

Sitten in der EU-Richtlinie den Mitgliedstaaten nicht die Möglichkeit eröffnet hat, auf der Grundlage eines nationalen Verständnisses der öffentlichen Ordnung oder guten Sitten hiervon abweichende weitere Ausnahmen oder Einschränkungen der Patentierbarkeit vorzusehen. Auch Art. 27 II TRIPS bildet daher keine geeignete Grundlage für die festzustellende unterschiedliche Behandlung von bestimmten biotechnologischen Erfindungen in § 1 a IV PatG.

Lässt sich die unterschiedliche Behandlung der in § 1 a IV PatG vom absoluten Stoffschutz ausgenommenen Erfindungen bestimmter genetischer Sequenzen jedoch nicht durch die Ausnahmen der Art. 27 II und III TRIPS rechtfertigen, so liegt eine nach dem Gebiet der Technik diskriminierende unterschiedliche Behandlung solcher Erfindungen vor. Es bestehen daher nach Ansicht des Verfassers erhebliche Argumente dafür, die Versagung eines absoluten Stoffschutzes für genetische Sequenzen, die mit der Sequenz eines menschlichen Gens übereinstimmen,

durch den deutschen Gesetzgeber in § 1 a IV PatG als Verstoß gegen das Diskriminierungsverbot des Art. 27 I TRIPS anzusehen.

Ob und wann diese Frage in einem Vertragsverletzungsverfahren der WTO geklärt wird, bleibt abzuwarten. Ein solches Verfahren dürfte nur dann angestrengt werden, wenn eine sachliche Notwendigkeit zur Verbesserung eines rechtlich unhaltbaren Zustands erkannt wird. Wahrscheinlicher erscheint es, dass die von der Diskriminierung betroffene biotechnologische Industrie hierauf dadurch reagiert, dass sie ihre Erfindungen für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland nahezu ausschließlich über europäische Patentanmeldungen schützt. Sollten jedoch Versuche unternommen werden, die im deutschen Patentgesetz nunmehr verankerte Diskriminierung bestimmter biotechnologischer Erfindungen auch in das europäische Patentsystem zu übertragen, erscheint ein Verfahren wegen Verletzung des Art. 27 I TRIPS ebenso wahrscheinlich wie notwendig.

Ende des absoluten Stoffschutzes?

Zur Umsetzung der Biotechnologie-Richtlinie

Christian Kilger* und Hans-Rainer Jaenichen**

Am 28. 2. 2005 wurde in das deutsche Patentgesetz ein neuer § 1 a eingefügt, der die Patentierbarkeit biotechnologischer Erfindungen gesetzlich regeln soll. Bei dieser Regelung soll es sich um die Umsetzung der Biotechnologie-Richtlinie 98/44/EG handeln. Allerdings sieht Absatz 4 des neuen § 1 a PatG vor, dass es für bestimmte Sequenzen oder Teilsequenzen eines Gens, deren Aufbau mit dem Aufbau einer natürlichen Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens übereinstimmt, nur noch zweckgebundenen Stoffschutz geben soll. Davon ist in der Richtlinie 98/44/EG keine Rede. Zu beachten ist allerdings, dass für die von den betroffenen DNA-Sequenzen codierten Proteine der Stoffschutz nicht eingeschränkt wurde. Nachfolgend werden wir die Bedeutung und die praktische Relevanz des neuen § 1 a PatG diskutieren. In diesem Zusammenhang erläutern die Autoren auch die Grundzüge des naturwissenschaftlichen Hintergrunds und die bisherige Patentierungspraxis des EPA und des DPMA im Bereich der Naturstoffe. Abschließend unterbreiten sie einige Vorschläge zur Handhabung von europäischen und deutschen Patentanmeldungen auf dem betroffenen Fachgebiet.

A. Einleitung

Bevor wir nachfolgend den veränderten rechtlichen Rahmen zur Patentierung biotechnologischer Erfindungen in Deutschland diskutieren, möchten wir zunächst den wissenschaftlichen und rechtshistorischen Hintergrund erläutern.

I. Ein wenig Biologie und Biochemie

1. Chemie der Nucleinsäuren und Proteine

a) Nucleinsäuren

aa) *Strukturelle Betrachtungen.* Die Struktur der DNA (von: „desoxyribonucleic acid“) wurde 1953 von James Watson und Francis Crick aufgeklärt, die 1962 dafür zusammen mit Maurice Wilkins den Nobelpreis für Medizin erhielten. Entdeckt wurde die DNA allerdings schon 1869 von Friedrich Miescher, der in Zellkernen das

Nuclein vorfand, jedoch die Funktion dieser Substanz noch nicht sicher bestimmen konnte.

Die bekanntesten Nucleinsäuren sind DNA und RNA (von: „ribonucleic acid“). Nucleinsäuren sind kettenförmige Polymere aus Nucleotid-Untereinheiten, die wiederum aus jeweils einer Base (Nucleinbase), einem Phosphatrest und einem Zucker (Ribose bei RNA und Desoxyribose bei DNA) aufgebaut sind. Die Base ist üblicherweise entweder Adenin, Thymin, Guanin oder Cytosin (also A, T, G oder C). RNA enthält statt Thymin die Base Uracil. Nucleinsäurestränge weisen eine Polarität auf, wobei sich am so genannten 5'-Ende eine Phosphatgruppe und am 3'-Ende eine Hydroxylgruppe befindet. Die Konvention bei der Niederschrift von Nucleinsäuresequenzen ist, dass sich das 5'-Ende immer links (also im Sinne unserer Leserichtung „am Anfang“) befindet.

Während RNA in der beschriebenen Kettenform hauptsächlich als Einzelstrang auftritt, haften in der DNA meistens zwei Nucleinsäureketten über ihre Basen durch Wasserstoffbrücken aneinander. Dabei ist nur eine Ausbildung von zwei Wasserstoffbrücken zwischen A und T und von dreien zwischen G und C in den gegenüberliegenden Strängen möglich. Durch diese Wasserstoffbrücken entsteht ein stabiler Doppelstrang, der auf Grund seines räumlichen Erscheinungsbildes auch als Doppelhelix bezeichnet wird. Die Sequenzen der gegenüberliegenden Stränge nennt man „komplementär“. Die Polarität der

* Dr. rer. nat., European Patent Attorney, Berlin.

** Dr. rer. nat., Patentanwalt, European Patent Attorney, München. Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag von Jaenichen bei der Jahrestagung der Deutschen Vereinigung für gewerblichen Rechtsschutz und Urheberrecht e. V. am 27. 5. 2005 in Frankfurt a. M. Das Thema der Umsetzung der Richtlinie 98/44/EG und ihrer Konsequenzen wurde in diesem Vortrag von Jaenichen und in einem damit abgestimmten Vortrag von Feldges abgehandelt. Der Vortrag von Feldges wird veröffentlicht in GRUR (in diesem Heft). Beide Vorträge lehnen sich an eine gemeinsame Veröffentlichung an von Kilger, Feldges und Jaenichen in der US-amerikanischen Zeitschrift „Journal of the Patent and Trademark Office Society“, July 2005, 569.

gegenüberliegenden Stränge ist gegenläufig. Bei der Niederschrift der beiden zueinander komplementären Stränge hat nach der Konvention der obere Strang die Polarität 5' → 3' und der untere die Polarität 3' → 5', z. B.

5'AGCT3'
3'TCGA5'

Die Größe bzw. Länge doppelsträngiger DNA-Moleküle gibt man in Basenpaaren (bp) oder Kilobasenpaaren (kb) an.

Eine in der Natur nicht vorkommende Nucleinsäure ist die cDNA („complementary DNA“). cDNA ist eine Desoxyribonucleinsäure, welche mit Hilfe eines Enzyms (der reversen Transkriptase) ausgehend von einer mRNA (siehe unten) generiert (also „zurückgeschrieben“) wird.

Da die cDNA zur ursprünglichen mRNA komplementär ist, kann aus der cDNA an Hand des genetischen Codes (siehe unten) auch die Aminosäuresequenz des Proteins abgeleitet werden, das die mRNA codiert hat. Da eine mRNA in Eukaryonten (höheren Organismen) nach ihrer Transkription bereits modifiziert und gespleißt wurde, ist sie im Gegensatz zum Gen auch Intron-frei (der Begriff „Intron“ wird nachstehend erläutert). Somit ist auch die cDNA Intron-frei. Darüber hinaus lässt die cDNA auch darauf schließen, ob das dazugehörige Gen in verschiedenen Formen exprimiert wird, d.h. ob die mRNA alternativ gespleißt wird.

Genutzt wird cDNA auch, um mit dem exprimierten Gen oder Teilen davon arbeiten zu können, beispielsweise bei Clonierungen oder bei der rekombinanten (also künstlichen) Proteinexpression.

Eine cDNA-Bank (oder auch cDNA-Bibliothek) ist eine Sammlung von vielen cDNA-Sequenzen, die von der gesamten mRNA einer bestimmten Zelle oder eines Gewebes präpariert wurde. Sie repräsentiert in aller Regel die gesamte genetische Information, die in diesen Zellen verwendet, also exprimiert wird. Daher können cDNA-Banken zell- oder gewebespezifisch sein.

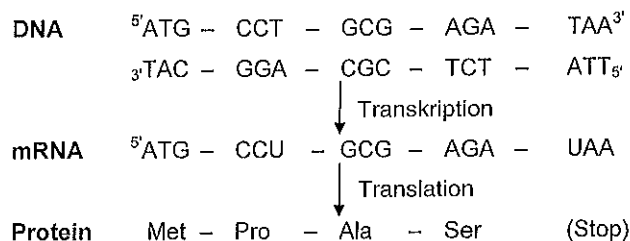
bb) *Aus DNA wird RNA (Transkription)*. mRNA wird also bei der Expression von Genen gebildet. Dazu lagert sich das Enzym RNA-Polymerase an eine Promotor genannte DNA-Sequenz an, die sich üblicherweise vor dem codierenden Bereich (am 5'-Ende) von Genen befindet. Die RNA-Polymerase trennt die beiden Stränge der DNA-Doppelhelix durch Lösen der Wasserstoffbrücken in einem kurzen Bereich in zwei DNA-Einzelstränge auf. Am codogenen Strang der DNA lagern sich nun durch Basenpaarung komplementäre Ribonucleotide an. Diese werden durch die RNA-Polymerase miteinander verknüpft. Dabei wird der codogene Strang der DNA (in Schaubildern der untere [siehe Figur 1]) vom 3'-Ende zum 5'-Ende abgelesen. Die Synthese der komplementären mRNA (mRNA für „messenger RNA“ bzw. „Boten-RNA“) erfolgt vom 5'- zum 3'-Ende, genau wie die DNA-Synthese vor der Teilung einer Zelle („Replikation“). Dieser Vorgang wird als Transkription bezeichnet. Die Öffnung der DNA-Doppelhelix erfolgt bei der Transkription nur in einem kurzen Bereich, so dass der bereits synthetisierte Teil der mRNA aus dieser Öffnung heraushängt und zwar mit dem 5'-Ende der mRNA voran. Die Synthese der mRNA wird schließlich an einer Stopp-Sequenz beendet. Danach wird das mRNA-Transkript entlassen und die Polymerase löst sich von der DNA. Die mRNA dient in der Folge als Matrize für die Übersetzung („Translation“) in ein Protein. Die Genomanalyse begann mit der Untersuchung kurzer Sequenzabschnitte von mRNAs bzw. cDNAs, so genannter „Expressed Sequence Tags“ (EST).

cc) *Aus RNA wird Protein (Translation)*. Auf die Transkription folgt die Translation. Dabei wird die Reihenfolge der Nucleotide der mRNA in eine Reihenfolge von Aminosäuren übersetzt. Alle Proteine bestehen somit aus aneinander gekoppelten Aminosäuren. Die Reihenfolge dieser Aminosäuren („Sequenz“) bestimmt die räumliche Struktur des Proteins und damit seine Funktion.

Je drei aneinanderfolgende Nucleotide („Tripletts“, „Codons“) in der mRNA entsprechen einer bestimmten Aminosäure („genetischer Code“). Die Translation läuft in Ribosomen ab. Die Ribosomen laufen während der Translation an der mRNA von 5' nach 3' entlang. Dabei wird Codon für Codon der mRNA gelesen. An jedes Codon wird eine tRNA („Transport-RNA“) angelagert. Dies geschieht über eine zum Codon komplementäre RNA-Sequenz der tRNA, das „Anticodon“. Die tRNA trägt die zum Anticodon bzw. zum Codon der mRNA gehörende Aminosäure. Alles in allem kann das Ribosom somit die von der mRNA codierte Aminosäuresequenz synthetisieren. Jede Zelle hat viele tausend Ribosomen, also einen umfangreichen Proteinsyntheseapparat, der gleichzeitig alle möglichen Proteine herstellt. Durch Stoppcodons auf der mRNA kommt die in den Ribosomen ablaufende Translation schließlich zu einem Ende.

Wie wir gesehen haben, bedeutet jedes Triplet der DNA/mRNA eine bestimmte Aminosäure oder ein Stoppsignal für die Translation. Diese Zuordnung bezeichnet man als den „genetischen Code“. Es gibt 64 verschiedene Triplets (weil es für jede Base im Triplet vier Möglichkeiten gibt: $4 \times 4 \times 4 = 64$). 3 Triplets sind Stoppcodons für die Translation (UAA, UAG oder UGA). 61 Triplets codieren die 20 Aminosäuren, die in Proteinen vorkommen. Somit gibt es für die meisten Aminosäuren mehrere Triplets (beispielsweise stehen für die Aminosäure Alanin [Ala] die Codons GCU, GCC, GCA und GCG). Dies bezeichnet man als „Degeneration des genetischen Codes“.

Figur 1: verdeutlicht die Zusammenhänge der Transkription und Translation:



b) *Proteine*

Ebenso wie die Nucleinsäuren sind auch die Proteine Polymere. Ihre Bausteine sind die Aminosäuren (siehe auch oben). In den Proteinen sind die Aminosäuren durch Peptidbindungen verknüpft. Proteine umfassen üblicherweise 20 bis 1000 Aminosäuren. Das Molekulargewicht eines Proteins wird meist in Kilo-Dalton (kDa) angegeben. Es kann anhand der Aminosäuresequenz errechnet werden („theoretisches Molekulargewicht“) oder in einem Gel, das Proteine nach ihrer Größe auftrennt, im Verhältnis zum Molekulargewicht bereits bekannter Proteine ermittelt werden („relatives Molekulargewicht“).

Die Aufgaben der Proteine im Organismus sind vielfältig. Beispiele sind Strukturproteine (sie bestimmen den Aufbau von Zellen und damit auch den Körperaufbau und die Beschaffenheit von Geweben und beispielsweise

auch die Haarstruktur), Enzyme (sie ermöglichen und beschleunigen chemische Reaktionen), Hormone (sie steuern als Botenmoleküle-Vorgänge im Körper; ein aus Patentstreitigkeiten bekanntes Beispiel ist das Erythropoietin) und Cytokine (sie steuern zelluläre Vorgänge; aus Patentstreitigkeiten bekannte Beispiele sind die Interferone, G-CSF und GM-CSF). Transportproteine übernehmen den Transport körperwichtiger Substanzen, wie das Hämoglobin, das im Blut für den Sauerstofftransport zuständig ist, oder das Transferrin, das Eisen in unserem Blut transportiert. In den Muskeln verändern bestimmte Proteine ihre Form und sorgen so für die Kontraktion der Muskeln und damit für Bewegung.

2. Vererbung bei lebenden Organismen im Allgemeinen

a) Prokaryonten, Eukaryonten und Viren

Ein Gen ist die Bezeichnung für einen DNA-Abschnitt, der die Information für die Herstellung einer mRNA bzw. eines Proteins trägt.

In „Eukaryonten“ (Organismen mit Zellkern [Tiere, Pflanzen, Pilze und Protisten]) bestehen Gene aus Introns und Exons. Introns sind nicht-codierende Bereiche, die nach der Transkription (aber vor der Translation) beim Splicing entfernt werden. „Splicing“ ist also das Herausschneiden von Introns aus der mRNA. Die Exons sind die codierenden Bereiche.

In niederen Organismen, den „Prokaryonten“ (Organismen ohne Zellkern [z. B. Bakterien]) enthalten die Gene nur Exons, d. h. dort gibt es keine Introns.

Das „Genom“ ist die Gesamtheit der DNA eines Organismus, also Gene plus alle nicht-codierenden Bereiche. Die doppelsträngige genomische DNA ist in Eukaryonten mit Hilfe von Proteinen (z. B. den Histonen) zu linearen „Chromosomen“ kondensiert. Beim Menschen gibt es 46 Chromosomen im „diploiden Satz“ (jedes kommt doppelt vor – je eine Kopie vom Vater und eine von der Mutter). Der „haploide“ Satz enthält 23 Chromosomen (eine Kopie von jedem). Die Gene befinden sich also auf Chromosomen. Zwischen den Genen gibt es viel nicht-codierende DNA (z. B. repetitive DNA, in der kurze Basenfolgen vielfach wiederholt werden). Die geschlechts-spezifischen Chromosomen X und Y werden beim Menschen als „Heterosomen“, die anderen als „Autosomen“ bezeichnet.

Die DNA-Chromosomen der Prokaryonten sind ringförmig. Die Intron-freien Gene liegen darin dicht aneinander gepackt. Viren benutzen nicht nur doppelsträngige DNA, sondern auch einzelsträngige DNA und häufig sogar RNA als Erbmaterial.

Genome aus doppelsträngiger DNA stellen einen Selektionsvorteil dar. Durch Umwelteinflüsse, wie UV-Strahlung oder Chemikalien, wird die DNA ständig modifiziert. Daher haben sich Reparaturmechanismen herausgebildet, die die veränderten Stellen des betreffenden Strangs herauschneiden und durch die richtigen Nucleotide ersetzen. Die korrekte Reparatur orientiert sich an der DNA-Sequenz des komplementären, zweiten Strangs. Ohne Reparaturmechanismen wäre die Mutationsrate viel zu hoch. Beim Menschen wächst das Krebsrisiko im Alter unter anderem deshalb, weil der schlechter werdende Energiehaushalt der alternden Zellen die DNA-Reparatur nicht mehr so gut unterstützen kann.

Alle Lebewesen benutzen im Wesentlichen denselben genetischen Code. Allerdings bevorzugen unterschiedliche Organismen unterschiedliche der verschiedenen Codons, die für eine einzige Aminosäure stehen. Damit lassen sich beispielsweise bakterielle Gene in manchen Pflanzen nur schwierig direkt zur Herstellung von Proteinen verwenden.

den. Viele Erfindungen befassen sich mit dieser Komplexität¹.

Organismen unterscheiden sich stark bezüglich ihrer Gen-Dichte, sowie ihrer genomischen Organisation. Die folgende Tabelle verdeutlicht dies:

| Lebewesen | Genomgröße in (Nucleotiden) | Chromosomen (haploider Satz) | Anzahl der Gene |
|--|-----------------------------|------------------------------|-----------------|
| λ -Phage (Virus) | 5×10^4 | 1 | 40 |
| <i>Escherichia coli</i> | $4,6 \times 10^6$ | 1 | 4500 |
| Bäckerhefe (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 2×10^7 | 16 | 6000 |
| Fadenwurm (<i>Caenorhabditis elegans</i>) | 8×10^7 | 6 | 18 400 |
| Taufliege (<i>Drosophila melanogaster</i>) | $1,8 \times 10^8$ | 4 | 13 600 |
| Mais (<i>Zea mays</i>) | $2,5 \times 10^9$ | 10 | 50 000 |
| Tomate (<i>Lycopersicon esculentum</i>) | 1×10^9 | 12 | 35 000 |
| Maus (<i>Mus musculus</i>) | 3×10^9 | 20 | 30 000 |
| Mensch (<i>Homo sapiens sapiens</i>) | $3,2 \times 10^9$ | 23 | 30–35 000 |

Nachdem die Anzahl der menschlichen Gene mit 30-35 000 viel niedriger liegt, als die ursprünglich erwarteten 60 000, fragte man sich nach der Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahr 2001, wie die gegenüber anderen Organismen höhere phänotypische Diversität möglich sein könnte. Alternatives Splicing, posttranslationale Modifikation, sowie Proteinkomplexe sind anscheinend die Antwort (siehe hierzu A I 3 unten).

b) Evolution – homologe, paraloge und orthologe Sequenzen

Eine Vielzahl von Umweltvorgängen und biologischen Vorgängen² verursachen Veränderungen in der DNA-Sequenz lebender Organismen und damit Veränderungen ihres Erbmaterials („Mutationen“). Dies wiederum führt zu einer Veränderung der Organismen, der Evolution, und ihrer Anpassung an Umweltbedingungen. Die Veränderung einzelner Nucleotide nennt man auch Punktmutation. Es gibt aber sogar ganze Gen-Duplikationen. Durch Mutationen kann auch die Gen-Expression (hergestellte mRNA-Menge in einem Gewebe) beeinflusst werden. Sequenzvariationen, also Unterschiede zwischen Nucleinsäuren, in proteincodierenden und nicht-proteincodierenden Bereichen, findet man innerhalb einer Art und zwischen Arten.

Als *homologe Gene* (Figur 2) bezeichnet man zwei biologische Einheiten (Strukturen oder Moleküle), wenn man davon ausgeht, dass sie von einer gemeinsamen Vorfahrenstruktur oder einem gemeinsamen Vorfahrenmolekül abstammen. Daher werden sich entsprechende Körperteile und Gene in verschiedenen oder den gleichen Arten als homolog bezeichnet. Der Begriff wird auch auf DNA-Sequenzen angewendet. Es ist jedoch eigentlich nicht präzise von einer relativen oder prozentualen Homologie zu spre-

1) EP-B1 618 976, EP-B1 413 019.

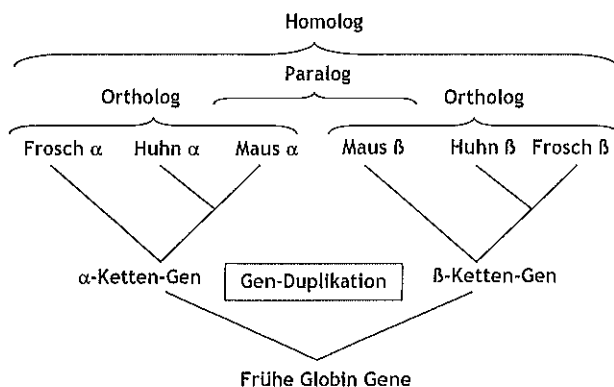
2) Z. B. Rekombination in der Meiose.

chen, wie es manchmal im Zusammenhang mit DNA-Sequenzen getan wird. Gene oder Sequenzen sind eigentlich entweder homolog oder nicht. Gleichwohl hat sich in der Molekularbiologie der „prozentuale Homologie“-Sprachgebrauch eingebürgert, der eigentlich die „prozentuale Identität“ zweier DNA-Sequenzen meint.

Als *paraloge Gene* (Figur 2) werden Gene im gleichen Genom beschrieben, die durch Duplikation entstanden sind und dann häufig getrennt voneinander eigenständig unterschiedliche Funktionen entwickelt haben.

Als *orthologe Gene* (Figur 2) bezeichnet man Gene die von einem gemeinsamen Vorfahren durch vertikale Abstammung abgeleitet werden. Orthologe Gene werden oft als gleiche Gene in verschiedenen Arten bezeichnet.

Figur 2: Homologie, Paralogie und Orthologie



Die Hämoglobin-Gene sind ein Beispiel für die genannten Definitionen (Figur 2). Zwei separate Gene codieren zwei separate Proteine, die das Molekül Hämoglobin bilden (die Proteine sind die so genannte alpha- und beta-Kette). Die alpha- und beta-Ketten-Gene sind sehr ähnlich und man glaubt, dass sie durch Duplikation eines einzelnen Gens entstanden sind, gefolgt von separater Evolution in jeder der Sequenzen. alpha- und beta-Ketten-Gene wären paraloge Gene. Die alpha-Ketten in verschiedenen Arten werden von orthologen Genen codiert.

Sequenzevolution auf Nucleinsäureebene und Sequenzevolution auf Proteinebene differieren stark. Wegen der Degeneration des genetischen Codes kann sich ein Gen unter Beibehaltung der codierten Aminosäuresequenz und der Funktion des entsprechenden Proteins von seinem Ortholog in einem anderen Tier stark unterscheiden. Die paraloge Proteine können ebenso über die Jahrtausende unter Beibehaltung ihrer Funktion sequenzähnlich oder unterschiedlich geworden sein. Dies hängt davon ab, ob ein Gen „konserviert“ ist, also in seiner evolutionären Veränderungsmöglichkeit beschränkt ist, weil es dem Zwang unterliegt, seine Funktion erhalten zu müssen. Grundsätzlich kann man sagen, dass die Ähnlichkeit auf DNA-Ebene abnimmt, je weiter zwei Organismen evolutionär voneinander entfernt sind. Oftmals lassen sich orthologe Gene zweier entfernt verwandter Organismen nur noch anhand ihrer codierten Aminosäuresequenzen erkennen, aber nicht mehr anhand ihrer DNA-Sequenzen.

Innerhalb einer Art, wie z. B. beim Menschen, evolvieren codierende DNA-Bereiche und nicht-codierende Bereiche mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Dies liegt daran, dass die codierenden Bereiche oftmals ihre „Funktion“ erhalten müssen, weil sie „lebenswichtig“ sind. Dennoch gibt es in der menschlichen Bevölkerung, wenn man ein einzelnes Gen (Gen = Ort/Lage auf einem bestimmten Chromosom) betrachtet, oftmals viele unterschiedliche Sequenz-Versionen, so genannte Allele (Allel =

am Ort des Gens auf dem Chromosom tatsächlich vorhandene DNA-Sequenz), die beispielsweise unterschiedliche Augenfarben, Haarfarben oder Blutgruppen verursachen. Oftmals verursachen bestimmte Allele Vorteile unter bestimmten Umweltbedingungen und Nachteile unter anderen, wie die Sichelzellen-Anämie, bei der ein Hämoglobinallel nicht voll funktionsfähig ist, was bei der Verteidigung gegen Malaria vorteilhaft ist. Sequenzunterschiede können ursächlich für eine Fehlfunktion verantwortlich sein, oder aber nur einhergehen (also gemeinsam vererbt werden) mit einer Fehlfunktion. Letzteres wäre ein so genannter „genetischer Marker“.

Wie bereits erwähnt, verfügen Mensch und Maus jeweils über rund 30 000 Gene. Die Ähnlichkeiten sind weit reichend: Nur etwa 300 Gene sind Mensch- bzw. Maus-spezifisch; 99 Prozent der Gene des Menschen gibt es auch bei der Maus; 90 Prozent der Gene, die mit Krankheiten in Verbindung gebracht werden, sind bei Mensch und Maus die gleichen; und die durchschnittliche Übereinstimmung der Proteine beträgt 78,5 Prozent.

Mensch und Schimpanse unterscheiden sich in nur etwa 2 Prozent ihrer DNA-Sequenz! Dieser Unterschied könnte sich in ca. 6–10 Mio. Jahren herausgebildet haben.

40 bis 60 Prozent der menschlichen Proteine ähneln denen von *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* oder *Saccharomyces cerevisiae* (vgl. Tabelle, oben). Nur etwa 7 Prozent aller bekannten Proteinfamilien sind für Wirbeltiere spezifisch, die anderen teilt der Mensch mit fast allen anderen bisher daraufhin untersuchten Lebewesen.

3. Besonderheiten

Schon seit einiger Zeit ist die 1941 von *Beadle*, *Tatum* und *Garrod* postulierte „Ein-Gen-ein-Enzym/Protein“-Hypothese gekippt worden. Dazu beigetragen haben vor allem molekularbiologische Arbeiten über die Antikörpergene des Immunsystems und die Erkenntnis, dass es alternatives Splicing (Figur 3) gibt. Somit kann ein Gen durchaus mehrere Proteine hervorbringen.

a) Proteinkomplexe

Aus biochemischer Sicht verantwortet nur sehr selten ein einzelnes Protein auch ein phänotypisch wahrnehmbares Merkmal. Viel häufiger bedingen Proteinkomplexe ein Merkmal. So machen im Durchschnitt etwa 10 Proteine ein biochemisches Merkmal aus³. Daraus wiederum folgt, dass eine Verdopplung der Genzahl von Wirbellosen (Invertebraten) zu Säugern ausreichend ist, um tausendmal mehr mögliche biochemische Kombinationen möglicher Proteine zu schaffen und 10³⁰ zelluläre Kombinationen dieser biochemischen Konglomerate.

b) Posttranslationale Modifikationen

Posttranslationale Proteinmodifikationen sind Veränderungen von Proteinen, die *nach* der Translation (s. o.) stattfinden. Die meisten werden durch den Organismus bzw. durch die Zellen selbst ausgelöst. Zellen besitzen eine Vielzahl von Möglichkeiten, ihre Proteine zu bearbeiten und zu verändern. Diese Prozesse können konstitutiv ablaufen oder aber durch Umwelteinflüsse oder andere Parameter beeinflusst werden. Folgende Vorgänge, die zu neuen Proteinspezies führen, sind beobachtet worden:

- (1) die Abspaltung des N-terminalen Formylrestes von Formylmethionin bei Bakterien, mit dem die

³ *Papathanasiou*, Connecting Mammalian Genome with Phenome by NEU Mouse Mutagenesis: Gene Combinations Specifying the Immune System, *Ann. Rev. Genet.* 39 (2005), 241.

Translation immer durch die Deformylase gestartet wird,

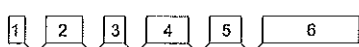

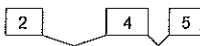
- (2) die Abspaltung des Methionylrests am N-Terminus neusynthetisierter Proteine durch die Methionylaminopeptidase,
- (3) Phosphorylierungen,
- (4) Glykosylierungen⁴ (sie können die Halbwertszeit, z. B. von Erythropoietin⁵, oder die Wirksamkeit, z. B. von Antikörpern in der Krebstherapie⁶, stark beeinflussen),
- (5) das Knüpfen von Disulfidbrücken,
- (6) die Veränderung der Faltung durch Chaperone,
- (7) die gezielte Abspaltung von Signal- oder von anderen Teilsequenzen,
- (8) die Verknüpfung mit Coenzym und prosthetischen Gruppen,
- (9) die Bindung von Ionen und niedermolekularen Substanzen,
- (10) die Bildung von Proteinkomplexen, und
- (11) die Proteininaktivierung und -fragmentierung durch Proteolyse.

Für die biotechnologische Herstellung von Proteinen spielen posttranslationale Modifikationen eine große Rolle, da sie oftmals Wirkung und Verträglichkeit der für die Humantherapie vorgesehenen rekombinanten Proteine beeinflussen. Künstliche Modifikationen, z. B. Pegylierungen, können die Halbwertszeit von Proteinen in der Therapie stark beeinflussen⁷.

c) Alternatives Splicing

Das alternative Splicing stellt einen besonderen Vorgang im Rahmen der Transkription der Proteinsynthese bei Eukaryonten dar. Auch Viren, die Eukaryonten befallen, nutzen diesen Mechanismus. Aus ein und derselben DNA-Sequenz und dementsprechend ein und derselben prä-mRNA können mehrere verschiedene reife mRNA-Moleküle und durch deren Translation auch mehrere unterschiedliche Proteine gebildet werden. Die Entstehung neuer bzw. abgewandelter Proteine kann so erheblich leichter erfolgen als bei Prokaryonten, nämlich durch eine veränderte Regulation des Splicings. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein durch alternatives Splicing neu entstandenes Protein funktionsfähig ist, ist höher als bei einem durch Mutation der codierenden DNA-Sequenz entstandenen neuen Protein. Jedes auf diese Weise im Rahmen der Evolution entstehende Protein enthält zumindest mehrere bereits in anderen Proteinen funktionierende Aminosäure-Sequenzen (Baukasten-Prinzip, beispielhaft dargestellt in Figur 3).

Figur 3: Die möglichen Produkte des alternativen Splicings

| | Exon Nummer | Häufigkeit | |
|--------------|---|------------|--------|
| | | Leber | Gehirn |
| Transcript A |  | 60% | 50% |
| Transcript B |  | 30% | 20% |
| Transcript C |  | 10% | 30% |

Durch einen Vergleich von genomischen DNA-Sequenzen mit ESTs und cDNAs (s. o.) hat man ermittelt, dass etwa 35% bis 59% aller menschlichen Gene alternativ gespleißt werden⁸. Unklar ist jedoch weitgehend, welcher Prozentsatz davon „funktionelle“ Proteine schafft⁹, die

wiederum Gegenstand eines möglichen Patents werden könnten.

II. Schützenswerte Erfindungen im Life Science Bereich

1. Nucleinsäuren und Proteine als Therapeutika

Nucleinsäuren finden in aller Regel nicht direkt Anwendung als Therapeutika. Es gibt aber auch Ausnahmen, z. B. Ribozyme¹⁰ und siRNAs¹¹.

Proteine (wenn diese kürzer sind, auch Peptide genannt¹²) werden dagegen häufig als Therapeutika verwendet. Das Protein Erythropoietin („Epo“) ist ein in den Nieren gebildetes Glykoprotein-Hormon, das u. a. im Rahmen von Krebsbehandlungen eingesetzt wird.

Das Hormon fördert die Bildung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten). Chronische Niereninsuffizienz auf Grund bestimmter Nierenerkrankungen führt deshalb zu Erythropoetinmangel. In der Folge kommt es zu einem Absinken der Zahl der roten Blutkörperchen und des Sauerstoff-transportierenden roten Blutfarbstoffs, des Hämoglobins, was sich unter anderem in Blutarmut (Anämie) äußert. 1985 wurde das Gen für Erythropoetin cloniert¹³, wodurch es möglich wurde, Patienten damit wesentlich nebenwirkungsärmer als mit Blutkonserven und beliebig häufig zu behandeln. Manche Patienten werden durch die Behandlung beim Radfahren leistungsfähiger. Erythropoietin wird vor allem bei Krebs- und Nierenpatienten eingesetzt. Seit einigen Jahren gibt es auch ein gentechnisch verändertes Erythropoetin, das auf Grund seiner abgewandelten Glykosylierung und der damit verbundenen längeren therapeutischen Halbwertszeit nicht mehr so oft verabreicht werden muss¹⁴.

Gerade auch im Bereich der Therapie mit Antikörpern war in den letzten 20 Jahren eine rasante Entwicklung zu verzeichnen. Es begann mit polyclonalen Antikörpern. Darauf folgten die monoclonalen Antikörper. Zur Reduktion der Immunogenität folgten chimäre Antikörper¹⁵, CDR-grafted Antikörper¹⁶ und humanisierte Antikörper¹⁷. Schließlich wurden Systeme zur Herstellung von wirklich menschlichen Antikörpern entwickelt: entweder mit Bakteriophagen¹⁸ (Bakterienviren) oder mit Mäusen, deren eigene Antikörpergene entweder ausgeschaltet oder eliminiert sind und die statt dessen menschliche Antikörpergene tragen¹⁹.

2. Nucleinsäuren und Proteine als Diagnostika

Die Nucleinsäuren selbst spielen zumeist als Marker eine Rolle in der Diagnose.

Das erbliche kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) stellt die häufigste erbliche Darmkrebsform dar. Verdacht auf HNPCC besteht immer dann, wenn

- 4) EP-B1 1 297 172.
- 5) EP-B2 640 619.
- 6) EP-A1 1 176 195.
- 7) EP-A2 1 125 156.
- 8) *Mirinov*, Frequent alternative splicing of human genes, *Genome Res.* 9 (1999), 1288, und *Lander*, Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature* 409 (2001), 860.
- 9) *Sorek*, How prevalent is functional alternative splicing in the human genome, *Trends in Genetics* 20 (2004), 68.
- 10) EP-B1 321 201 (T 1127/00), EP-B1 291 533 (T 931/01).
- 11) EP-B1 1 214 945, EP-B1 1 144 623.
- 12) Ein Peptid mit zehn Aminosäuren wäre ein „Dekapeptid“.
- 13) EP-B1 148 605, Amgen.
- 14) EP-B2 640 619.
- 15) EP-B1 194 276 (T 669/97).
- 16) EP-B1 239 400.
- 17) EP-B1 451 216 (T 500/01).
- 18) EP-B1 859 841; EP-B1 774 511.
- 19) EP-B1 463 151.

mehrere Familienangehörige an Dickdarmkrebs und/oder einem bösartigen Tumor der Gebärmutter-schleimhaut, des Dünndarms, der Nierenbecken oder der Harnleiter erkrankt sind, oder wenn einer dieser Tumoren bei einem Patienten vor dem 45. Lebensjahr auftritt. Mit einer genetischen Untersuchung kann die Verdachtsdiagnose in vielen Fällen bestätigt werden. Für HNPCC sind Veränderungen (mutante Genallele [s.o.]) in den genannten DNA-Reparaturgenen verantwortlich. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Genallele entdeckt, die bei HNPCC-Patienten eine Veränderung aufweisen können. Seither kann man in betroffenen Familien die verantwortliche Mutation identifizieren und damit die Krankheit diagnostizieren.

Nach der Clonierung der Brustkrebsprädispositionsgene BRCA1 und BRCA2 ist auch eine ähnliche Untersuchung für die Prädisposition für Brustkrebs bei Frauen möglich geworden. Die entsprechenden Europäischen Patente²⁰ haben die Presse und das Europäische Parlament beschäftigt.

Eines der herausragenden diagnostischen Verfahren, das auf Nucleinsäureebene durchgeführt wird, ist das PCR-Verfahren (PCR = „Polymerase Chain Reaction“ oder „Polymerase-Kettenreaktion“), dessen Erfindung mit dem Nobelpreis belohnt wurde²¹. Es wird zur Forensik verwendet, dabei auch zur Analyse von Mumien²² oder zur Identifizierung von Straftätern. Eine einzige Kopie der Täter-DNA kann zum Nachweis ausreichen. Auch das darin verwendete, thermostabile Enzym Taq-Polymerase aus dem Bakterium *Thermus aquaticus* (gefunden in den heißen Quellen des Yellowstone Parks) ist ein bedeutender Beitrag. Die einfache und breite Nutzung des PCR-Verfahrens wurde erst durch dieses Enzym möglich²³.

Proteine werden sowohl *ex vivo* als auch *in vivo* für die Diagnostik eingesetzt. Die häufigsten *ex vivo*-Tests sind Antikörpertests. Berühmte Beispiele sind Tests für HCV- oder HIV-Infektionen.

Mit Kenntnis der Molekularbiologie des Menschen wuchsen die Möglichkeiten, mit bildgebenden Verfahren auch *in vivo*-Diagnosen durchzuführen. Meist werden Antikörper verwendet, die mit einem bildgebenden Molekül markiert sind und nach Verabreichung im Körper eine bestimmte Zielstruktur finden, z. B. entartete Tumorzellen anhand eines bestimmten Oberflächenantigens.

3. Nucleinsäuren und Proteine als wirtschaftlich nutzbare Chemikalien

Nucleinsäuren werden auch als Chemikalien genutzt. So nutzt man variierbare Sequenzen, um Produkte zu markieren und fälschungssicher zu machen.

Häufiger jedoch werden aus dem ganzen Organismenreich stammende, katalytische Proteine (Enzyme) genutzt. Bestimmte Bakterien (z. B. Archaeobakterien) wachsen in heißen Quellen. Ihre Enzyme finden Anwendung in allen erdenklichen thermischen Prozessen, wie z. B. in Waschmitteln, die dann thermisch stabile, proteinspaltende Enzyme enthalten können.

III. Patentrechtlicher Schutz von Nucleinsäure- und Proteinsequenzen in Deutschland und Europa – Ein Rückblick

1. Die Praxis in Deutschland und beim Europäischen Patentamt (EPA)

Im Folgenden soll zunächst betrachtet werden, welche rechtlichen Rahmen die Patentierbarkeit von Nucleinsäuresequenzen und Proteinsequenzen bestimmen, die Geltung hatten vor oder unabhängig von der für deren Paten-

tierung in Europa und Deutschland maßgeblichen Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen²⁴.

a) Der Stoffschutz

Chemische Stoffe waren in verschiedenen Ländern Europas bis zum Zeitpunkt des Straßburger Übereinkommens (27. 11. 1963), durch Gesetze vom Patentschutz ausgeschlossen. Als das PatG von 1981 in Kraft trat, war der Stoffschutz für chemische Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen längst anerkannt. Nun kennen wir den so genannten Stoffschutz in ganz Europa. Der BGH hat in seinem „Imidazoline“-Beschluss vom 14. 3. 1972²⁵ den Leitsatz vorangestellt, dass der Patentschutz für auf chemischem Wege hergestellte Stoffe nicht zweckgebunden ist. Er hat den Stoffschutz in diesem Beschluss als im Prinzip absolut bezeichnet. In einem vorhergehenden Urteil²⁶ war bereits ausgeführt worden, dass sich der Schutz eines Sach- oder Vorrichtungspatents auf jeden Gegenstand erstreckt, der die gleiche Funktion, Wirkung, Brauchbarkeit und die Vorteile der Vorrichtung hat, ohne Rücksicht darauf, ob der die Patentfähigkeit der Vorrichtung gegebenenfalls allein begründende neue Verwendungszweck im Einzelfall auch tatsächlich genutzt wird.

Die BPatG-Entscheidung „Antamanid“²⁷ erklärte für synthetisch hergestellte Stoffe, die in der Natur vorkommen, den Stoffanspruch für gewährbar, wobei zusätzlich darauf verwiesen wurde, dass die Voraussetzung für die Patentfähigkeit solcher Stoffe ist, dass es sich um eine Erfindung und nicht um eine Entdeckung handelt und dass der beanspruchte Stoff neu ist (siehe dazu unten). Der Anmelder suchte Patentschutz für ein cyclisches Dekapeptid aus dem Knollenblätterpilz.

Der BGH bestätigte in der „IFN- γ “-Entscheidung²⁸ indirekt auch die Anwendbarkeit des absoluten Stoffschutzes auf menschliche DNA. Das Klagepatent betraf ein Polypeptid mit Human-Immunitätsinterferon (IFN- γ)-Eigenschaften mit einer bestimmten Sequenz von 146 Aminosäuren und deren Allelvariationen. Das Gericht führte aus, der Patentinhaber erlangt für seine erfinderische Leistung durch das Patent einen Schutz, der grundsätzlich alle Benutzungshandlungen des Patents i. S. der §§ 9 und 10 PatG erfasse.

Der Inhaber eines Stoffpatents „kann jedweden gewerbsmäßigen Gebrauch der erfindungsgemäßen chemischen Stoffe untersagen, mag eine solche Verwendung von ihm erkannt sein oder nicht. Selbst dann, wenn ein Dritter eine nicht nahe liegende und deshalb erfinderische Verwendung auffindet, darf er diese nicht ohne Einwilligung des Patentinhabers gewerbsmäßig ausüben“²⁹. Eine neue und erfinderische Verwendung einer Verbindung, für die ein Stoffpatent bereits erteilt ist, führt zu einem abhängigen Patent. Auch für das EPÜ ist anerkannt, dass ein

20) EP-B1 699 754, EP-B1 705 902, EP-B1 705 903, EP-B1 785 216, EP-B1 858 467.

21) EP-B1 200 362 (T 216/96), EP-B1 201 184 (T 78/96).

22) Handt/Richards/Trommsdorff/Kilger/Simanainen/Georgiev/Bauer/Stonell/Hedges/Schaffner, Molecular genetic analyses of the Tyrolean Ice Man, Science 1994, 264 (5166):1775.

23) EP-B1 258 017 (T 1080/01), EP-B1 395 736 (T 340/00).

24) ABIEG 1998 Nr. L 213, S. 13; GRUR Int 1998, 675; ABI EPA 1999, 101.

25) BGHZ 1958, 280 = GRUR 1972, 541 – Imidazoline.

26) BGH, GRUR 1979, 149 (150) – Schießbolzen.

27) BPatG, GRUR 1978, 238.

28) BGHZ 130, 259 = GRUR 1996, 109 Gründe unter 6 a und b; IFN- γ = γ -Interferon.

29) BGH, GRUR 1972, 541 – Imidazoline; GRUR 1996, 190 – Polymeron.

Stoffpatent absoluten Schutz gewährt, „also für jede bekannte oder unbekanntete Verwendung“³⁰.

b) Verfahren zur therapeutischen Behandlung und Diagnostizierverfahren

Als Erfindungen im patentrechtlichen Sinn werden insbesondere nicht angesehene Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und Diagnostizierverfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen werden. Diese gelten nicht als gewerblich anwendbar (Art. 52 IV EPÜ; § 5 II PatG). Dies gilt nicht für Erzeugnisse, insbesondere Stoffe oder Stoffgemische, zur Anwendung in einem der vorstehend genannten Verfahren (Art. 52 IV 2 EPÜ, § 5 II 2 PatG). Patentierbar waren in Deutschland und sind beim EPA bis dato Nucleinsäuren und Proteine absolut als Stoff (s. o.), und ihre Verwendung zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers in Patentansprüchen, die den vorstehenden Vorschriften gerecht werden.

Verfahren nach Art. 52 IV EPÜ werden aus grundsätzlichen Erwägungen vom Patentschutz ausgeschlossen. Nach G 5/83 besteht der Zweck des Art. 52 IV EPÜ darin, nicht-kommerzielle und nicht-industrielle Tätigkeiten auf dem Gebiet der Human- und Veterinärmedizin von patentrechtlichen Beschränkungen frei zu halten. Aus dieser Restriktion resultierte der so genannte „Swiss-type claim“, der auf die Verwendung eines Stoffes oder Stoffgemisches zur Herstellung eines Arzneimittels für eine bestimmte neue und erfinderische therapeutische Anwendung gerichtet ist³¹. Erst kürzlich wurde bestätigt, dass beim EPA auch Erfindungen patentierbar sind, die Dosierungsschemata betreffen³².

Wenngleich der Begriff „Verfahren zur therapeutischen Behandlung“ bisweilen in Europa relativ weit ausgelegt wird³³, so ringt die Europäische Rechtsprechung gerade darum, was genau „Diagnostizierverfahren“ ausmacht³⁴.

c) Erfindung und Entdeckung

§ 1 II Nr. 1 PatG und Art 52 II lit. a EPÜ schließen Entdeckungen von der Patentierbarkeit aus. „Entdecken“ ist das Auffinden von etwas Vorhandenem, das bisher nicht bekannt war (z. B. Röntgenstrahlen). Sie ist reine Erkenntnis, während die „Erfindung“ eine bestimmte Regel zum technischen Handeln gibt. Ein Entdecker wird zum Erfinder, wenn er auf Grund seiner Erkenntnis eine zweckgerichtete Anweisung zum technischen Handeln gibt³⁵.

Die bereits oben zitierte Entscheidung „Antamanid“ des BPatG beschäftigte sich im Kontext von Naturstoffen mit dieser Frage:

„Im vorliegenden Fall war der Erfinder sicher zunächst ein Entdecker. Er hat nämlich das Antamanid im grünen Knollenblätterpilz nachgewiesen und damit entdeckt (...). Die Tatsache, dass es für diese Entdeckung möglicherweise einer jahrelangen Forschung bedurfte, macht die Entdeckung noch nicht zu einer patentfähigen Erfindung. Patentiert wird nämlich nicht die vom Anmelder aufgewendete Mühe, sondern das Ergebnis, selbst wenn es ihm in den Schoß gefallen sein sollte. Das Ergebnis muss aber immer eine Lehre zum technischen Handeln sein (...). Die Notwendigkeit, dass eine patentfähige Erfindung einen technischen Charakter aufweisen und damit eine Lehre zum technischen Handeln geben muss, folgt daraus, dass der Begriff der Technik das einzig brauchbare Abgrenzungskriterium gegenüber andersartigen geistigen Leistungen des Menschen ist (...). Im vorliegenden Fall hat sich aber der Erfinder nicht auf eine nicht patentfähige

Entdeckung beschränkt, sondern er hat auf Grund seiner Entdeckung eine technische Lehre zum Handeln gegeben. Diese technische Lehre besteht wie bei jeder anderen chemischen Stoffeindung darin, einen neuen chemischen Stoff einer näher umschriebenen Art der Konstitution bereitzustellen (...).“

Die Rechtsprechung des EPA machte schließlich den Sprung zu menschlichen DNA-Molekülen³⁶. In einem Fall lag dem strittigen europäischen Patent EP-B1 112 149 die europäische Patentanmeldung EP 83 30 7553.4 zu Grunde, die schon am 12. 12. 1983 eingereicht wurde. Beansprucht wurde ein DNA-Fragment, das menschliches H2-Präprorelaxin mit einer bestimmten Aminosäuresequenz codiert. Die Einsprechenden machten geltend, der Gegenstand des Patents sei eine Entdeckung und daher nach Art. 52 II lit. a EPÜ nicht patentfähig. Die Kammer führte aus³⁷, es sei bislang nicht bekannt gewesen, dass es menschliches H2-Relaxin gibt. Der Patentinhaber hätte ein Verfahren zur Gewinnung von H2-Relaxin und der für H2-Relaxin codierenden DNA entwickelt, hätte diese Produkte durch ihre chemische Struktur beschrieben und einen Verwendungszweck für das Protein gefunden. Die Produkte seien deshalb gem. Art. 52 II EPÜ patentfähig. Der *Court of Appeal* in England bestätigte in seinem Urteil vom 2. 11. 1995 gleichermaßen, dass es sich bei den beanspruchten Hepatitis C-Virus-Sequenzen nicht um eine Entdeckung handele³⁸.

Die Richtlinie schließlich griff das Thema erneut auf und bekräftigte: „(...) Es ist wichtig, den Grundsatz zu bekräftigen, wonach der menschliche Körper in allen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung, einschließlich der Keimzellen, sowie die bloße Entdeckung eines seiner Bestandteile oder seiner Produkte, einschließlich der Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens, nicht patentierbar sind. Diese Prinzipien stehen im Einklang mit den im Patentrecht vorgesehenen Patentierbarkeitskriterien, wonach eine bloße Entdeckung nicht Gegenstand eines Patents sein kann“³⁹.

In der Klage der Niederlande gegen die Biopatent-Richtlinie wurde dann erneut argumentiert, DNA Sequenzen seien nicht patentierbar, da es sich um Entdeckungen handele⁴⁰. Die Klage wurde vom *EuGH* abgewiesen.

d) Neuheit

Die „Antamanid“-Entscheidung (s. o.) beschäftigte sich mit dem Thema Neuheit eines Dekapeptides: „Geht man von der Identität des beanspruchten Antamanids und dem im grünen Knollenblätterpilz enthaltenen Stoff aus, so steht dieser Umstand der Neuheit der vorliegenden Erfindung nicht entgegen. Nach § 2 PatG gilt eine Erfin-

30) Entscheidung der großen Beschwerdekammer G 2/88, ABLEPA 1990, 93 BGH, GRUR 1972, 541 – Imidazoline; BGH, GRUR 1996, 190 – Polyferon.

31) G 1/83, ABLEPA 1985, 60.

32) T 1020/03 v. 29. 10. 2004 (schriftliche Begründung verfügbar seit dem 12. 8. 2005).

33) Der BGH hält demgegenüber auch Ansprüche auf die Verwendung eines Stoffes zur Behandlung einer Krankheit für zulässig; BGH, GRUR 1983, 729 – Hydroxyridin.

34) Die Divergenz der Beschwerdekammerentscheidungen T 385/86 und T 964/99 liegt derzeit der Grossen Beschwerdekammer des EPA vor: G 1/04.

35) *Schulte*, PatG mit EPÜ, 7. Aufl. (2005), Art. 52 II EPÜ, Rdnr. 118; BGH, GRUR 1969, 672 – Rote Taube.

36) Geschützt werden die Moleküle, nicht ihre Sequenzen; es geht um Stoffe und nicht um ihre Strukturformeln.

37) T 272/95, IIC 2000, 8 – Relaxin/HOWARD FLOREY INSTITUTE, EP-B1 112 149.

38) Fleet Street Reports (1996) FSR 153.

39) Erwägungsgrund 16.

40) GRUR Int 2001, 1043.

dung nicht mehr als neu, wenn sie zur Zeit der Anmeldung in öffentlichen Druckschriften bereits derart beschrieben oder im Inland bereits so offenkundig benutzt ist, dass danach die Benutzung durch andere Sachverständige möglich erscheint. Am Anmeldetag war aber kein Sachverständiger in der Lage, das cyclische Dekapeptid Antamanid mit der in Anspruch 1 angegebenen Formel zu benutzen.“

Im „Relaxin“-Fall (T 272/95; s. o.) argumentierten die Einsprechenden beim EPA, der Gegenstand des angefochtenen Patents (das menschliche Gen für Relaxin) sei nicht neu, da das für Relaxin-codierende Gen seit jeher im weiblichen Körper vorhanden sei (was es übrigens natürlich beim Mann auch ist; *Anm. der Verf.*); der Patentinhaber habe es lediglich auf herkömmlichem Weg isoliert. Die Kammer sah dies anders: „Die Beteiligten sind sich darin einig, dass vor der Isolierung einer für menschliches H2-Relaxin codierenden cDNA durch den Patentinhaber nicht bekannt war, dass es diese Form von Relaxin gibt. Es entspricht ständiger Patentpraxis, einem natürlichen Stoff, der erstmals gewonnen worden ist und von dessen Existenz man vorher nichts wusste, Neuheit zuzuerkennen (s. Prüfungsrichtlinien C-IV, 2.3)“.

In T 301/87, „ α -Interferone/BIOGEN⁴¹“, und in T 412/93, „Erythropoietin/AMGEN⁴²“, entschied eine Technische Beschwerdekammer des EPA, dass eine Genbank⁴³ nicht die darin enthaltenen DNA-Sequenzen/Gene neuheitsschädlich vorwegnimmt. Die Rechtsprechung erkennt die Neuheit von cDNAs unter Umständen selbst dann an, wenn die genomische DNA-Sequenz („das Gen“) bekannt ist⁴⁴. Im Ergebnis wird die Neuheit von DNA- und Protein-Molekülen nicht anders behandelt als bei anderen chemischen Stoffen bzw. Naturstoffen. Ein Austausch schon eines einzigen Nucleotids oder einer einzigen Aminosäure führt zur Neuheit⁴⁵.

e) Erfinderische Tätigkeit

Eine weitere Voraussetzung für die Patentfähigkeit einer Erfindung ist, dass ihre Bereitstellung erfinderische Tätigkeit erforderte (Art. 56 EPÜ, § 5 PatG).

Beim EPA hat sich für die Prüfung der erfinderischen Tätigkeit ein auf zwei verschiedenen Fragen beruhender Test herauskristallisiert. Die Urform dieses Tests findet sich in der Entscheidung T 2/83, „Simeticon Tablette/RIDER⁴⁶“; der „could/would“-Test. Demzufolge ist es für die Verneinung der erfinderischen Tätigkeit nicht ausreichend, dass ein Fachmann zwei Dokumente aus dem Stand der Technik, deren Kombination die Erfindung nahe legt, hätte kombinieren können („could“). Vielmehr ist es auch erforderlich, dass der Fachmann diese beiden Dokumente kombiniert hätte („would“). In der späteren Entscheidung T 60/89, „Fusionsproteine/HARVARD“ wurde dann in Anlehnung an amerikanische Rechtsprechung („In re O'Farrell⁴⁷“, der Test „obvious to try with a reasonable expectation of success“ entwickelt. Dieser ist mit den beiden Fragen verbunden, ob es für den Fachmann nahe liegend gewesen wäre, zwei Dokumente aus dem Stand der Technik zu kombinieren, um zu der beanspruchten Erfindung zu gelangen und darüber hinaus, ob der Fachmann für ein solches Vorhaben auch eine ausreichende Aussicht auf Erfolg gehabt hätte. Gerade dieser weiterentwickelte Test für die erfinderische Tätigkeit wurde in der Rechtsprechung des EPA zur Patentierung von DNA-Molekülen sehr häufig angewandt. Ein Beispiel dafür ist T 412/93, „Erythropoietin/AMGEN“. Hier wurde die erfinderische Tätigkeit für Erythropoietin-codierende DNA-Sequenzen anerkannt, weil es für den

Fachmann zwar nahe gelegen haben mochte, eine Veröffentlichung über eine Aminosäure-Teilsequenz des Erythropoietinproteins zu kombinieren mit einer Veröffentlichung über eine Clonierungsstrategie, die auf Aminosäure-Teilsequenzen, wie der eben erwähnten, beruht. Jedoch wurde die ausreichende Aussicht auf Erfolg verneint, da der Fachmann mit zu vielen Schwierigkeiten bei der Umsetzung dieser theoretisch möglichen Clonierung gerechnet hätte. Insgesamt betrachtet, wird im Bereich der Rechtsprechung des EPA zur erfinderischen Tätigkeit von DNA-Molekülen die erfinderische Tätigkeit bejaht, wenn es entweder schwierig war, die beanspruchten DNA-Moleküle bereitzustellen (was sich durch den „obvious to try with a reasonable expectation of success“-Test ermitteln lässt), oder wenn ein auch ohne erfinderisches Bemühen bereitgestelltes DNA-Molekül überraschende Eigenschaften hat. Diese überraschenden Eigenschaften können darin bestehen, dass das kodierte Protein überraschende Qualitäten aufweist, wie eine 1000-fach höhere antivirale Aktivität (T 301/87, „Alpha-Interferone/BIOGEN“) oder die unvorhersehbare Eignung als pharmakologisches Zielmolekül (T 182/03, „Phosphodiesterase/SMITHKLINE BEECHAM“).

f) Nacharbeitbarkeit

Das Patent als Monopol wird erteilt, weil sein Inhaber das Wissen der Gesellschaft bereichert. Daher muss der Patentinhaber in seinem Patent die Erfindung so beschreiben, dass ein Fachmann sie ausführen kann (§ 34 IV PatG; Art. 83 EPÜ). Für Stoffverbindungen bedeutet dies, dass es dem Fachmann anhand der Lehre des Patents möglich sein muss, den Stoff ohne erfinderisches Bemühen herzustellen. Eine Hinterlegung z. B. von DNA-Molekülen allein deshalb, weil eine unabhängige Clonierung viel Zeit und Fleiß erfordert, ist nicht nötig (T 223/92, „Human IFN- γ /GENENTECH“), denn im Gegensatz zum US-Patentrecht gibt es jedenfalls im EPÜ kein „best mode requirement“ (T 412/93).

g) Gewerbliche Anwendbarkeit

Gem. § 5 I PatG und Art. 57 EPÜ gilt eine Erfindung als gewerblich anwendbar, wenn ihr Gegenstand auf irgendeinem gewerblichen Gebiet einschließlich der Landwirtschaft hergestellt oder benutzt werden kann. Weder das PatG noch das EPÜ kannten vor der Umsetzung der Richtlinie gesonderte Bestimmungen bezüglich der gewerblichen Anwendbarkeit von biotechnologischen Erfindungen. Ein Nachweis der gewerblichen Anwendbarkeit ist in der Regel auch nicht erforderlich. Nur wenn nicht klar ist, ob die Erfindung überhaupt gewerblich anwendbar ist, bedarf es einer entsprechenden Angabe⁴⁸. Früher war diese Patentierungsvoraussetzung als Hürde im Patentrecht nicht von sonderlicher Bedeutung. Sie sollte sich jedoch zu der zentralen Voraussetzung für DNA- und Protein-Moleküle mausern. Grund hierfür war ein technologischer Quantensprung in der Sequenzierung von DNA der dazu führte, dass ein Forschungsparadigmenwechsel stattfand. Wo zuvor über die Identifikation des Proteins ein Gen gesucht wurde, konnte man nun die gesamte DNA eines Genoms, bei-

41) ABIEPA 1990, 225.

42) Nicht veröffentlichte Entscheidungen des EPA sind über dessen Homepage zugänglich.

43) „Lawn's gene bank“.

44) T 1112/96, „Erythropoietin production/GENETICS INSTITUTE“.

45) T 886/91, „Hepatitis B virus/BIOGEN INC.“ und andere.

46) ABIEPA 1984, 265.

47) 853 F.2 d 894, 903, 7 USPQ2 d 1673, 1681 (Fed. Cir. 1988).

48) *Schulte* (o. Fußn. 35); Regel 27 I lit. f EPÜ; § 10 II Nr. 5 PatV.

spielsweise des menschlichen, sequenzieren und sich dann an die Analyse der Funktion einzelner Gene machen. Von besonderer Bedeutung waren ESTs und das Human-Genom-Projekt.

aa) ESTs, das Human-Genom-Projekt und der *Celera Business Plan*. Grund für die Aufregung war 1995 eine Patentanmeldung des National Institute of Health (NIH)⁴⁹, die versuchte, eine Vielzahl von ESTs zu beanspruchen. Zwischen 1991 und Februar 1993 wurden drei Patentanmeldungen eingereicht. Es wurden 6800 partielle cDNAs (ESTs) beansprucht, die über Standardverfahren isoliert worden waren. Zum Zeitpunkt der Patentanmeldung war unbekannt, wofür die ESTs codieren. Manch einer befürchtete an diesem Punkt vor der Entschlüsselung des menschlichen Genoms einen Goldrausch auf DNA-Sequenzen⁵⁰. Eine Vielzahl von Firmen reichte Patentanmeldungen auf ESTs ein und so begann die Debatte darum, ob diese „rohen Sequenzen“ ohne oder aber nur mit vermuteter Funktion oder Anwendung patentierbar wären.

Weitere Bedeutung bekam die Debatte um die gewerbliche Anwendbarkeit durch die kommerziellen Aktivitäten der Firma *Celera*, die sich einen Wettlauf um die Sequenzierung des menschlichen Genoms mit der *Human Genome Organisation* (HUGO) lieferte und kundtat, dass man Sequenzen auch patentieren würde. Schließlich erklärten am 14. 3. 2000 der US-Präsident *Bill Clinton* und der Englische Premierminister *Tony Blair* gemeinsam, dass „the raw, fundamental data of the human genome, including the human DNA sequence and its variations, should be made freely available to scientists everywhere“. *Celera* verlor an diesem Tag zwei Milliarden US-Dollar Börsenwert und dies, obwohl sich die Erklärung bei genauem Studium nicht gegen die Patentierung von Gen-Erfindungen per se ausgesprochen hatte.

In Europa mündete die Diskussion patentrechtlich bereits 1998 in den Art. 5 III der Richtlinie 98/44/EG der festlegt, dass die gewerbliche Anwendbarkeit einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens in der Patentanmeldung konkret beschrieben werden muss⁵¹ und in den Erwägungsgrund 24, der besagt, dass das Kriterium der gewerblichen Anwendbarkeit voraussetzt, dass im Fall der Verwendung einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens zur Herstellung eines Proteins oder Teilproteins angegeben werden muss, *welches Protein oder Teilprotein hergestellt wird und welche Funktion es hat*. Jedenfalls das EPA erkennt eine diagnostische Funktion⁵² oder eine therapeutische Funktion als ausreichend an. Eine „biologische Funktion“ im Sinne z. B. einer Enzymaktivität ist nicht erforderlich.

bb) *ICOS – Guidelines C-IV-4.6*. In Amerika erließ das USPTO 2001 die so genannten „Utility Guidelines“⁵³. Somit muss die gewerbliche Anwendbarkeit einer Sequenz spezifisch, wesentlich und glaubhaft sein („specific, substantial and credible“), eine Wortwahl die das EPA in der „ICOS“-Entscheidung einer Einspruchsabteilung übernommen hat⁵⁴.

Jedoch sollte sich der Schritt der EU-Richtlinie, auf die „Funktion“ abzuheben, im Hinblick auf das neue Deutsche Patentgesetz als fatal erweisen. Es entwickelte sich eine hoch emotionale gesellschaftliche und politische Debatte die, so schlieÙen einige Autoren, manch einen auf die abwegige Idee gebracht haben könnte, dass der Europäische Gesetzgeber einen zweckgebunden Patentschutz für Gen-Sequenzen im Sinn gehabt haben könnte⁵⁵.

B. Die Biotechnologie Richtlinie 98/44/EG und ihre Umsetzung in Europa und Deutschland

I. Die Umsetzung in Europa

1998 verabschiedeten das Europäische Parlament und der Rat nach fast 10 Jahren kontroverser Diskussionen mit großer Mehrheit die Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen. Gemäß Erwägungsgrund 3 war ein Hauptgrund für die Verabschiedung der Richtlinie, dass ein „wirksamer und harmonisierter Schutz in allen Mitgliedstaaten wesentliche Voraussetzung ist, damit Investitionen auf dem Gebiet der Biotechnologie fortgeführt und gefördert werden“⁵⁶.

Die Absicht der Europäischen Gemeinschaft, das nationale und regionale Patentrecht in ihren Mitgliedstaaten zu regulieren und zu harmonisieren, stellt daher die Grundlage der Richtlinie dar. Gem. Art. 15 Richtlinie 98/44/EG waren die EG-Mitgliedstaaten dazu verpflichtet, die Richtlinie bis spätestens 30. 7. 2000 in nationales Recht umzusetzen.

Die Hauptbestimmungen der Richtlinie 98/44/EG wurden durch eine Entscheidung des Verwaltungsrats der Europäischen Patentorganisation vom 16. 6. 1999⁵⁷ Teil der Durchführungsverordnungen zum EPÜ⁵⁸. Die Regeln 23 b ff. und Regel 28 VI übernehmen die grundlegenden Bestimmungen der Richtlinie, insbesondere Art. 4, 5 und 6. Gewisse Entscheidungen, die von den Einspruchskammern des EPA getroffen wurden, verweisen ausdrücklich auf die Richtlinie 98/44/EG⁵⁹. Die Große Beschwerdekammer bestätigte in ihrer „Novartis“-Entscheidung⁶⁰ die Bedeutung der Richtlinie für das EPÜ.

Die Patentierungsvoraussetzungen biotechnologischer Erfindungen werden daher beim EPA auf Grundlage einer Eins-zu-Eins-Umsetzung der Richtlinie, d. h. auf Grundlage Europäischen Gemeinschaftsrechts, geprüft.

II. Die Umsetzung in Deutschland

Im Jahr 2003 gab die deutsche Regierung endlich ihren Entwurf für die Umsetzung der Richtlinie heraus und schlug zunächst eine wörtliche Eins-zu-Eins-Umsetzung der Richtlinie vor⁶¹. In der 146. Sitzung des Deutschen Bundestags, am 3. 12. 2004, sprichwörtlich in letzter Sekunde, entschieden sich die Parlamentarier aber basierend auf einer Entschließung des Rechtsausschusses des Bundestags, doch noch gegen eine Eins-zu-Eins-Umsetzung

49) BOSTYN, EPO, 2001, 118 ff.

50) Nature Genetics 21, 145 (1999) „Patenting ESTs: is it worth it?“.

51) Regel 23 e III EPÜ.

52) S. die vorstehend angegebenen BRCA1 und 2 Patente.

53) <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/utility/utilityguide.pdf>.

54) „ICOS/SmithKline Beecham and Duphor International Research“, Entscheidung der Einspruchsabteilung des EPA (20. 6. 2001), ABIEPA 2002, 293.

55) *Sven Boysten*, „Patenting DNA Sequences and the scope of protection in the European Union: an evaluation“, European Commission 2004, S. 54.

56) Richtlinie 98/44/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen, ABIEG 1998 Nr. L 213/13.

57) ABIEPA 7/1999, S. 437.

58) In gewissen politischen Kreisen wurde Kritik laut, dass die Umsetzung der Richtlinie gem. Art. 172 EPÜ auf dem der Niveau der Diplomatischen Konferenz hätte erfolgen sollen.

59) Entscheidung einer Einspruchsabteilung des EPA v. 20. 6. 2001, ABIEPA 6/2002, S. 293; s. Fußn. 54.

60) G1/98, „Novartis“, ABIEPA 2000, S. 111.

61) Bei der nachfolgenden Diskussion werden wir in Anlehnung an die Formulierung des neuen § 1 a PatG häufig von „Patenten“ für DNA-Sequenzen“ sprechen, auch wenn die Patente natürlich die DNA-Moleküle und nicht ihre Sequenz bzw. Strukturformel betreffen.

der Richtlinie durch Einfügung eines Absatzes 4 in § 1 a PatG, der den Schutzzumfang begrenzt, den Patente auf bestimmte biotechnologische Erfindungen gewähren⁶². Das so ergänzte PatG trat am 28. 2. 2005 in Kraft⁶³. Der neue § 1 a PatG lautet:

- (1) Der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung, einschließlich der Keimzellen sowie die bloße Entdeckung eines seiner Bestandteile, einschließlich der Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, können keine patentierbaren Erfindungen sein.
- (2) Ein isolierter Bestandteil des menschlichen Körpers oder ein auf andere Weise durch ein technisches Verfahren gewonnener Bestandteil, einschließlich der Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, kann eine patentierbare Erfindung sein, selbst wenn der Aufbau dieses Bestandteils mit dem Aufbau eines natürlichen Bestandteils identisch ist.
- (3) Die gewerbliche Anwendbarkeit einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens muss in der Anmeldung konkret unter Angabe der von der Sequenz oder Teilsequenz erfüllten Funktion beschrieben werden.
- (4) Ist Gegenstand der Erfindung eine Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, deren Aufbau mit dem Aufbau einer natürlichen Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens übereinstimmt, so ist deren Verwendung, für die die gewerbliche Anwendbarkeit nach Abs. 3 konkret beschrieben ist, in den Patentanspruch aufzunehmen.

1. Das neue Gesetz und die Unterschiede im Hinblick auf die Richtlinie

Vergleicht man PatG und Richtlinie, so findet man folgende Unterschiede zwischen § 1 a PatG und der Richtlinie: Absatz 1 fügt den Wortlaut „einschließlich der Keimzellen“ nach dem Wort „Entwicklung“ ein⁶⁴. In Absatz 3 wird, zusätzlich zur Offenbarung der gewerblichen Anwendbarkeit in der Patentanmeldung, die Angabe der „von der Sequenz oder Teilsequenz erfüllten Funktion“ in der Anmeldung verlangt. Absatz 4 ist vollständig neu, d.h. er reflektiert nicht den Wortlaut von Art. 5 der Richtlinie.

Gemäß der Begründung des Rechtsausschusses des Deutschen Bundestags und der Beschlussempfehlung für den Deutschen Bundestag (in Vorbereitung der zweiten/dritten Lesung im Bundestag) („die Begründung des Rechtsausschusses“)⁶⁵, wurde § 1 a PatG mit Absatz 4 mit der klaren Absicht ergänzt, den Schutzzumfang für eine Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, dessen Aufbau mit dem Aufbau einer natürlichen Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens übereinstimmt, auf den Zweck zu beschränken, der für die gewerbliche Anwendung – und die Funktion – in der Beschreibung konkret beschrieben wird. Die Erfindungen gem. § 1 a II PatG sind auch vom Gebrauchsmusterschutz ausgenommen (Art. 2 des Gesetzes zur Umsetzung der Richtlinie). Dennoch ist es wichtig zu verstehen, dass der zweckgebundene Stoffschutz, der durch den hinzugefügten Absatz 4 geschaffen wurde, nur für bestimmte Nucleinsäuren gilt. Er gilt insbesondere nicht für die codierten Proteine.

2. Implikationen für das Patenterteilungsverfahren

a) Anwendungsbereich des § 1 a II bis IV PatG: DNA, RNA, Gen, Mensch, Tier oder was bedeutet „übereinstimmend mit“?

Die Frage ob eine DNA-Sequenz vom absoluten Stoffschutz ausgeschlossen ist oder nicht, hängt des Weiteren von der tatsächlichen Bedeutung von „die mit dem Auf-

bau einer natürlichen Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens übereinstimmt“ ab.

Dieser Begriff könnte entweder nur Sequenzen ausschließen, die mit natürlich vorkommenden menschlichen identisch sind, oder er könnte noch mehr ausschließen, z.B. jede Sequenz, die zu einem gewissen Grad einer natürlich vorkommenden menschlichen Sequenz oder Teilsequenz entspricht, oder ähnlich dazu ist. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass in § 1 a II PatG der Begriff „identisch“ verwendet wird, in § 1 a IV PatG hingegen der Begriff „übereinstimmt“. War die Verwendung dieser unterschiedlichen Begriffe beabsichtigt?

Die Begründung des Rechtsausschusses besagt: „Die gewählte Formulierung berücksichtigt die Tatsache, dass menschliche Gene nach den heutigen Erkenntnissen weitgehend mit tierischen und pflanzlichen Genen übereinstimmen und die den Stoffschutz begrenzende Wirkung der Regelung ansonsten umgangen werden könnte, indem ein übereinstimmendes z.B. tierisches Gen für die Patentierung verwandt wird“⁶⁶. Diese Aussage stützt die breitere Auslegung des Ausschlusses vom absoluten Stoffschutz.

Wenn der Gesetzgeber § 1 a IV PatG tatsächlich dahingehend verstanden wissen wollte, dass absoluter Stoffschutz für alle DNA-Sequenzen auszuschließen ist, die eine *strukturelle Ähnlichkeit* mit einer natürlich vorkommenden menschlichen DNA-Sequenz haben, wie sollen wir dann solch eine strukturelle Ähnlichkeit bestimmen? Wie vergleicht man die entsprechenden Sequenzen, um strukturelle Ähnlichkeiten festzustellen? Wenn wir Sequenzen vergleichen, wo liegt der Grenzwert der Sequenzidentität der zu Übereinstimmung führt? Würden wir stattdessen oder zusätzlich Intron-/Extronstrukturen eines gegebenen Gens vergleichen? Wäre die strukturelle Ähnlichkeit schon bestätigt, wenn es zu der zu patentierenden Sequenz menschliche Paraloge, Orthologe oder Homologe (s.o.) gäbe, unabhängig vom Grad der Sequenzidentität? Wäre sogar eine ähnliche Funktion der betroffenen Sequenz eine ausreichende Basis um eine ausreichende strukturelle Ähnlichkeit zu bestätigen?

Eine andere Frage ist, ob „übereinstimmen“ sogar absoluten Stoffschutz für künstliche Varianten von natürlich vorkommenden menschlichen DNA-Sequenzen ausschließt. Während der Wortlaut von § 1 a IV PatG darauf hindeuten würde, dass dies der Fall ist, gibt es Hinweise darauf, dass der Gesetzgeber solch eine Beschränkung nicht wirklich beabsichtigte. So betonte die Fraktion der Freien Demokratischen Partei (FDP) des Deutschen Bundestags, die zu dem zweckgebundenen Stoffschutz an sich eine andere Meinung vertrat, dass der Gesetzgeber nicht beabsichtigt hatte, gentechnisch veränderte menschliche Gensequenzen vom absoluten Stoffschutz auszuschließen⁶⁷.

62) Paradoxerweise hatte der Rechtsausschuss des Bundestags am 29. 9. 2004 eine Expertenanhörung durchgeführt, bei der sich die überwiegende Anzahl von Experten eindeutig für eine Eins-zu-Eins-Umsetzung der Richtlinie ausgesprochen hatte (persönliche Mitteilung Dr. Thomas Seuss, Schering AG, Berlin).

63) BGBl I, 146 v. 28. 1. 2005.

64) In Übereinstimmung mit Art. 5 I der Richtlinie besagt § 1 a PatG, dass der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung keine patentierbare Erfindung sein kann. Es war die Absicht des deutschen Gesetzgebers klarzustellen, dass diese Definition ausdrücklich Keimzellen einschließt. Deshalb wurde in § 1 a PatG die Änderung „einschließlich Keimzellen“ eingefügt.

65) BT-Dr 15/4417, Bericht des Rechtsausschusses v. 1. 12. 2004.

66) BT-Dr 15/4417, IV. Zur Begründung der Beschlussempfehlung, Zu Nr. 2, S. 9.

67) BT-Dr 15/4417, S. 8, Report III (FDP).

Noch eine andere Frage ist, ob auch cDNA-Sequenzen vom Ausschluss von DNA-Sequenzen vom absoluten Stoffschutz umfasst sind. Sie sind DNA, aber kommen niemals in der Natur vor (s. o.). Andererseits sind sie ausschließlich aus Elementen („Teilsequenzen“) zusammengesetzt, die in der Natur als solche vorkommen. Die Frage bezüglich des Anwendungsbereichs auf cDNA-Sequenzen ist auch im Hinblick auf Splicevarianten relevant. Wie oben ausgeführt, stellen Splicevarianten in der Regel eine neue Kombination von Exons eines mitunter schon bekannten Gens dar. Ihre patentrechtliche Definition geschieht in aller Regel unter anderem durch die Angabe der cDNA-Sequenz im Patentanspruch.

Für den Praktiker ist offensichtlich, dass Streitfragen über den Punkt „übereinstimmend“ wesentliche Probleme und Unklarheiten hervorrufen können, und dies wahrscheinlich auch werden. Das liegt daran, dass in der Natur extensive Variabilität sowohl innerhalb einer Art, als auch zwischen unterschiedlichen Arten existiert (s. o.). Gleichzeitig sind zahlreiche genomische Regionen extrem konserviert, und dies sogar zwischen entfernten Arten.

Die folgenden Beispiele sollen aufzeigen, dass die Prüfer des Deutschen Patent- und Markenamts (DPMA) bei der Sachprüfung große Schwierigkeiten bei der Umsetzung der Absicht des Gesetzgebers haben könnten⁶⁸:

- (1) Der Anmelder beantragt die Erteilung eines Patents auf eine DNA-Sequenz. Die Anmeldung offenbart die Funktion und bietet ausreichende gewerbliche Anwendungsmöglichkeiten, offenbart jedoch nicht die Herkunft der DNA-Sequenz.
Der Prüfer recherchiert in den ihm zur Verfügung stehenden Datenbanken und stellt fest, dass die Sequenz nicht identisch ist mit Sequenzen, die in der Datenbank gefunden werden können. Der Grund und damit der Unterschied liegt höchstwahrscheinlich in einer kleinen Allelvarianz im Menschen. Die Frage ist, ob diese Sequenz – vorausgesetzt sie ist neu und erfinderisch – mit oder ohne zweckgebundene Beschränkung patentierbar ist. Anderes Szenario: Die Beschreibung besagt, dass die Sequenz aus einem menschlichen Genom isoliert wurde. Nun wäre sie eindeutig nur mit zweckgebundener Beschränkung patentierbar. Solche Beispiele zeigen, dass der zweckgebundene Stoffschutz zu einem großen Teil davon abhängen kann, ob der Anmelder die Herkunft der beanspruchten DNA-Sequenz in der Patentbeschreibung gewissenhaft darlegt.
- (2a) Der Anmelder beantragt ein Patent auf eine DNA-Sequenz. Ihre Herkunft ist eine nicht-menschliche *Primate*art. Die DNA ist zu 95% *identisch* zu einer menschlichen Sequenz. Sie ist ein Paralog zu einer bekannten menschlichen DNA-Sequenz.
 - (b) Der Anmelder beantragt ein Patent auf eine DNA-Sequenz. Ihre Herkunft ist das Rind. Die DNA ist zu 70% *identisch* zum menschlichen Homolog. Sie ist ein während der Fermentation zu verwendendes Enzym. Es gibt *keine Orthologe im Menschen*.
 - (c) Der Anmelder beantragt ein Patent auf eine DNA-Sequenz. Ihre Herkunft ist das Schwein. Die DNA ist zu 65% *identisch* zu ihrem menschlichen Ortholog.
- (3) Eine Rinder-DNA-Sequenz wurde cloniert. Sie codiert ein Wachstumshormon. Am Einreichungstag ist kein menschliches Homolog oder Ortholog bekannt. Zwei Wochen nach Erteilung des Patents – mit absolutem Stoffschutz für die tatsächlich identifizierte Rinder-DNA-Sequenz und mindestens 80% identische DNA-

Sequenzen – wird ein zu 84% identisches menschliches Ortholog (also z. B. ein bis dato unbekannter offener Leserahmen) gefunden. Ein Konkurrent reicht einen Einspruch ein. In dieser Situation rechtfertigen die am Erteilungstag bekannten Tatsachen absoluten Stoffschutz, da keine menschliche DNA-Sequenz im Stand der Technik zu finden war. Je nach der tatsächlich anzuwendenden Auslegung des Begriffs „übereinstimmende Struktur“, hätte absoluter Stoffschutz, nachdem das zu 84% identische menschliche Ortholog entdeckt worden war, von vornherein abgelehnt werden müssen. Wie wird das *BPatG* im Einspruchsverfahren damit umgehen? Wird es jemals Rechtsicherheit geben? Wie können Patentinhaber oder Investoren jemals den Wert eines solchen Patents verlässlich einschätzen?

Die oben stehende Diskussion einschließlich der genannten Beispiele zeigt, dass der einzig vernünftige Weg vorzugehen, der wäre, „übereinstimmen“ in § 1a IV PatG im Sinne von „identisch“ anzuwenden. Anderenfalls wäre die verursachte Rechtsunsicherheit verheerend. Daher sollte absoluter Stoffschutz, wenn schon eine Einschränkung nach dem neuen PatG erforderlich erscheint, nur für Sequenzen ausgeschlossen werden, die wirklich und nachweislich im menschlichen Genom auftreten. Diese Auslegung sollte absoluten Stoffschutz auch für menschliche cDNA-Sequenzen erlauben.

b) Definition des Begriffs „Funktion“

Bei der Auslegung des Begriffs „Funktion“ stellt man zunächst fest, dass der Wortlaut der Richtlinie in ihren verschiedenen Amtssprachen nicht vollkommen übereinstimmt. In der englischen Version lautet Art. 5 III Richtlinie 98/44/EG: „The industrial application of a sequence or a partial sequence of a gene must be disclosed in the patent application“⁶⁹.

In der deutschen Version lautet Art. 5 III der Richtlinie: „Die gewerbliche Anwendbarkeit einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens muss in der Patentanmeldung *konkret* beschrieben werden“⁷⁰. (*Hervorhebung hinzugefügt*)

Der deutsche Gesetzgeber verwendet jedoch einen anderen Wortlaut in § 1 III PatG: „Die gewerbliche Anwendbarkeit einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens muss in der Anmeldung *konkret*⁷¹ unter Angabe der von der Sequenz oder Teilsequenz erfüllten Funktion beschrieben werden.“ (*Hervorhebung hinzugefügt*)

In der Begründung macht der Gesetzgeber geltend, dass die Bestimmung von § 1a III PatG mit Art. 5 II Richtlinie 98/44/EG übereinstimmt⁷². Es wird aber betont, dass der Gesetzgeber die Erwägungsgründe der Richtlinie auch miteinbezogen hat. Im Besonderen werden die Erwägungsgründe 20 bis 25 erwähnt⁷³.

Der Wortlaut von § 1a III PatG wirft die Frage auf, ob die Kenntnis einer tatsächlichen biologischen, *in vivo*-Funktion des Proteins, das durch das in der Patentanmel-

68) Die Aufgabe wird nicht gerade dadurch erleichtert, dass man auf diesem Gebiet der Patentprüfung beim DPMA weit weniger Erfahrung hat als beim EPA. Diesbezüglich verweisen wir auf die in Abschn. 3 diskutierte Statistik.

69) Hier ist zu beachten, dass die verschiedenen Amtssprachen der Richtlinie unterschiedliche Übersetzungen haben.

70) S. o. Fußn. 69.

71) Cf. supra: Der deutsche Wortlaut der Richtlinie enthält das Wort „konkret“, wohingegen der englische Wortlaut der Richtlinie das Wort „konkret“ nicht enthält. Ebenso fehlt, z. B. in der englischen Version der Regel 23 e III der DurchführungsVO des EPÜ das Wort „konkret“, wohingegen die deutsche und die französische Version das Wort „konkret“, bzw. entsprechend „concrètement“ enthalten.

72) BT-Dr 15/1709, S. 13/E/ zu Art. 1 zu Nr. 2 zu lit. b.

73) BT-Dr 15/1709, S. 13/E/ zu Art. 1 zu Nr. 2 zu lit. b.

dung beanspruchte Gen codiert wird, jetzt eine Patentierungsvoraussetzung in Deutschland darstellt oder ob „Funktion“ als gewerbliche Anwendbarkeit interpretiert werden kann, was eine schon lange bestehende Patentierungsvoraussetzung laut EPÜ und deutschem Patentgesetz darstellt (Art. 52 und 54 EPÜ, §§ 1 und 5 PatG).

Der deutsche Wortlaut geht deutlich weiter als der Wortlaut der Richtlinie (Art. 5 III) und auch im EPÜ (Regel 23 e III der Durchführungsverordnungen), wo es lediglich heißt: „The industrial application of a sequence or a partial sequence of a gene must be disclosed in the patent application“.

In der Begründung des Gesetzgebers für die Änderung des PatG⁷⁴ heißt es: „Im Fall der Verwendung einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens zur Herstellung eines Proteins oder Teilproteins muss angegeben werden, welches Protein oder Teilprotein hergestellt wird und welche Aufgabe es hat. Allgemeine Angaben zur gewerblichen Verwertbarkeit wie etwa „für medizinische Zwecke“ reichen damit nicht aus, vielmehr ist eine konkrete Beschreibung der *Funktion und der gewerblichen Anwendbarkeit* des Gens gefordert.“ (*Hervorhebung hinzugefügt*)

Man könnte annehmen, dass der deutsche Gesetzgeber dabei die Bestimmung der biologischen Funktion als neue Patentierungsvoraussetzung im Sinn hatte. Wenn diese Auslegung zutrifft, ist dem kundigen und erfahrenen Praktiker klar, dass dadurch zahllose Probleme hervorgerufen werden. Nachfolgend zwei Beispiele: Die meisten *Biologen* würden zustimmen,

- (1) dass die *Funktion eines Telomerasegens eigentlich die Expression eines Telomeraseproteins, d. h. eines katalytischen Enzyms* ist. Das Telomeraseenzym seinerseits hat eine bestimmte *enzymatische Aktivität*, nämlich
- (2) *Nucleinsäuresyntheseaktivität* an den chromosomalen Enden (mit p und q bezeichnet), die wiederum zu
- (3) der *Verlängerung der Chromosomen* führt, was wiederum die
- (4) *Verlängerung der Lebensspanne* vieler Organismen bewirkt.

Welche der oben genannten Funktionen (1), (2), (3) oder (4) reicht aus, um das Erfordernis nach § 1a III PatG zu erfüllen?

Als weiteres Beispiel könnte man eine Gruppe neuer Allele eines Markergens heranziehen. Man stelle sich vor, der Anmelder hat 6 neue Allele eines Markergens identifiziert, deren Vorhandensein (vom Anmelder experimentell bewiesen) mit einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit verbunden ist, Darmkrebs zu entwickeln. Der Anmelder ist also eindeutig in der Lage, die gewerbliche Anwendbarkeit dieser Gene/Allele zu belegen. Nach dem Wortlaut des geänderten PatG könnte der Prüfer die Anmeldung zurückweisen, weil in der Anmeldung die Bestimmung der „biologischen Funktion“ der sechs neuen Allele fehlt, wenn mit Funktion die Funktion des codierten Proteins gemeint ist.

Dieses Beispiel wirft also eine weitere Frage auf: Muss die „biologische Funktion“ eines Gens durch die Wirkung des codierten Proteins bestimmt werden, auch wenn die Nucleinsäure z. B. als genetischer Marker dient? Die Begründung des Gesetzgebers – wie vorstehend zitiert – lässt vermuten, dass dies nicht beabsichtigt war: „Im Fall der Verwendung einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens zur Herstellung eines Proteins oder Teilproteins muss angegeben werden, welches Protein oder Teilprotein hergestellt wird und welche Aufgabe es hat“. (*Hervorhebung hinzugefügt*)

So scheint es, dass eine konkrete Beschreibung der Funktion und der gewerblichen Anwendbarkeit der Gene durch Eigenschaften des codierten Proteins nur für Gene gefordert wird, die zur Herstellung des entsprechenden Proteins verwendet werden.

Ein weiterer ungeklärter Punkt ist, in welchem Umfang experimentelle Belege für die offenbarte „konkrete Funktion“ notwendig sein werden. Wird es möglich sein, eine „konkrete Funktion“ auf der Grundlage einer wissenschaftlichen Annahme zu offenbaren und experimentelle Belege nachzureichen – wie es inzwischen beim EPA gehandhabt wird – oder wird das DPMA experimentelle Belege nur insoweit berücksichtigen, als sie am Anmelde- oder Prioritätstag vorlagen und es den Anmeldern nicht gestatten sich auf weitere – nachfolgende – Belege zu verlassen?

c) Definition des Begriffs „Verwendung“

Vor einer Diskussion über die mögliche Bedeutung des Begriffs „Verwendung“, gibt es noch eine andere Ambivalenz, mit der man sich auseinandersetzen hat.

Der Wortlaut von § 1a IV PatG besagt, dass, falls der Gegenstand der Erfindung eine Sequenz oder Teilsequenz eines Gens ist, deren Verwendung in den Patentanspruch aufzunehmen ist. Dadurch wird der Stoffschutz für Sequenzen oder Teilsequenzen von *Genen* beschränkt, außer der Situation in einigen Viren bestehen Gene aus DNA. Dennoch müsste jeder, der ein Gen für die Herstellung eines Proteins verwenden wollte, auch die von dem Gen codierte mRNA verwenden. Die von der DNA eines Gens codierte mRNA ist jedoch eine andere chemische Substanz. Kann man deshalb absoluten Stoffschutz für die von einem Gen codierte mRNA erlangen? Kann ein solcher Stoffschutz die vom Gesetzgeber beabsichtigte Beschränkung „ungehen“? In Absatz 3 der zusammen mit dem PatG-Entwurf vorgelegten Begründung wird nur DNA in der Diskussion bezüglich der Beschränkung des Schutzes genannt. Andererseits besagt § 1a IV PatG, dass eine Sequenz die „mit dem Aufbau einer natürlichen Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens übereinstimmt“, vom absoluten Stoffschutz auszuschließen ist. Bezieht sich „übereinstimmen“ auch auf die Welt der RNA? Darauf gibt es weder im Gesetz noch in seiner begleitenden Begründung einen Hinweis.

Der neue Absatz 4 von § 1a PatG besagt, dass „(die) *Verwendung*, für die die gewerbliche *Anwendbarkeit* nach Absatz 3 konkret beschrieben ist, in den Patentanspruch aufzunehmen [ist]“⁷⁵.

Was aber meinte der Gesetzgeber eigentlich mit dem Begriff „Verwendung“? Es ist wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass Absatz 3 die „gewerbliche Anwendbarkeit der Sequenz (...) unter Angabe der erfüllten Funktion“ verlangt, was jetzt dahingehend interpretiert werden kann, dass es die Bestimmung einer „biologischen Funktion“ und einer „gewerblichen Anwendbarkeit“ impliziert (siehe Analyse, supra). Deshalb bleibt es unklar, wie § 1a III PatG dazu beitragen könnte, die neue Anforderung von § 1a IV PatG zu erfüllen.

Wie genau muss ein Anmelder die „Verwendung“ in einem Anspruch definieren? In der Begründung zur Ände-

74) Begründung der Regierung – BT-Dr 15/1709, S. 13, III zu Art. 1, zu Nr. 2 zu lit. b.

75) BT-Dr 15/1709, S. 13: „Im Fall der Verwendung einer Sequenz oder Teilsequenz eines Gens zur Herstellung eines Proteins oder Teilproteins muss angegeben werden, welches Protein oder Teilprotein hergestellt wird und welche Aufgabe es hat. Allgemeine Angaben zur gewerblichen Verwertbarkeit wie etwa „für medizinische Zwecke“ reichen damit nicht aus, vielmehr ist eine konkrete Beschreibung der Funktion und der gewerblichen Anwendbarkeit des Gens gefordert“.

Die Verletzungsgerichte haben auch keine Befugnis, dem deutschen Teil eines europäischen Patents einen Teil des durch Art. 69 EPÜ bestimmten Schutzbereichs mit der Begründung zu verneinen, dass das Patent unter dem PatG nicht in solch einem Umfang erteilt worden wäre. Dies würde dem europäischen Patent seine Wirkung in einem Vertragsstaat nehmen⁸².

4. Implikationen für die Durchsetzung

Die Art der Umsetzung der Richtlinie durch den deutschen Gesetzgeber erfolgte, weil der deutsche Gesetzgeber eine Überbelohnung für technische Beiträge im Bereich der Bereitstellung von DNA-Molekülen vermeiden wollte⁸³. Der Gedanke, dass der Prüfer des DPMA den Patentanspruch für solche DNA-Moleküle auf den für die beschriebene Funktion wesentlichen Teil des angemeldeten Gens beschränken soll, entspringt anscheinend diesem Bestehen.

In diesem Zusammenhang findet sich in der Richtlinie der Erwägungsgrund 25: „Zur Auslegung der durch ein Patent erteilten Rechte wird in dem Fall, dass sich Sequenzen lediglich in für die Erfindung nicht wesentlichen Abschnitten überlagern, patentrechtlich jede Sequenz als selbstständige Sequenz angesehen“.

Damit hat der deutsche Gesetzgeber die Formulierung „wesentlicher Teil einer Sequenz“ aus den Erwägungsgründen der Richtlinie entlehnt. Er hat jedoch die Idee des „wesentlichen Teils einer Sequenz“ in einen anderen Zusammenhang gebracht. Während die Richtlinie bestrebt war, Grenzen bei der Durchsetzung von Nucleinsäure-Patenten aufzuzeigen, hat der deutsche Gesetzgeber versucht, diese Grenzen schon in das Erteilungsverfahren zu integrieren. Aus den bereits vorstehend in B II 2 d genannten Gründen ist dieser Versuch allerdings zum Scheitern verurteilt. Im Übrigen zeigt die Struktur der Richtlinie, dass die Furcht des deutschen Gesetzgebers, sofern sie im Rahmen der für Stoffe üblichen Patentierungspraxis überhaupt gerechtfertigt sein kann, weitgehend unbegründet war.

C. Zusammenfassung und: Quo vadis DNA/Protein-Patent in unserem Land?

Dadurch, dass mit dem ab 28. 2. 2005 geltenden neuen PatG für bestimmte Nucleinsäuren zweckgebundener Stoffschutz eingeführt wurde, ist es Deutschland nicht gelungen, die EG-Biotechnologie-Richtlinie wirklich umzusetzen. Wie eine ausreichende „konkrete Funktion“ in der Patentanmeldung zu offenbaren ist, ist unklar. Es ist offen, ob man sich lediglich auf den in der eingereichten

Man könnte zum Beispiel in einem Anspruch, der ein Gen betrifft, definieren, dass seine Verwendung im Kontext von „Behandeln von Krankheiten, die mit aktivierten T-Zellen assoziiert werden“ erfüllt ist. Alternativ könnte die Definition der Verwendung des Gens „für die Behandlung von Leukämie“ sein. Offensichtlich würden die beiden Patentansprüche einen sehr unterschiedlichen Schutzzumfang haben. Wie wird der Prüfer ohne klare Vorgaben im PatG und seiner Begründung entscheiden, welcher der beiden Patentansprüche gewährbar ist?

d) Aktive Beteiligung des Prüfers bei der Formulierung des Anspruchs?

Ein größeres Problem dürfte entstanden sein durch die Ausführungen des Gesetzgebers zum PatG-Entwurf in seiner Version vom 15. 10. 2003⁷⁷: „Die Erteilungsvoraussetzungen müssen vom Patentprüfer in jedem Einzelfall genau geprüft werden. Der Bestimmung des § 1a III kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu. (...) Vielmehr ist die Beschreibung der Funktion das wesentliche Kriterium für den Patentprüfer, um den zum Patent angemeldeten Genabschnitt bestimmen zu können. Der Gesetzgeber kann davon ausgehen, dass eine möglichst enge und präzise Funktionszuordnung erfolgt. Anhand der Funktionsbeschreibung muss der Patentprüfer das Patent auf den Teil des angemeldeten Gens, der für die beschriebene Funktion wesentlich ist, beschränken und die angemeldeten, aber für die Funktion nicht benötigten Genabschnitte vom Patentschutz ausnehmen“ (Hervorhebungen hinzugefügt)

Dieses Konzept weicht von dem Prinzip ab, dass Verfahren vor dem DPMA von den Anträgen des Anmelders abhängen – Antragsgrundsatz⁷⁸. So war es den Prüfern bisher nur möglich, einem Antrag entweder stattzugeben oder diesen abzulehnen. Außerdem ist es unwahrscheinlich, dass die Prüfer des DPMA in der Lage sein werden, diese Aufgabe auszuführen, denn selbst die Erfinder könnten nur in den wenigsten Fällen die für die Funktion verantwortlichen Abschnitte genau identifizieren.

3. Implikation für den Deutschen Teil eines Europäischen Patents

Wie bereits von den Autoren beschrieben⁷⁹, bestimmt Art. II § 6 des Gesetzes über Internationale Patentübereinkommen die Gründe, aus denen der deutsche Teil eines europäischen Patents für ungültig erklärt werden kann. Gem. Art. 138 EPÜ basieren alle diese Gründe auf dem EPÜ und beziehen sich nicht auf das PatG. Art. 138 und 139 EPÜ enthalten eine abschließende Liste von Gründen für die Nichtigkeit von europäischen Patenten⁸⁰. Damit kann das neue PatG nicht benutzt werden, um breiter erteilte Europäische Patente zu vernichten.

Nach Art. 69 EPÜ wird der Schutzbereich eines europäischen Patents durch den Wortlaut der Patentansprüche bestimmt. Die Erteilung des Patents ist für Verletzungsgerichte verbindlich, und sie haben nicht die Befugnis, beschränkende Merkmale in einen Patentanspruch einzufügen⁸¹.

76) BT-Dr 15/1709, S. 13, Abschn. E, zu Art. 1, zu Nr. 2, zu lit. b.

77) BT-Dr 15/1709, S. 10.

78) Die in PatG und EPÜ geregelten Verfahren setzen einen Antrag voraus, können also nicht von Amts wegen begonnen werden. Das gilt auch, wenn das Gesetz nicht ausdrücklich einen Antrag verlangt, wie z.B. für den Einspruch gem. § 59 PatG und Regel 55 c EPÜ (s. § 59 Rdnr. 32). Eine Ausnahme vom Antragsersfordernis sieht § 123 II 3 PatG vor. Danach kann Wiedereinsetzung auch ohne Antrag von Amts wegen gewährt werden (Schulte [o. Fußn. 35]).

79) Kilger/Feldges/Jaenichen, „The Erosion of Compound Protection in Germany: Implementation of the EU Directive on the Legal Protection of Biotechnological Inventions – the German Way“, Journal of the Patent and Trademark Office Society, July 2005, 569.

80) BGH, GRUR 1996, 757 (759) – Zahnkranzfräser. Offizielle Begründung d. Ges. ü. int. Patentübereinkommen, BIPMZ 1976, 322 (327) zu § 6.

81) Kilger/Feldges/Jaenichen (o. Fußn. 79).

82) S. o. Fußn. 32.

83) Bundestagsabgeordneter Ernst Kranz (SPD), Erklärung nach § 31 GO, Plenarprotokoll 15/146 (S. 13 709); Bundestagsabgeordneter Dr. Hermann Scheer, Erklärung nach § 31 GO, Plenarprotokoll 15/146 (S. 13 710).

Anmeldung offenbarten experimentellen Nachweis verlassen kann. Es ist auch unklar, wie der Zweck, auf den der Stoffschutz in einem Anspruch zu beschränken ist, in der Praxis ausreichend zu definieren ist. Die Zweckbeschränkung des Stoffschutzes könnte nur für DNA, nicht für RNA gelten. Die Zweckbeschränkung könnte nicht für cDNA gelten. Es besteht das Risiko, dass das neue deutsche Gesetz dahingehend interpretiert wird, dass nicht nur DNA-Sequenzen, die tatsächlich im menschlichen Genom vorkommen, sondern auch strukturell ähnliche DNA-Sequenzen von anderen Organismen oder sogar gentechnisch veränderte DNA-Sequenzen in Zukunft vom absoluten Stoffschutz ausgeschlossen werden könnten. Die gute Nachricht: Es gibt keinen Ausschluss des absoluten Stoffschutzes für die von den betroffenen DNA-Sequenzen codierten Proteine.

Mit dem neuen PatG hat Deutschland die Idee der Gegenseitigkeit im Rahmen des internationalen Patentwesens aufgegeben. Deutsche Firmen können jetzt – oder immer noch – in anderen Ländern absoluten Stoffschutz bekommen, insbesondere in den Vereinigten Staaten und in Japan, während amerikanische oder japanische Firmen für bestimmte „Sequenzen“ in Deutschland keinen solchen absoluten Stoffschutz mehr bekommen werden, es sei denn, sie reichen beim EPA ein und benennen den Vertragsstaat Deutschland.

Im jüngst vorgelegten Bericht der Europäischen Kommission an den Rat und das Europäische Parlament hat die Kommission keine Stellung bezogen hinsichtlich der Frage, ob die deutsche oder die französische Umsetzung der Richtlinie rechtmäßig sind. Dennoch merkt sie an, dass sich keiner der Artikel der Richtlinie, die den „Umfang des Schutzes“ biotechnologischer Erfindungen betreffen (Kap. II, Art. 8, 9, 10 und 11), mit dem Konzept eines eingeschränkten Schutzzumfangs befasst, der sich nur auf die konkrete für die betreffende Gensequenz angegebene Verwendung erstrecken würde⁸⁴.

Die praktische Folge von Deutschlands „Umsetzung“ der EG-Biotechnologie-Richtlinie könnte sehr eingeschränkt sein. Man könnte das Gesetz so anwenden, dass nur Patentanmeldungen betroffen wären, die ab dem 28. 2. 2005 beim DPMA eingereicht worden sind⁸⁵. Anscheinend gibt es in Deutschland im Bundesjustizministerium nun aber zu diesem Thema eine andere und somit restriktivere Auffassung, was nach allem, was sich ereignet hat, nicht einmal überraschen würde. Andererseits gab es jedoch schon in den letzten paar Jahren nur eine ziemlich geringe Anzahl von nationalen deutschen Biotechnologie-Patentanmeldungen. Eine statistische Erfassung der Patentanmeldungen beim DPMA im Bereich der Biotechnologie und der Gentechnologie zeigt nämlich erstens, dass die Zahl der Patentanmeldungen auf diesen Gebieten beim DPMA viel niedriger ist als beim EPA, und zweitens, dass die beim DPMA auf diesen Gebieten eingereichten Anmeldungen vorwiegend von deutschen Anmeldern zur Begründung einer PVÜ-Priorität eingereicht worden sein dürften⁸⁶. Im Übrigen hatte sich die Prüfungspraxis des DPMA in jüngerer Zeit von der des EPA in diesem Fachgebiet teilweise erheblich unterschieden. Anscheinend sind aber nun harmonisierende Bestrebungen im Gange.

Im Vorfeld und nach der Umsetzung der Richtlinie wurde argumentiert, dass der absolute Stoffschutz für menschliche DNA-Sequenzen im Lichte der Sequenzierung des menschlichen Genoms, die weitgehend mit Sequenzierungsautomaten erfolgte, ein mögliche Überbelohnung des Erfinders darstelle⁸⁷. Die niedrige Zahl von menschlichen Genen und das Vorhandensein von Splice-

varianten wurde als wesentliches Argument angeführt, weil der Inhaber eines Patents für eine Splicevariante nur ein vom ursprünglichen Patent abhängiges Patent erhalten würde. Bei genauerer Betrachtung der auf diesem Fachgebiet üblichen Patentansprüche ist dies vermutlich ohnehin selten der Fall. Aber selbst wenn es so gewesen wäre, jetzt wurde das Kind mit dem Bade ausgeschüttet und alle gehen leer aus – falls sie im Lichte der obigen Ausführungen überhaupt noch beim DPMA ihre Patentanmeldungen einreichen würden. Vergessen wurde auch, dass der Zweck des Gesetzes gar keinen für alle so ungünstigen Ausschluss von der Patentierung erfordert hätte, da das Ziel ausreichend wirksam durch eine Benutzungsanordnung nach § 13 PatG oder rechtspolitisch durch Einführung eines vergütungspflichtigen Benutzungsrechts hätte erreicht werden können. Es ist schwer einsehbar, dass gerade der verdienstvollste Erfinder, dessen Erfindung der menschlichen Gesundheit dient, materiell wie ideell leer ausgeht, während jeder andere Erfinder auf anderen Gebieten mit einem Patent belohnt wird und damit seine Erfinderehre anerkannt wird⁸⁸.

Angesichts der neuen Situation in Deutschland und der Unsicherheit, die durch das neue PatG hervorgerufen wurde, erscheint es aus Gründen der Vorsicht aber empfehlenswert, auch bei der Verfolgung von *europäischen Patentanmeldungen*, die den Vertragsstaat DE benennen, bereits vor dem EPA geeignete Vorkehrungen zu treffen.

Es dürfte ratsam sein, bei der Einreichung sorgfältig alle Details im Zusammenhang mit der Funktion der betreffenden Gene, besonders auch für das codierte Protein, zu offenbaren. In diesem Zusammenhang sollten alle möglichen Niveaus berücksichtigt werden, wie der pharmazeutische Nutzen, die biologische Aktivität und wie die biologische Aktivität die pharmazeutische Wirkung hervorruft. Andererseits birgt die Nennung zu vieler, evtl. auch nur hypothetischer Funktionen das Risiko, dass sich einige davon später als unrichtig herausstellen. Dies könnte äußerst nachteilig sein, besonders wenn es sich nur bei einigen der in einer ausführlichen Aufstellung genannten Funktionen um richtige handelt. Das Auswählen aus einer solchen Aufstellung könnte als eine unzulässige Auswahl angesehen werden, es könnte aber auch sehr gut als eine Streichung der Funktionen von der Aufstellung angesehen werden, die tatsächlich angegeben werden. Zusammenfassend lässt sich allerdings sagen, dass diese vorsorgliche Maßnahme in der Vergangenheit in den meisten Patentanmeldungen auf diesem Gebiet sowieso schon angewendet wurde.

Im Bezug auf *deutsche nationale Patentanmeldungen* sollte dieselbe Strategie bei der Abfassung angewendet werden. Außerdem sollte jeder Anspruchssatz mit einem echten Stoffanspruch für Nucleinsäuren ohne Beschränkung beginnen. Die folgenden Ansprüche könnten dann als Ausweichmöglichkeiten für gewisse Begrenzungen der Verwendung/des Zwecks des auf die Nucleinsäure gerichteten Anspruchs fungieren. Für alle offenbarten Verwendungen könnten separate Ansprüche abgefasst werden. Den geforderten Schutzzumfang jeglicher beanspruchter

84) Bericht der Kommission an den Rat und das Europäische Parlament (Entwicklung und Auswirkung des Patentrechts im Bereich der Biotechnologie und der Gentechnik), Brüssel, 14. 7. 2005.

85) *Kilger/Feldges/Jaenichen* (o. Fußn. 79).

86) S. o. Fußn. 32.

87) Bundestagsabgeordneter *Ernst Kranz* (SPD), Erklärung nach § 31 GO, Plenarprotokoll 15/146 (S. 13 709).

88) *Schulte* (o. Fußn. 35): Zum Ausschluss nach Art. 52 IV EPÜ bzw. § 5 II PatG.

Nucleinsäure von Anfang an auf bestimmte Zwecke/Verwendungen einzuschränken, wäre eine frühzeitige Aufgabe von Territorium, das sich trotz allem als patentierbar herausstellen könnte und zwar für den Fall, dass die deutsche „Umsetzung“ dem Europäischen Gemeinschaftsrecht widerspricht und vom *EuGH* wieder „abgeschafft“ wird.

Man sollte bei all diesen Ansätzen keinesfalls vergessen, dass der jetzt in Deutschland für gewisse DNAs eingeführte *zweckgebundene Stoffschutz nicht für die codierten Proteine gilt*. Deshalb sollte es für die codierten Proteine immer echte Stoffansprüche geben.

Während die Auswirkung des neuen PatG auf deutsche Patente und Patentanmeldungen auf dem Gebiet der Biotechnologie in Zukunft höchst nachteilig sein wird, sollte das neue PatG aller Wahrscheinlichkeit nach für den deutschen Teil von europäischen Patenten und Patentanmeldungen irrelevant sein⁸⁹. Weder die Gültigkeit des deutschen Teils einer europäischen Patentanmeldung, noch deren Schutzzumfang sollten vom PatG direkt berührt werden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass das neue PatG die Rechtsprechung der deutschen Gerichte im Bezug auf die Offenlegungsvorschriften zur gewerblichen Anwendbarkeit sowohl für nationale deutsche Patente beeinflusst, als auch für den deutschen Teil europäischer Patente.

Christiaan Barnard überwand medizinische und ethische Grenzen, als er am 3. 12. 1976 in Cape Town die erste Herztransplantation durchführte. In Deutschland brachten Politiker zum Ausdruck, dass dieses Handeln als unethisch und unpassend für den Menschen zu verdammen sei. Menschen würden auf den Rang von Versuchstieren herabgestuft und „für Ersatzteilchirurgie“ benutzt. Es wurde argumentiert, dass das Herz – der Ort von Moral und Gefühlen – unangetastet bleiben sollte.

Man mag sich fragen, was passiert wäre, wenn diese Überlegungen zu Gesetzen geführt hätten, die Herztransplantationen in Deutschland beschränkt oder verboten hätten. Spezialisten hätten Deutschland in noch größerer Zahl verlassen. Patienten wären gezwungen gewesen, für Herzoperationen ins Ausland zu reisen. Deutschland wäre zu einem „Dritte-Welt-Land“ auf dem Gebiet der Herztransplantationen geworden.

Gleichermaßen rufen die Biotechnologie und das Biotechnologie-Patentgesetz Bedenken und Emotionen hervor. Somit bietet sich in der politischen Arena bedauerlicherweise eine großartige Gelegenheit zum Fang von Wählerstimmen. Die großartigen Beiträge dieser Wissenschaft zum Nutzen aller geraten dabei in den Hintergrund.

89) *Kilger/Feldges/Jaenichen* (o. Fußn. 79).

Der Schutzzumfang von Farbmarken

Wolfgang Berlit*

Das Markengesetz sieht den Schutz von Farb- und Farbzusammenstellungen vor. Auch wenn der Schutz von Farb- und Farbzusammenstellungen längst nicht die Bedeutung erlangt hat wie der Schutz von Wort- und Bildmarken, gibt es Kennzeichen, die als abstrakte Farbmarken oder als konkrete Farbaufmachungsmarken Schutz genießen. Der nachfolgende Beitrag behandelt die Frage, welcher Schutzzumfang den eingetragenen Farbmarken zukommt. Insbesondere die aktuelle BGH-Rechtsprechung gibt hierzu erste Anhaltspunkte.

I. Einleitung

Als Marke können gem. § 3 I MarkenG u. a. Farben und Farbzusammenstellungen geschützt werden, sofern sie geeignet sind, Waren oder Dienstleistungen eines Unternehmens von denjenigen anderer Unternehmen zu unterscheiden. Diese Bestimmung geht auf Art. 2 der Markenrechtsrichtlinie (MarkenRL) zurück, in der es allerdings nur heißt, dass Marken alle Zeichen sein können, die sich grafisch darstellen lassen, soweit sie geeignet sind, Waren oder Dienstleistungen eines Unternehmens von denjenigen anderer Unternehmen zu unterscheiden. In der Gesetzesbegründung zum Markengesetz heißt es daher auch, dass in § 3 I MarkenG zur Klarstellung ausdrücklich Farben und Farbzusammenstellungen genannt werden¹. Während zunächst vor dem DPMA bereits darüber gestritten wurde, ob einer Farbmarkenanmeldung überhaupt abstrakte Markenfähigkeit gem. § 3 I MarkenG zukam², liegt nach der grundlegenden *BGH*-Entscheidung zur abstrakten Schutzfähigkeit von Farbmarken³ das Schwergewicht der Prüfung von der Anmeldung abstrakter Farbmarken oder konkreter Farbaufmachungsmarken heute auf der Frage, ob der angemeldeten Marke Unterscheidungskraft zukommt oder ein Freihal-

tebedürfnis besteht⁴. Bewegung in die Frage der Schutzfähigkeit von abstrakten Farbmarken oder konkreten Farbaufmachungsmarken brachten zwei Entscheidungen des *EuGH*, nämlich die Entscheidung „Libertel“⁵ und „Heidelberger Bauchemie“⁶. Ergänzt wurden diese beiden Entscheidungen durch das *EuGH*-Verfahren „KWS Saat/HABM“⁷.

II. Schutzvoraussetzungen

In der „Libertel“-Entscheidung des *EuGH*⁸ weist der *EuGH* ausdrücklich darauf hin, dass die Eintragung abstrakter Farbmarken (also ohne räumliche Begrenzung) nur höchst ausnahmsweise in Betracht kommt, weil die

* Dr., Rechtsanwalt in Hamburg, Lehrbeauftragter an der Universität Hamburg.

1) Amtl. Begründung zu Art. 1, zu § 3; *Fezer*, MarkenR, 3. Aufl. (2001), § 4 Rdnrn. 168 ff., *Sack*, WRP 2001, 1022 (1023).

2) *BPatG*, GRUR 1996, 881 – Farbmarke; GRUR 1998, 1015 – Weiß/Zink-Gelb; *BIPMZ* 1999, 77 – ARAL-BLAU IV; *Grabrucker*, GRUR 1999, 850; *Winkler*, Markenartikel 1996, 516; s. aber jetzt *BPatG*, GRUR 2005, 1053 – Farbmarkenkonkretisierung (in diesem Heft).

3) *BGH*, GRUR 1999, 491 – Farbmarke gelb/schwarz; *Ingerl/Rohmke*, MarkenG, 2. Aufl. (2003), § 8 Rdnr. 176; *Albrecht*, WRP 2002, 876.

4) *BGH*, GRUR 2002, 427 = WRP 2002, 450 – Farbmarke gelb/grün; *BPatG*, GRUR 2004, 870 – Zweifarbige Kombination grün/gelb; GRUR 2005, 585 – Farbmarke gelb; v. *Schultz*, MarkenR, 2002, § 14 Rdnr. 93.

5) *EuGH*, GRUR 2003, 604; *Theißen*, GRUR 2004, 729; *Hauck*, GRUR 2005, 363; *Berlit*, MarkenR, 6. Aufl. (2005), 1 a Rdnr. 7 b.

6) *EuGH*, GRUR 2004, 858; *Hauck*, GRUR 2005, 363 (365); *Berlit* (o. Fußn. 5), 1 a Rdnr. 7 c.

7) *EuGH*, GRUR Int 2005, 227; zur Vorinstanz s. *Ströbele/Hacker*, MarkenG, 7. Aufl. (2003), § 8 Rdnrn. 190 ff.

8) *EuGH*, GRUR 2003, 604; *Hauck*, GRUR 2005, 363 (364).