

# Inhalt

<b>Vorwort</b> .....	VII
<b>Inhaltsübersicht</b> .....	IX
<b>Abbildungen</b> .....	XIX
<b>Einleitung</b> .....	1
<b>Ziel und Gang der Untersuchung</b> .....	3
<b>1. Teil Technische Grundlagen</b> .....	5
<i>A. Begriff des Genome-Editing</i> .....	5
<i>B. Verfahren zum Genome-Editing</i> .....	7
I. Zinkfinger-Nukleasen (ZFN) .....	7
1. Vor-/Nachteile .....	7
2. Anwendungen .....	8
II. Transcription Activator-like Effector Nucleases (TALEN) .....	8
1. Vor-/Nachteile .....	9
2. Anwendungen .....	9
III. CRISPR/Cas9 .....	10
1. CRISPR-Sequenzen als Ausgangspunkt .....	10
2. Naturwissenschaftliche Funktionsweise von CRISPR/Cas-Systemen als adaptiver Abwehrmechanismus von Prokaryoten .....	12
a) Immunisierung .....	12
b) Expression .....	13
c) Interferenz .....	15
3. Gezielte Anwendung von CRISPR/Cas9 zum Genome-Editing .....	16
a) Chronologie des Erfindungsprozesses .....	16
b) Technische Funktionsweise .....	17
c) Vorteile gegenüber bisherigen Verfahren .....	22
d) Weiterentwicklungen .....	23
aa) Cas12a und nCas9 .....	23
bb) Off-Target-Effekte .....	25
e) Anwendungen .....	25
aa) Humane Zellen .....	26
bb) Tierische Zellen .....	29
cc) Pflanzliche Zellen .....	29
<i>C. Zusammenfassung</i> .....	30
<b>2. Teil Zur Situation in den Vereinigten Staaten</b> .....	33
<i>A. Einführung in das US-amerikanische Recht und dessen Patentwesen</i> .....	33

I.	Patentfähige Erfindungen und materielle Voraussetzungen	34
II.	Patentanmeldung	34
III.	Prüfungsverfahren beim USPTO	34
IV.	Besonderheit des <i>first-to-invent</i> -Prinzips (Ersterfinderprinzip)	35
	1. Intention des früheren <i>first-to-invent</i> -Prinzips	35
	2. <i>First-to-file</i> -Prinzip als Gegenmodell	36
	3. Einführung des <i>first-inventor-to-file</i> -Prinzips	36
	4. <i>Leahy-Smith America Invents Act</i> (AIA)	37
	5. Vor- und Nachteile	38
B.	<i>Anmeldungen und Patente von UC</i>	39
I.	Gegenstand der Anmeldung 13/842,859	40
	1. CRISPR/Cas9-System als Entdeckung bzw. Erfindung	40
	2. Die ursprünglichen Ansprüche vom 15.03.2013	41
	3. Änderung der Ansprüche am 08.01.2015	42
	4. Erneute Änderung der Ansprüche am 13.04.2015	42
	5. Umfang des Schutzbereichs bezüglich der Umgebung der Anwendung	42
	6. Offenbarungs- bzw. Offenlegungspflichten i. S. d. 35 U.S.C. § 112 (a)	43
	a) Erfindungsbeschreibung ( <i>written description</i> )	44
	aa) Spezifikationen für erfolgreiche eukaryotische Anwendung	45
	bb) Kritik an strengen Anforderungen	46
	b) Befähigung zur Erfindungsausführung ( <i>enablement</i> )	46
	aa) Strenge Anforderungen bei biotechnologischen Erfindungen	46
	bb) Ausführungsbefähigung zur Anwendung <i>in vitro</i> und in Prokaryoten	47
	cc) Ausführungsbefähigung zur eukaryotischen Anwendung	48
	c) Formale Natur der Erfindungsbeschreibung und enge Verknüpfung der Ausführungsbefähigung mit dem Nicht-Naheliegen	48
	d) Ähnlicher Fall: <i>Enzo Biochem, Inc. v. Calgene, Inc.</i>	49
II.	Entscheidung über die '859-Anmeldung	50
III.	Bereits erteilte Patente	50
	1. US 10,000,772	50
	2. US 9,994,831	51
	3. US 10,113,167	51
	4. Einfluss der Patente	51
C.	<i>Anmeldungen und Patente vom Broad Institute</i>	52
I.	Zurückweisung und Erfindererklärung	52
II.	Gegenstand der Patente	53
	1. Beschränkung auf eukaryotische Zellen	54
	2. Überschneidung mit UC-Anmeldung	54
III.	Antrag auf beschleunigte Prüfung ( <i>accelerated examination</i> )	54
	1. Voraussetzungen	55
	2. Erhöhtes Risiko	56
IV.	Erteilung am 15.04.2014	56
D.	<i>Interference-Verfahren zwischen UC und Broad (Interference No. 106,048)</i>	57
I.	Zum generellen Verständnis eines <i>Interference</i> -Verfahrens	57
	1. <i>First-to-invent</i> -Prinzip als Ursache	57
	2. <i>Junior/senior party</i> und <i>Interference count</i>	58

3. Ablauf	58
a) <i>Interlocutory phase</i>	59
b) <i>Testimonial phase</i>	59
II. Einleitung und Eröffnung	60
III. Festlegung des <i>interference count</i>	60
IV. Anträge ( <i>motions</i> )	61
1. Broad substantive motion 2: <i>No interference-in-fact</i>	61
2. UC substantive motion 3: <i>Substitute Count 1 with proposed Count 2</i>	61
V. Entscheidung des PTAB über die Anträge ( <i>decision on motions</i> )	62
1. Broad motion 2: <i>No interference-in-fact (two-way test)</i>	63
a) Repräsentative Ansprüche	63
b) Neuheitsschädliche Vorwegnahme ( <i>anticipation</i> )	65
c) Nicht-Naheliegen ( <i>non-obviousness</i> )	65
d) Angemessene Erfolgserwartung ( <i>reasonable expectation</i> ) als Voraussetzung für ein Naheliegen	66
aa) Aussagen von Fachleuten als Beweis gegen/für eine Erfolgserwartung	67
(1) Bewertung von sich widersprechenden Aussagen	67
(2) Aussagen von Doudna und Jinek als Beweis gegen eine Erfolgserwartung	67
(3) Aussagen von UC-Erfindern als Beweis für eine Erfolgserwartung	68
(4) Aussagen von Carroll als Beweis gegen eine Erfolgserwartung	69
(5) Aussagen von weiteren Fachleuten als Beweis für eine Erfolgserwartung	71
bb) Ergebnisse anderer Forschungsgruppen als Beweis für eine Erfolgserwartung	73
(1) Beleg für Motivation	74
(2) Abgrenzung zum »Glauben an den Erfolg der eigenen Arbeit«	75
cc) Maßstäbe für Erfolgserwartung aus <i>KSR Int'l Co. v. Teleflex Inc.</i>	76
dd) Anzeichen für/gegen eine Erfolgserwartung aus dem case law	76
ee) Spezifische/generelle Anleitungen und Erfolge/Misserfolge bei ähnlichen Systemen	79
(1) Generelle Unterschiede zwischen Prokaryoten und Eukaryoten	79
(a) Unvorhersehbarkeit für den Fachmann	79
(b) Tatsächlicher Erfolg ohne Schwierigkeiten	80
(c) Widersprüchliche Aussagen	81
(2) Bekannte und routinemäßige Arbeitsweise	82
(3) Misserfolge bei der Adaption ähnlicher Systeme	83
(a) Riboswitches	83
(b) Ribozyme	84
(c) Gruppe-II-Introns	84
(d) Spezifische Bedingungen für Funktion erforderlich	85
(4) Unvergleichbarkeit von ZFN/TALEN mit CRISPR/Cas9	85
(a) Rein prokaryotischer Ursprung von CRISPR-Systemen	85

(b) Widersprüchliche Aussagen von Carroll	86
(5) Erfolg mit prokaryotischen Systemen und Proteinen in eukaryotischen Zellen	87
(a) Cre-Rekombinase	87
(b) Widersprüchliche Aussagen	87
(6) <i>Application</i> 2010/0076057 als Beweis für Erfolgserwartung	88
(7) Zwischenergebnis	89
ff) Einbeziehung weiterer Fundstellen zur Beurteilung des Naheliegens	89
(1) <i>Provisional Application</i> 61/717,324	89
(2) '859-Anmeldung	90
(3) Keine Relevanz für <i>two-way test</i>	90
e) Zwischenergebnis	91
f) Separate Patentierung von Gattungen und Spezies	91
2. Anträge auf Ausschluss von Beweismittel	92
3. Entscheidung über noch ausstehende Anträge	92
4. Ergebnis: <i>No interference-in-fact</i>	93
VI. Berufung ( <i>appeal</i> ) beim CAFC	93
1. Allgemeines zur Berufung einer Entscheidung des PTAB	93
a) Rechtsfragen und Tatsachenfragen	94
b) <i>Substantial evidence</i> -Maßstab für Tatsachenfeststellungen	94
2. Maßstab und Umfang der Prüfung	94
3. Argumentation von UC	95
4. Entscheidung des CAFC	96
a) Korrekter rechtlicher Maßstab	96
aa) Zusammenspiel von spezifischen/allgemeinen Anleitungen und Erfolgen/Misserfolgen bei ähnlichen Systemen	97
bb) Keine neue Gewichtung der Beweise	98
b) Berücksichtigung von simultanen Erfindungen	98
aa) Simultane Erfindung begründen per se kein Naheliegen	98
bb) Betrachtung im Kontext	99
VII. Auswirkungen für die <i>UC</i> -Anmeldung	99
1. Keine unmittelbaren Auswirkung	99
2. Mittelbarer Einfluss der Argumentation des PTAB	100
a) Umfang der praktischen Umsetzung	100
b) Ausführungsbefähigung	100
E. <i>Weitere Akteure</i>	101
I. Northwestern University	101
II. Vilnius Universität	102
1. Gegenstand von 9,637,739	102
2. Nachveröffentlichung für in vitro-Anwendungen	102
III. ToolGen	103
IV. MilliporeSigma	103
F. <i>Ausblick</i>	104
G. <i>Zusammenfassung</i>	104

<b>3. Teil</b>	<b>Zur Situation in Europa</b>	109
<i>A.</i>	<i>Generelle Unterschiede zum pre-AIA-US-Patentsystem</i>	109
I.	Anmelderprinzip	109
II.	Einwendungen Dritter	110
III.	Einsprüche Dritter	110
<i>B.</i>	<i>Anmeldungen und Patente von UC</i>	111
I.	EP 2800811	111
	1. Gegenstand des Patents	111
	2. Einwendungen Dritter wegen fehlender Beschreibung der PAM-Sequenz	112
	3. Einsprüche Dritter	112
II.	EP 3241902	113
	1. Gegenstand des Patents	113
	2. Einsprüche Dritter	114
III.	EP 3401400	114
<i>C.</i>	<i>Anmeldungen und Patente vom Broad Institute</i>	114
I.	EP 2771468	114
	1. Gegenstand des Patents	114
	2. Einsprüche Dritter	115
	a) Fehlerhafte Prioritätsbeanspruchung	115
	aa) Generell zur Inanspruchnahme und Übertragung von Prioritätsrechten	115
	(1) Praxis des EPA zur Anmelderidentität in Art. 87 EPÜ	116
	(2) Keine Anmelderidentität in den Vereinigten Staaten und Besonderheiten der US-Provisional-Anmeldungen	117
	bb) Mangelnde Anmelderidentität	117
	cc) Argumentation der Patentinhaber	118
	dd) Entscheidung der Einspruchsabteilung	119
	b) Widerruf wegen mangelnder Neuheit	121
	c) Aufrufung der Beschwerdekammer gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung	122
	d) Inkonsistenz von US-Provisional-Anmeldung und PVÜ-Priorität	123
	3. Folgen für weitere Patente	124
	4. Harmonisierung von Patentnormen	124
II.	Einsprüche gegen weitere Patente	124
<i>D.</i>	<i>Weitere Akteure</i>	125
I.	Vilnius Universität	125
II.	ToolGen	125
III.	MilliporeSigma	126
<i>E.</i>	<i>Ausblick</i>	126
<i>F.</i>	<i>Vergleich zur Situation in den Vereinigten Staaten</i>	127
<i>G.</i>	<i>Zusammenfassung</i>	127

<b>4. Teil</b>	<b>Ermittlung der erfinderischen Tätigkeit bei biotechnologischen Erfindungen</b>	129
A.	<i>Besondere Arbeitsweise in der Biotechnologie</i>	129
I.	Interdisziplinäre Wissenschaft	130
II.	Unvorhersehbarkeit der experimentellen Vorgehensweise	131
B.	<i>Prüfung der erfinderischen Tätigkeit nach Art. 56 EPÜ bei biotechnologischen Erfindungen</i>	131
I.	Aufgabe-Lösungs-Ansatz des EPA	132
II.	Ermittlung des nächstliegenden Standes der Technik	132
III.	Bestimmung der zu lösenden objektiven technischen Aufgabe	133
IV.	Fachmann in der Biotechnologie	133
	1. Gruppe aus Fachmännern	134
	2. Durchschnittliche Ausbildung	134
	3. Durchschnittliche Kenntnisse und Fähigkeiten	135
	4. Konservative Haltung und herkömmliche Arbeitsweise	135
	5. Vermeidung von zu hohen Standards	137
V.	Bewertung des Naheliegens für einen Fachmann in der Biotechnologie	137
	1. Could-would-Ansatz	139
	2. Angemessene Erfolgserwartung	139
	a) Berücksichtigung der Arbeitsweise in der Biotechnologie	140
	b) Abhängigkeit von Komplexität der zu lösenden Aufgabe	141
	c) Abgrenzung zur »Hoffnung auf gutes Gelingen«	141
	d) Keine absolute Gewissheit erforderlich	142
	e) Simultane und kurz nachfolgende wissenschaftliche Ergebnisse	142
	f) Erkenntnisse aus dem <i>Interference</i> -Verfahren	143
	aa) Implementierung in den europäischen Ansatz	143
	bb) Beschränkung auf Indizwirkung	144
	3. <i>Try and see</i> -Situation	144
	4. Sekundäre Beweisanzeichen	145
C.	<i>Zusammenfassung</i>	146
<b>5. Teil</b>	<b>Gesellschaftliche Dimension</b>	149
A.	<i>Ethische Bedenken</i>	149
I.	CRISPR/Cas9-Verfahren als solches	149
II.	Anwendungen mittels CRISPR/Cas9	150
	1. Humane Anwendungen	150
	a) Somatische Therapien als Kausaltherapie	151
	b) Keimbahn-Gentherapie	152
	aa) Verbot im ESchG	153
	bb) Dammbruch-Argument	154
	cc) Moratorien	154
	c) Keimbahnintervention zu enhancement-Zwecken	155
	2. Anwendungen bei Tieren	156
	3. Anwendung bei Pflanzen	157
	4. Kennzeichnung und Überprüfung von Produkten: EuGH, Urteil vom 25.08.2018	158

a)	Mutagenese-Begriff . . . . .	159
b)	Mutagenese-Organismen sind grundsätzlich GVO . . . . .	159
c)	Ausnahme nur für konventionelle Mutagenese-Verfahren . . . . .	159
d)	Begründung des EuGH . . . . .	160
e)	Kritik an der Entscheidung . . . . .	161
f)	Schlussanträge des GA Bobek . . . . .	161
g)	Handlungsbedarf des Unionsgesetzgebers . . . . .	162
III.	Rolle des Patentrechts als ethische Schranke . . . . .	162
1.	Verhältnis von Patentrecht und Ethik . . . . .	163
2.	Ethischer Einfluss im Patentrecht . . . . .	164
a)	Patentrechtliche Ausschlussbestimmungen . . . . .	164
b)	Exkurs: Patentierungsausschluss für im Wesentlichen biologische Verfahren . . . . .	165
3.	Patente gewähren keine unbeschränkte Nutzungsbefugnis . . . . .	166
4.	Ethische Verantwortung von Erfindern/Anmeldern . . . . .	166
IV.	Ethisch motivierte Lizenzierung als <i>private governance</i> . . . . .	167
1.	Patent als Verbotungsrecht gegenüber Dritten . . . . .	168
2.	Lizenzierung mit Auflagen und Beschränkungen . . . . .	168
a)	Beschränkungen für Agrar-Anwendungen . . . . .	168
b)	Beschränkungen für humane Anwendungen . . . . .	169
c)	Vorteile . . . . .	169
d)	Nachteile . . . . .	170
e)	Kombination von privaten Initiativen und öffentlichen Maßnahmen . . . . .	171
3.	Exklusive und nicht-exklusive Lizenzen . . . . .	171
a)	Unterscheidung . . . . .	172
b)	Einfache Lizenzierung für akademische und nicht-kommerzielle Zwecke . . . . .	172
c)	Nicht-exklusive und exklusive Lizenzen für kommerzielle Zwecke . . . . .	172
aa)	Ausgründungen vom <i>Broad Institute</i> . . . . .	173
bb)	Ausgründungen von <i>UC</i> . . . . .	174
4.	Patentpools . . . . .	174
5.	Optimierte exklusive Lizenzierung . . . . .	176
B.	<i>Patentkonflikt als Hemmnis für interinstitutionelle Zusammenarbeit</i> . . . . .	177
C.	<i>Ökonomische Bedeutung der CRISPR/Cas9-Technologie</i> . . . . .	178
I.	Zukünftiger Milliardenmarkt . . . . .	178
II.	Fehlende Nachweisbarkeit als Problem im Verletzungsprozess . . . . .	179
D.	<i>Zusammenfassung</i> . . . . .	180
	<b>Abkürzungen</b> . . . . .	183
	<b>Literatur</b> . . . . .	187
	<b>Sachregister</b> . . . . .	199