

# ANTIKÖRPER



IN THERAPIE UND FORSCHUNG





MorphoSys ist derzeit in zwei Bereichen tätig, den Segmenten „Therapeutische Antikörper“ und „Forschungsantikörper“. Im therapeutischen Bereich entwickelt MorphoSys in Eigenregie und in Zusammenarbeit mit Partnern neue antikörperbasierte Medikamente. Im Forschungsbereich beliefert MorphoSys als wichtiger Anbieter von Antikörpern und entsprechende Technologien die wissenschaftliche Forschung mit diesen Hilfsmitteln. Da MorphoSys' Kerntechnologie HuCAL GOLD beiden Märkten hochspezielle Antikörper bietet, profitiert das Unternehmen von diesen Wachstumsmärkten. HuCAL-Antikörper nutzen verschiedene Wirkungsmechanismen und dienen auf diese Weise sowohl der biologischen Forschung als auch der Diagnose und der Therapie von Krankheiten.

Antikörper sind in der Lage, nahezu jedes Molekül mit großer Genauigkeit zu finden und nachzuweisen. Diese Moleküle, auch Zielmoleküle oder Antigene genannt, sind häufig Bestandteile von Proteinen, der wichtigsten Komponente lebender Zellen. Antikörper sind daher ideale „Suchmaschinen“, um winzige Mengen bestimmter Zielmoleküle aufzuspüren, und dienen Forschungslaboratorien in aller Welt als tägliche Werkzeuge oder Reagenzien. Im Jahr 2004 investierten Forscher weltweit schätzungsweise 800 Mio. US\$ in Antikörper als Werkzeug.

Gleichzeitig spielen Antikörper eine entscheidende Rolle in der Diagnose verschiedener Krankheiten, zum Beispiel bei der Untersuchung von Blutserum auf das Vorhandensein bestimmter Krankheitserreger. Zweifellos stellt die Medikamentenbehandlung die wichtigste aller Anwendungen dar. Dabei müssen Unternehmen in viele Jahre intensiver Erforschung und Erprobung investieren und zum Teil hohe Entwicklungskosten in Kauf nehmen, bis ein Antikörper als therapeutischer Wirkstoff zugelassen wird. Derzeit stehen 17 Antikörperpräparate in Form von Medikamenten zur Verfügung.



### Antikörper als Werkzeuge der Grundlagenforschung und Diagnostik

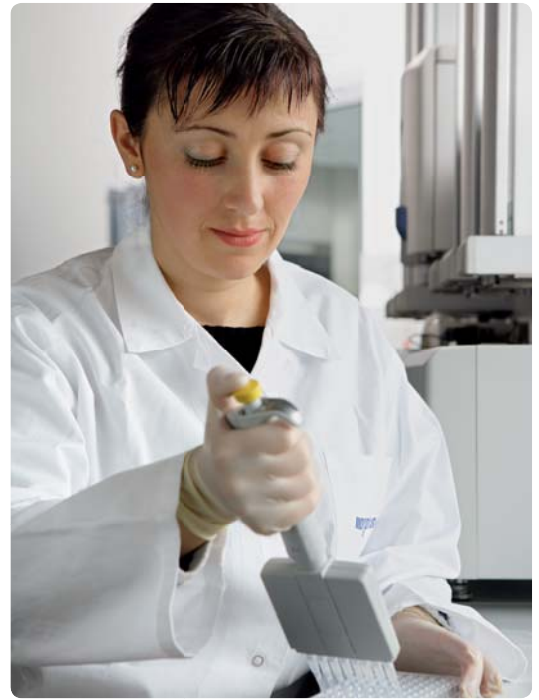
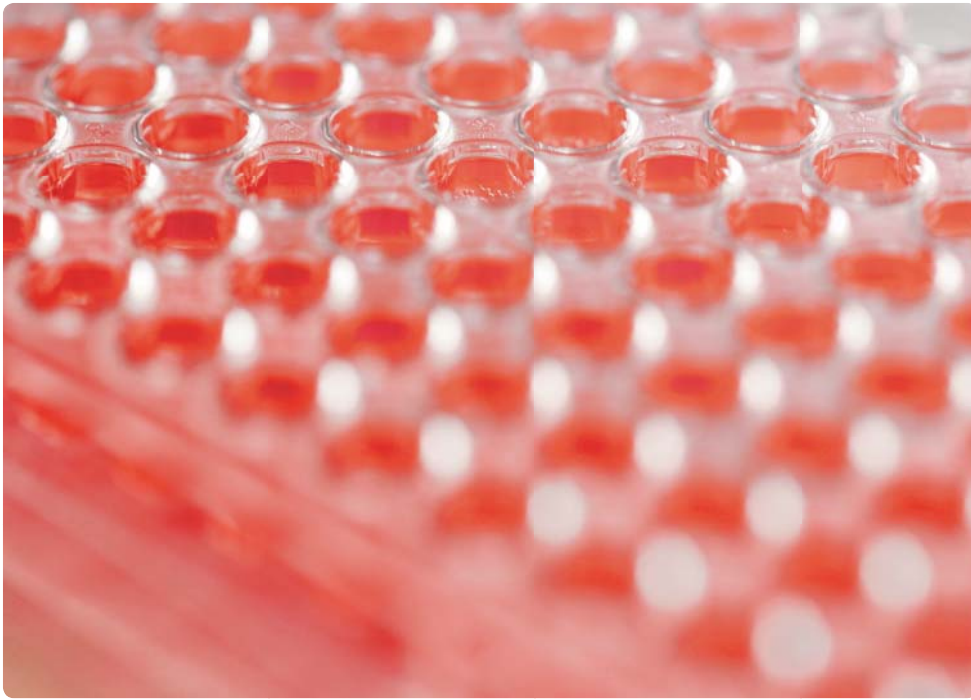
Alle Entdeckungen in der Biotechnologie und Medizin basieren auf dem Verständnis der fundamentalen biologischen Prozesse von lebenden Systemen. Welche Strukturen in den Zellen eines Lebewesens übernehmen welche Aufgaben? Wie kommunizieren diese miteinander und in welchem Zusammenhang steht deren Fehlfunktion mit bestimmten Krankheiten? Wie entwickeln sich chronische Krankheiten wie beispielsweise Krebs oder Alzheimer?

Antikörper sind ein Dreh- und Angelpunkt der verschiedenen angewandten Labortechniken, um diese Fragen zu klären. Durch ihre Fähigkeit, mit außergewöhnlicher Präzision ihre Antigene zu erkennen, bieten sie der Grundlagenforschung einzigartige Möglichkeiten. Dadurch wird die Forschung in die Lage versetzt, Moleküle zu identifizieren, die mit bloßem Auge nicht erkennbar sind, und durch deren Manipulation Rückschlüsse auf die Funktion des in Frage kommenden Proteins zu ziehen.

Als Nachweisverfahren werden Antikörper zusätzlich routinemäßig in den verschiedenen Bereichen der Diagnostik und Analyse eingesetzt. Üblicherweise werden sie angewandt, um eine Infektion durch Viren oder andere Krankheitserreger zu entdecken, Allergien zu bestimmen, Hormonwerte im Blut zu messen, aber auch verstärkt, um Verunreinigungen sowie Schadstoffbelastungen durch Chemikalien in der Umwelt nachzuweisen.

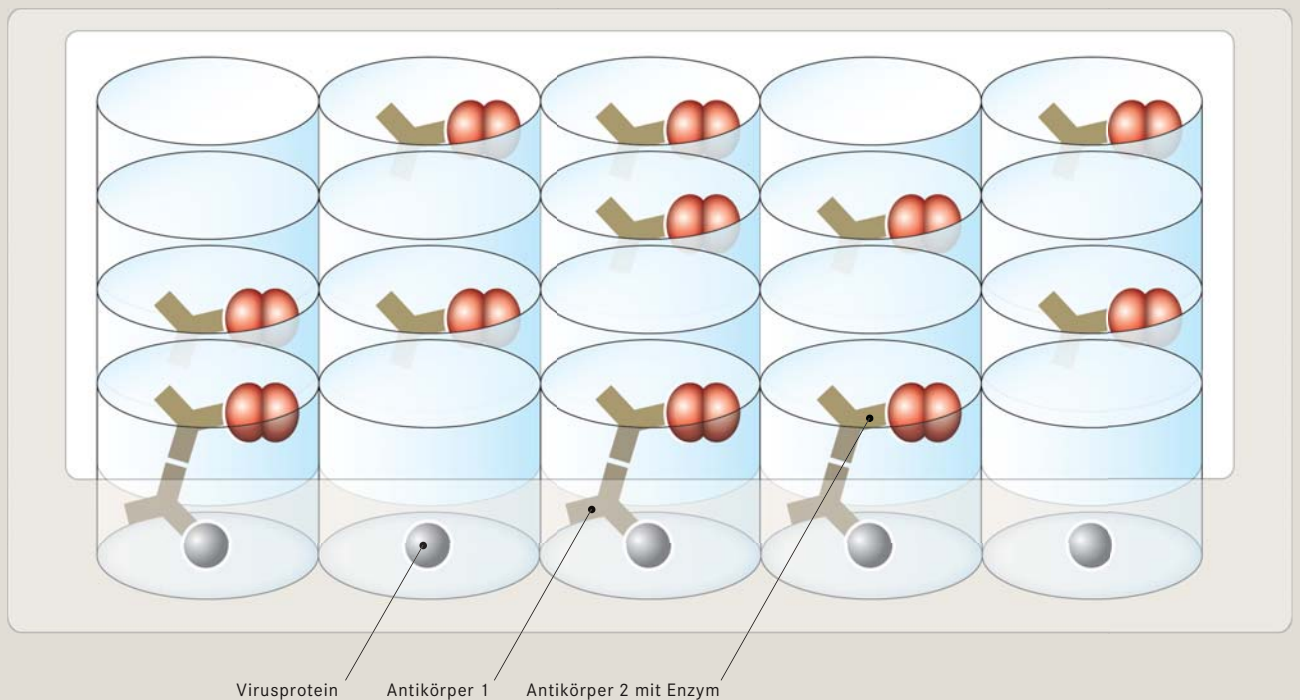
### Antikörper helfen, Krankheiten zu bekämpfen

Antikörper sind wesentlicher Bestandteil des menschlichen Immunsystems. Der Einsatz von Antikörpern zur Bekämpfung von Krankheiten ist eine logische Erweiterung ihrer natürlichen Rolle und Wissenschaftler arbeiten seit Jahrzehnten an solchen Anwendungen. Alle therapeutischen Anwendungen von Antikörpern basieren ohne Ausnahme auf deren Fähigkeit, spezielle Zielmoleküle zu erkennen. So nutzen Antikörper beispielsweise eine Reihe von Methoden, um Krebs zu erkennen und zu bekämpfen.



## Antikörper helfen, Krankheiten zu erkennen

019



Bei einem Test auf mögliche Infektionen wird häufig nicht das Virus selbst untersucht sondern die vom Körper produzierten Antikörper gegen das Virus. Ein Beispiel für einen solchen antikörper-basierten Diagnosetest ist der so genannte ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), der im Falle von HIV und anderen Virusinfektionen verwendet wird. Hierfür wird der Boden eines Gefäßes mit dem

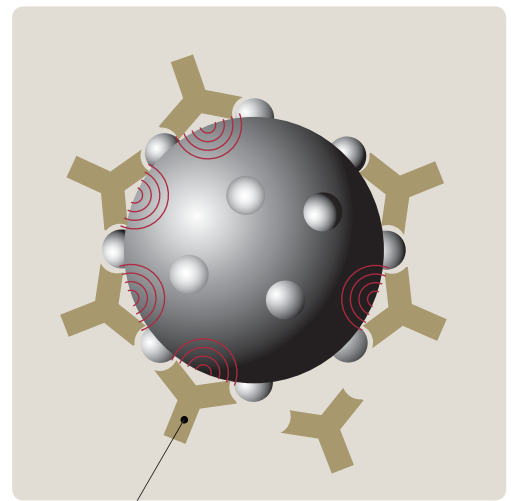
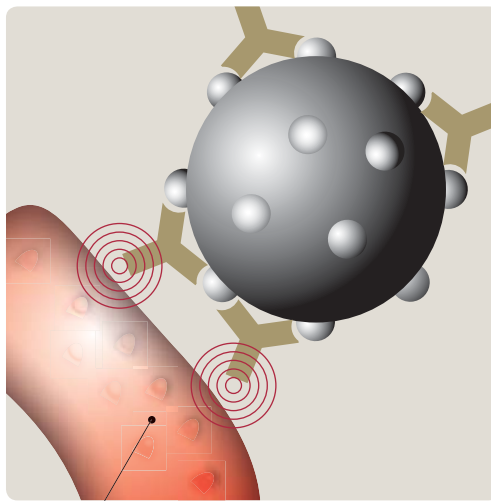
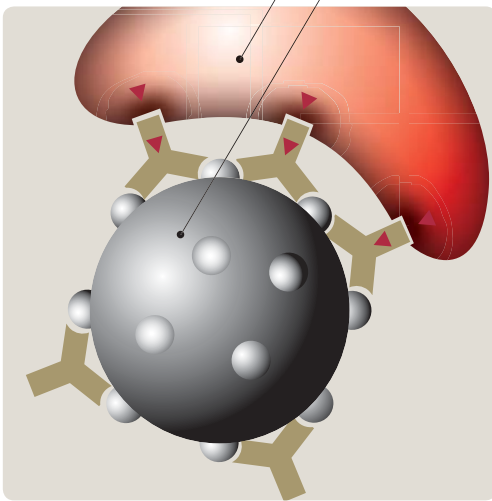
Virusprotein beschichtet und das Blut des Patienten getestet. Nach mehreren Waschstschritten bleiben nur bei Erkrankten Antikörper zurück und können anschließend mit Hilfe eines zweiten Antikörpers nachgewiesen werden. Der zweite Antikörper trägt dabei ein zum Nachweis geeignetes Enzym, das im letzten Schritt eine Farbreaktion hervorruft.

## Wirkungsmechanismen therapeutischer Antikörper



Effektorzelle  
Zielzelle

Antikörper verwenden unterschiedliche Strategien bei der Bekämpfung von Krankheiten.



Interaktionspartner  
der Zielzelle

Quervernetzung

Die Grundlagenforschung hat gezeigt, dass es häufig möglich ist, krankheitserregende Zellen durch die an deren Oberfläche befindlichen Strukturen, so genannte Zielmoleküle, zu erkennen und zu bekämpfen. Dank seiner HuCAL GOLD-Antikörperbibliothek ist MorphoSys in der Lage, solche zielspezifische Antikörper zu entwickeln. Zur Bekämpfung von Krebs werden therapeutische Antikörper über den Blutstrom zum Tumor geleitet und binden dessen Zielmoleküle. Durch die Bindung dieser Antikörper werden die Tumorzellen als „krank“ markiert, was andere Komponenten des Immunsystems wie beispielsweise Fresszellen dazu anregt, diese Zellen zu bekämpfen. MorphoSys' Krebs-Antikörper MOR202 ist ein Beispiel für einen solchen therapeutischen Antikörper.

Häufig entsteht eine Krankheit nicht durch eine einzige kranke Zelle, sondern aus dem Zusammenwirken verschiedener Zellen oder durch fehlgeleitete Signale, die durch Botenstoffe zwischen Zellen ausgetauscht werden. Auch hier können Antikörpermedikamente eingreifen, indem sie die Wechselwirkung zwischen diesen Partnern verhindern.

Ein anderer Mechanismus nutzt den Besatz von kranken Zellen mit bestimmten Oberflächen-Antigenen auf andere Weise. Antikörper binden und vernetzen diese Oberflächen-Antigene und lösen das Absterben oder eine Selbsterstörung der Zellen aus durch Prozesse wie etwa die Nekrose, den programmierten Zelltod, oder die Apoptose. Der im Rahmen der Kooperation mit GPC Biotech entwickelte HuCAL-Antikörper 1D09C3 folgt diesem Prinzip.



Weiter vervielfältigt werden die Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper durch die Möglichkeit, sie zu „bewaffnen“. Dies geschieht durch die Koppelung eines Antikörpers an ein zweites Molekül, beispielsweise ein radioaktives Teilchen oder etwa ein Zellgift. Beispiele „bewaffneter“ Antikörper sind die gegen Krebszellen gerichteten Medikamente Zevalin® und Bexxar®, die an Radioisotope gekoppelt sind. Die Antikörper übernehmen die Rolle von Boten, die das radioaktive Material zu den Zielzellen transportieren – in diesem Fall handelt es sich um B-Zellen, die durch gene-

tische Veränderung zu Tumorzellen wurden. Die Strahlungsmenge wird so sorgfältig reguliert und reduziert. Dadurch wird das übrige gesunde Gewebe nur zu einem geringen Teil der Radioaktivität ausgesetzt. Ein ähnliches Vorgehen nutzt der zur Therapie von Lymphomkrebs eingesetzte Antikörper Mylotarg®, der an ein Chemotherapeutikum gekoppelt ist. Der Antikörper bindet an ein Oberflächenprotein der Krebszelle und gelangt darauf ins Innere der Zelle, wo das Chemotherapeutikum seine Wirkung entfaltet und die kranke Zelle zum Absterben bringt.

## Antikörper erklären die Grundlagen des Lebens

Fluoreszenzmikroskopie ist eine häufig angewandte wissenschaftliche Technik, die sich der Antikörper zum Nachweis von Proteinen in Zellen oder gar in ganzen Geweben (Immunhistochemie) bedient. Hauchdünne Schnitte des Gewebe-Präparats oder sogar der Einzelzellen, in die die Antikörper eindringen können, bilden die Grundlage des Verfahrens. Die Antikörper sind an einen fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt und werden durch einen Laser angeregt und unter einem speziellen Mikroskop sichtbar. Antikörper binden in diesem Bild an das Stützskelett einer Zelle und machen es sichtbar.

