligonukleotiden in einer einzelnen automatisierten Synthese durch den Einsatz von Trinukleotiden	Patente erteilt in den USA und in Europa
scFv Antikörperfragmente [Enzon]	Format von Antikörperfragmenten	Patente erteilt <i>inter alia</i> in den USA und in Europa
Mini-Antikörper [Merck Patent GmbH]	Multimere Antikörperfragmente verbunden über Assoziationsdomänen	Patente erteilt <i>inter alia</i> in den USA und in Europa

Technologie [Fremde Parteien, von denen die Patente einlizenziiert wurden]	Beschreibung	Erteilte Patente und beantragte Patentanmeldungen*
Mini-Antikörper II	Gezielte Heteroassoziation von rekombinanten Proteinen zu multifunktionalen Komplexen	Patente erteilt in den USA; weitere Patentanmeldungen sind anhängig
Mini-Antikörper III	Multimere Antikörperfragmente	Patentanmeldungen sind anhängig
scFv Display [Enzon]	Display von scFv-Fragmenten auf Organismen	Patent in Europa erteilt
Phage-Display [Dyax]	Display von Proteinen auf Phagen	Patent in den USA erteilt
Fab Display [Biosite]	Display von Fab-Fragmenten auf Phagen	Patente erteilt <i>inter alia</i> in den USA, in Japan und in Europa
Monovalentes Phagendisplay [Genentech]	Display von Proteinen auf Phagen in monovalenter Form	Patente erteilt <i>inter alia</i> in den USA und in Europa
SIP screening technology [MorphoSys/Garching Innovation]	Selektiv infektiöse Phagen-Partikel	Patent erteilt in den USA; weitere Patentanmeldungen sind anhängig
Bibliothek versus Bibliothek	Interaktives Durchmustern von zwei Bibliotheken	Patentanmeldungen sind anhängig
Fab Display	Display von Fab-Fragmenten auf Polyphagen-Partikeln	Patentanmeldungen sind anhängig
Herstellung von Antikörpern gegen ESTs	Herstellung von Antikörperfragmenten gegen EST-kodierte Polypeptide	Patent in den USA erteilt; weitere Patentanmeldungen sind anhängig
Alternative Phage Display Technologie	Display von Proteinen auf Phagen unter Nutzung von Disulfidbrücken	Patentanmeldungen sind anhängig
Sekretion in <i>E. coli</i> [XOMA]	Funktionale Expression von Antikörperfragmenten in <i>E. coli</i> durch die Sekretion ins Periplasma	Patente erteilt <i>inter alia</i> in den USA, in Japan und in Europa
Anti-MHC-II antibodies [GPC/MorphoSys]	Antikörper gegen das humane MHC-Klasse-II-Molekül	Patentanmeldungen sind anhängig
Anti-TIMP-1 antibodies [Bayer/MorphoSys]	Antikörper gegen TIMP-1	Patentanmeldungen sind anhängig
Anti-RTK antibodies [ProChon/MorphoSys]	Antikörper gegen RTK (Rezeptor-Tyrosinkinase)	Patentanmeldungen sind anhängig
A $\beta$ peptide antibodies [Roche/MorphoSys]	Antikörper gegen A $\beta$	Patentanmeldungen sind anhängig

\* Beinhaltet eigene und einlizenzierte Patente.