

10. Patentierung und Kommerzialisierung im Bereich der Stammzellforschung

10.1 Einleitung

Seit den Anfängen der modernen Biotechnologie in den 1970er Jahren sind Patente ihre ständigen „treuen“ Begleiter oder sogar Wegbereiter, wenn es sich um innovative Anwendungen handelt. Moderne Stammzellforschung macht da keine Ausnahme: Von der Möglichkeit, dass man und wie man aus menschlichen Blastozysten pluripotente humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen) gewinnen und wie man sie über längere Zeiträume im Zustand der Pluripotenz in vitro kultivieren kann, hat die wissenschaftliche Öffentlichkeit erstmals im November 1998 aus dem Bericht von James A. Thomson „Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts“ erfahren. Allerdings hatte Thomson, Direktor des Regenerative Biology am Mordrige Institute for Research an der University of Wisconsin, zusammen mit der Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) bereits am 20. Januar 1995 im US Patent and Trademark Office (US PTO) eine sogenannte „Provisional Patent Application“ eingereicht (US 19950376327), in der er sowohl für die von ihm angewandte Methode zur Gewinnung und In-vitro-Kultivierung von unter anderem menschlichen pluripotenten embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) als auch für diese Stammzellen selbst Patentschutz begehrte und sich damit international die patentrechtliche Priorität sicherte. Am 19. Januar 1996 folgte dann die diese erste Priorität beanspruchende internationale PCT-Anmeldung (WO 1996 US 00596),¹ die am 25. Juli 1996 veröffentlicht wurde und in den USA zu dem am 1. Dezember 1998 veröffentlichten Patent US 5,843,780 für „Primate Embryonic Stem Cells“ führte. Anspruch 1 des US-Patents lautet:

1 Die Abkürzung PCT steht für „Patent Cooperation Treaty“.

„[1.] Zellkultur mit embryonalen Stammzellen von Primaten, die (i) sich in einer In-vitro-Kultur über ein Jahr lang vermehren können, (ii) einen Karyotyp bewahren, in dem alle für die Primatenart normalerweise charakteristischen Chromosomen vorhanden sind und sich durch über ein Jahr langes Kultivieren nicht erkennbar verändern, (iii) während des Kultivierens ihr Potenzial bewahren, zu endo-, meso- und ektodermal abgeleitetem Gewebe zu differenzieren, und (iv) an der Differenzierung gehindert werden, wenn sie auf einer Nährschicht aus Fibroblasten kultiviert werden.“²

Auf der Grundlage derselben PCT-Anmeldung wurde WARF am 13. März 2001 das Patent US 6,200,806 erteilt, in dem ausdrücklich auch Zellkulturen von menschlichen pluripotenten ES-Zellen mit denselben Eigenschaften beansprucht wurden wie den die für Primaten allgemein im Patent vom 1. Dezember 1998 unter Schutz gestellt worden sind. Anspruch 9 des Patents von 2001 bezieht sich auf ein mehrstufiges Verfahren zur Isolierung einer pluripotenten hES-Zell-Linie. Dank den Besonderheiten des US-Patentrechts, auf die hier nicht einzugehen ist, ist WARF auf der Grundlage der Prioritätsanmeldung vom 20. Januar 1995 schließlich am 18. April 2006 noch das Patent US 7,029,913 für „Primate Embryonic Cells“ erteilt worden, das insgesamt drei Patentansprüche enthält. Während Anspruch 1 des Patents US 7,029,913 Anspruch 1 des am 13. März 2001 erteilten US 6,200,806 Patents entspricht, bezieht sich Anspruch 2 auf die Zellkultur des Anspruchs 1, in der sich die Stammzellen spontan in den Trophoblasten differenzieren und, wenn sie zur hohen Dichte gezüchtet sind, Choriongonadotropin produzieren.³ In Anspruch 3 wird die Zellkultur des Anspruchs 1, deren Zellen negativ für den SSEA-1-Marker und positiv für den SSEA-4-Marker sind und alkaline Phosphatase exprimieren, beansprucht.

Die PCT-Anmeldung vom 19. Januar 1996 war auch die Grundlage für die europäische Patentanmeldung EP 96903521.1 für „Stammzellen aus Primatenembryonen“, mit der sich dieser Beitrag später noch näher beschäftigen wird.

Obwohl sich dieser Beitrag wegen ihrer besonderen ethischen Problematik primär mit der Patentierung von hES-Zellen und deren ökonomischen Aspekten in den USA und Europa beschäftigen wird, erscheinen einige Hinweise auf die parallele Problematik im Bereich der humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPS-Zellen) angebracht. Auch hier ging den ersten wissenschaftlichen Veröffentlichungen des späteren Nobelpreisträgers Shinya Yamanaka und seines Kollegen Kazutoshi Takahashi

2 Deutsche Übersetzung übernommen aus der die US-Priorität beanspruchenden Europäischen Patentanmeldung. Siehe auch die Entscheidung der Großen Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts (EPA) vom 25.11.2008 (GRUR Int., 2010: 230 ff. – Verwendung von Embryonen/WARF).

3 „The preparation of claim 1, wherein the stem cells will spontaneously differentiate to trophoblast and produce chorionic gonadotropin when cultured to high density.“

„Induction of Pluripotent Stem Cells From Mouse Embryonic and Fibroblast Cultures by Defined Factors“ im August 2006 und „Induction of Pluripotent Stem Cells From Adult Human Fibroblast by Defined Factors“ im November 2007 eine Patentanmeldung der Kyoto University, der die Rechte übertragen wurden, vom 13. Dezember 2005 voraus. Aufgrund dieser Anmeldung hat das Japanische Patentamt (JPO) bereits am 19. November 2008 das Japanische Patent 4,183,742 erteilt. Der einzige Anspruch dieses Patents bezieht sich auf „a method of manufacturing an induced pluripotent stem cell from a somatic cell, comprising the introduction of the following four kinds of genes, Oct 3/4, Klf 4 and C-Myc, and Sox 2 into somatic cell“. Die Prioritätsanmeldung von 2005 diente später als Grundlage der PCT-Anmeldung, welche dann in vielen Ländern, unter anderem in den USA und im Europäischen Patentamt (EPA) weiterverfolgt wurde.⁴

Die Aufgabe dieses Beitrages ist es, sich mit der Patentierung und den ökonomischen Aspekten der Stammzellforschung allgemein zu befassen. Weil, wie noch darzustellen sein wird, in Europa hES-Zellen und hES-Zell-Linien, anders als in den USA und einer Reihe von anderen außereuropäischen Ländern, nur sehr restriktiv patentiert werden können, stehen weder in Bezug auf die Patentierung noch auf ökonomische Aspekte der Stammzellforschung für Europa zuverlässige Daten zur Verfügung, die man mit denen, die für die USA vorhanden sind, vergleichen könnte. Daran ändert auch die Tatsache wenig, dass hiPS-Zellen in Europa eine andere patentrechtliche Behandlung erfahren als hES-Zellen. Der Beitrag befasst sich daher zunächst überwiegend mit den patentrechtlichen und ökonomischen Aspekten der Situation in den USA, die relativ gut dokumentiert und daher auch aussagekräftig ist, und geht erst danach auf die patentrechtliche Situation in Europa ein. Letztere ist bereits in zahlreichen Beiträgen von Wissenschaftlern und Praktikern kritisch dargestellt und analysiert worden. Seit dem 12. September 2016 liegt auch die endgültige Version eines Berichts einer Expertengruppe der Generaldirektion „Binnenmarkt, Industrie, Unternehmertum und KMU“ der EU-Kommission „On the development and implications of patent law in the field of biotechnology and genetic engineering“ vom 17. Mai 2016 vor (E02973), in dem ein „Unterbericht“ zur Patentierung von humanen Stammzellen (132–177) enthalten ist. Auch angesichts dieses Berichts erscheint ein gedrängtes Eingehen auf die Patentierungssituation in Europa angebracht.

4 Einzelheiten bei Tessensohn/Yamamoto, 2009: 815 und Abb. 3 auf 817; siehe auch Simon et al., 2010.

10.2 Patentierung und Lizenzierung

10.2.1 Erfindungen im Bereich von hES-Zellen

Allein die Tatsache, dass das US PTO WARF bereits 1998 das erste Patent sowohl für das Verfahren zur Gewinnung von pluripotenten ES-Zellen von Primaten als auch für diese Stammzellen selbst erteilt hatte, zeugt davon, dass WARFs Patentanmeldung in den USA zunächst auf keine spezifischen Patentierungshindernisse stieß. Im Einklang mit der damals bereits seit mehr als 20 Jahren geübten Gerichtspraxis, wonach zum Beispiel biologisch reine bakterielle Kulturen und „gereinigte und isolierte DNA-Sequenzen“ als patentierbar galten, da sie in reiner Form in der Natur nicht vorkommen und daher keine „products of nature“ sind, erklärte am 12. Januar 1999 der damalige Acting Commissioner of Patents and Trademarks Q. Todd Dickinson vor einem Ausschuss des US-Senats: „Accordingly, it is the present position of the Patent and Trademark Office that purified and isolated stem cell lines are patentable subject matter under 35 U.S.C. § 101.“⁵

Grundsätzlich gilt das auch für die WARF 2001 und 2006 erteilten US-Patente, in welchen sich die Ansprüche ausdrücklich auf die Gewinnung von menschlichen pluripotenten ES-Zell-Linien und auf die so gewonnenen Stammzelllinien und Stammzellen mit besonderen Eigenschaften bezogen haben.

Auf der Grundlage seiner 1998 und 2001 erteilten Patente hatte WARF besondere Lizenzstrategien entwickelt. Während Forscher an den Universitäten und öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen zwar für die Nutzung der Stammzelllinien Lizenzen benötigten, wurden sie in den Lizenzverträgen zur Zahlung von Lizenzgebühren erst für den Fall verpflichtet, dass aus deren Forschung kommerzielle Produkte hervorgingen. Für eine Lieferung von WARF-Zellen hatten diese Forscher 500 US\$ zu entrichten, wozu sie mit WARF komplizierte Material Transfer Agreements (MTAs) abschließen mussten. Im Gegensatz zu Forschern an den Universitäten und öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen, mussten aber kommerzielle Lizenznehmer hohe Lizenzgebühren zahlen. So lagen solche Gebühren nach Medienberichten bei 250.000 US\$ bis 400.000 US\$. Auch enthielten die WARF-Lizenzverträge sogenannte Re-

⁵ Statement before the Subcommittee on Labor, Health and Human Services, Education and Related Agencies of the Senate Appropriations Committee (Kopie im Besitz des Verfassers, jedoch unter <http://www.uspto.gov/web/offices/ac/ahrpa/opa/bulletin/stemcell.pdf>, auf die als Quelle in der Literatur häufig verwiesen wird, nicht mehr zugänglich). Ob diese Praxis nach der neueren Rechtsprechung des US Supreme Court zur Patentierung von „Products of Nature“, wie sie insbesondere in der Entscheidung „Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc.“ vom 13. Juni 2013 zum Ausdruck kam (569 U.S. ... (2013)) (; siehe dazu Straus, 2017b), heute immer noch Gültigkeit besitzt, ist ungewiss. Mehr dazu bei Diamond, 2016.

ach-through-Klauseln, wonach WARF Lizenzgebühren auch an Produkten zustünden, die durch die Benutzung von WARF-Zellen entwickelt wurden, und verpflichteten die Lizenznehmer im Falle der Weitergabe solcher Stammzelllinien an andere Forscher, jeweils 5.000 US\$ an WARF zu entrichten. In den ersten fünf Jahren soll WARF 3.5 Millionen US\$ an Lizenzgebühren eingenommen haben.⁶ Unter WARF-Lizenznehmern nahm das in Menlo Park (Kalifornien) beheimatete Biotechnologieunternehmen Geron, das die Arbeiten der Stammzellforscher an der University of Wisconsin finanziell gefördert hatte,⁷ eine besondere Stellung ein. Geron besaß nämlich eine ausschließliche Lizenz zur Entwicklung von Therapien auf der Grundlage von spezialisierten Zellen, die aus Wisconsin-Zelllinien gezüchtet wurden. Anderen Lizenznehmern von WARF sei es daher nicht erlaubt gewesen, auf der Grundlage solcher Zelllinien zum Beispiel Insulin produzierende Zellen für die Behandlung von Diabetes zu entwickeln.⁸

Diese Lizenzstrategien von WARF stießen auf Kritik, sowohl in Kreisen der akademischen Forscher als auch der Industrie, und zogen, sicher nicht zuletzt auch wegen der besonderen mit der Stammzellforschung verbundenen auch ethischen Problematik, auch das Interesse der breiteren Öffentlichkeit auf sich. Als Reaktion darauf beantragte 2006 die Foundation for Tax Payer and Consumer Rights (FTCR), später umbenannt in Consumer Watchdog (CW), mithilfe der Public Patent Foundation (PUBPAT), welche in ihrem Namen den Hinweis „Representing the Public’s Interest in the Patent System“ führt, beim US PTO die erneute Überprüfung („re-examination“) aller drei WARF-Patente. Dabei wandte man ein, dass es den patentierten Erfindungen an Neuheit mangele und sie auch keine erfinderische Tätigkeit aufwiesen, also „obvious“ seien. Man warf WARF auch vor, dass ihre Patente die Mittel der Steuerzahler plünderten und die Forschung nach Übersee zwängen.⁹ Das US PTO widerrief zunächst alle drei Patente, erteilte sie aber 2008 erneut („re-issue“), nachdem WARF die Patentansprüche entsprechend geändert hatte.¹⁰ Soweit die Berufung gegen die Entscheidung in Bezug auf eines der Patente möglich war, ist sie beim US Court of Appeals for the Federal Circuit (CAFC) eingereicht worden, scheiterte allerdings daran, dass der CAFC die Klagebefugnis („legal standing“) von Consumer Watchdog nicht als gegeben ansah. Consumer Watchdog

6 Vgl. Kintisch, 2006; Holden, 2007. Dazu sei angemerkt, dass die Autorinnen dieser Berichte sich bezüglich der Lizenzproblematik und der gezahlten Lizenzgebühren nur auf Sekundärquellen berufen.

7 Vgl. Regalado, 2011.

8 Das beklagte z. B. Robert Lanza von Advanced Cell Technology aus Worcester, Massachusetts (vgl. Holden, 2007).

9 „to revoke three patents owned by Wisconsin Alumni Research Foundation that purport to cover stem cells that are looting tax payer-funds and forcing research overseas“ (PUBPAT, 2017).

10 Vgl. Kintisch, 2008; Holden, 2008.

beschäftige sich nicht mit Arbeiten im Bereich von hES-Zellen und könne daher das Patent vor Gericht nicht anfechten.¹¹

Zwar zogen die WARF-Patente zunächst die meiste Aufmerksamkeit auf sich, aber sie waren keineswegs die Einzigen, die das US PTO im Bereich von hES-Zellen erteilt hat. Nach von US PTO am 22. Oktober 2004 veröffentlichten Daten, sind bis dahin annähernd 300 Patente erteilt worden, deren Ansprüche sich auf Stammzellen oder auf damit zusammenhängende Verfahren bezogen haben. Etwa 38 davon deckten humane Produkte oder entsprechende Verfahren ab. Darüber hinaus veröffentlichte das US PTO 700 Patentanmeldungen mit Ansprüchen auf ES-Zellen und entsprechende Verfahren, wovon sich wiederum 200 auf humane Produkte und Verfahren bezogen. Der Gegenstand von Patentansprüchen in etwa 150 veröffentlichten Patentanmeldungen betraf totipotente ES-Zellen und damit zusammenhängende Verfahren. Beansprucht wurden unterschiedliche Zelltypen, die sich zum Einsatz in der regenerativen Medizin eignen, oder diese unterstützende Technologien, wie zum Beispiel zum Wachstum von Zellen aufbereitete Medien, welche die Nutzung von hES-Zellen unterstützen (Rohrbaugh, 2006). Dabei spielten nach Einschätzung von Mark L. Rohrbaugh, Direktor des NIH Technology Transfer Office (ebd.), neben dem Patent von WARF/Thomson vor allem Patente des Biotechnologieunternehmens Geron eine Schlüsselrolle. Insbesondere traf das auf das am 5. Oktober 2004 erteilte US-Patent 6,800,480 für „Methods and Materials for the Growth of Primate-Derived Premordial Stem Cells in Feeder-Free Culture“ zu. Anspruch 1 dieses Patents deckte nämlich allgemein jede Zellkultur ab, die undifferenzierte primitive („primordial“) Primatenstammzellen enthält, die sich auf einer extrazellulären Matrix vermehren, wobei die Zellkultur frei von Feeder-Zellen¹² ist.¹³ Von besonderem Interesse ist dabei, dass in diesem Geron-Patent als erste Priorität der 23. Oktober 1997 beansprucht wurde, was wohl auf die enge Zusammenarbeit dieses Unternehmens mit James Thomson und seinem Team an der Universität von Wisconsin hindeutet, dessen Forschung von Geron finanziell unterstützt wurde. Weitere wichtige Patente, die Geron bereits 2002 und 2003 vom US PTO erteilt wurden, bezogen sich auf Hepatozytenzellen (Leberzellen), die aus pluripotenten Stammzellen gewonnen werden,¹⁴ auf Verfahren zur Gewinnung von differenzierten Stammzellen¹⁵ und auf aufbereitete Medien zur Vermehrung von hu-

11 Vgl. Servick, 2014.

12 Feeder-Zellen („Fütterzellen“) bilden die Grundlage, auf der die Stammzelllinien wachsen.

13 „A cellular composition comprising undifferentiated primate primordial stem (pPS) cells proliferating on an extracellular matrix, wherein the composition is free of feeder cells.“

14 „Hepatocyte lineage cells derived from pluripotent stem cells“, US-Patent 6,458,589 vom 01.10.2002. Wie aus Anspruch 1 dieses Patents hervorgeht, stammten die undifferenzierten Zellen aus einer Linie von hES-Zellen.

15 „Methods for providing differentiated stem cells“, US-Patent 6,576,464 vom 10.06.2003.

manen pluripotenten Stammzellen.¹⁶ Wichtige Patente besaßen auch die University of Tennessee Research Foundation für isolierte neurale Stammzellen von Säugern und Verfahren zu deren Herstellung¹⁷ sowie zum Beispiel die Children's Medical Center Corporation (Boston, MA), die University of British Columbia (Vancouver) und die University of Pennsylvania für transplantierbare humane neurale Stammzellen.¹⁸

10.2.2 Erfindungen im Bereich von hiPS-Zellen

Was hiPS-Zellen angeht, so ist am 12. Januar 2010 im Vereinigten Königreich Kazuhiro Sakurada das Patent GB 2450603 erteilt worden. Dieses Patent, das als das zweite Patent gilt, das für diese Technologie erteilt wurde, bezieht sich auf eine Methode zur Induktion humaner pluripotenter Stammzellen aus humanem postnatalem Gewebe durch die Expression einer Kombination aus Oct3/4-, Sox2- und Klf4-Genen in Gegenwart von FGF-2 („Fibroblast Growth Factor“) unter ausdrücklichem Ausschluss des c-Myc-Gens. Der Ausschluss des c-Myc-Gens ist deshalb von Bedeutung, weil dieses Gen potenziell zur Tumor- beziehungsweise Krebsbildung führt. Trotz teilweiser Überlappung dieses Patents mit dem Patent von Yamanaka, verletzt die Sakurada-Erfindung nicht den Anspruch des Yamanaka-Patents, da darin ausdrücklich auch die Notwendigkeit der Verwendung des c-Myc-Gens gefordert wird. Zwischen den Inhabern der beiden Patente kam es zur Kreuzlizenzierung, wobei sich inzwischen beide Patente im Portfolio des Biotechnologieunternehmens iPierian, Boston, befinden.¹⁹ Allerdings hatten Rudolf Jaenisch und Konrad Hochedlinger beziehungsweise ihr Arbeitgeber, das Whitehead-Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, am 23. März 2010 das US-Patent 7,682,828 für „Methods for Reprogramming Somatic Cells“ erteilt bekommen, das die Prioritäten von US Provisional Applications vom 26. November und 15. Dezember 2003 beansprucht, also Prioritäten, die der des Yamanaka-Patents (13. Dezember 2005) voraus gingen. Da in diesem Patent zur Reprogrammierung von somatischen Zellen auch die Aminosäuren der Oct3/4- und Sox2-Gene offenbart und beansprucht wurden, nahm man in der Literatur an, dass dies die Yamanaka-Erfindung als naheliegend („obvious“) erscheinen lassen könnte und daher Yamanaka und der Kyoto University in den

¹⁶ „Conditioned media for propagating human pluripotent stem cells“, US-Patent 6,642,048 vom 04.11.2003.

¹⁷ „Isolated mamalian neural stem cells, methods of making them“, US-Patent 6,638,763 vom 28.10.2003, in dem die Priorität vom 07.01.1997 beansprucht wurde.

¹⁸ „Engraftable human neural stem cells“, US-Patent 6,680,198 vom 20.01.2004, in dem die Priorität vom 14.08.1998 beansprucht wurde.

¹⁹ Einzelheiten bei Simon et al., 2010.

USA kein Patent wird erteilt werden können.²⁰ Dennoch hat das US PTO Yamanaka beziehungsweise der Kyoto University am 15. November 2011 das US-Patent 8,058,065 mit im Wesentlichen demselben Patentanspruch erteilt wie zuvor das JPO. Auch die späteren Angriffe gegen dieses Patent blieben ohne Erfolg. Das Patent Trial and Appeal Board (PTAB) hat 2015 das Patent aufrechterhalten.²¹

Angesichts der Pionierleistungen der Forscher an japanischen Universitäten überrascht es nicht, dass bereits im Juni 2008 an der Kyoto-Universität die Firma iPS Academia Japan, Inc. mit der Aufgabe gegründet wurde, Patente im Bereich der iPS-Zell-Technologien zu lizenzieren. Seit Januar 2016 ist iPS Academia als offizielle Organisation für Technologietransfer nach dem „Law for Promoting University-Industry Technology Transfer“ anerkannt, welches die Zusammenarbeit von Universitäten und Firmen regeln soll.²²

Das iPS-Academia-Patent-Portfolio speist sich nicht nur aus den Unterlizenzen, die ihm an Rechten der Kyoto Universität eingeräumt werden, sondern auch aus Rechten, die ihm andere japanische Universitäten, aber darüber hinaus auch Institutionen wie die neuseeländische Auckland UniServices, Ltd oder etwa die Axiogenesis AG Köln, einräumen. Insgesamt sind in dem Portfolio etwa 450 Patentanmeldungen (etwa 125 Patentfamilien), darunter etwa 200 Anmeldungen, auf die bis September 2016 bereits Patente in Japan, in den USA, Europa und anderen Ländern erteilt wurden.²³ Nach den Lizenzierungsrichtlinien erlaubt die iPS Academia gemeinnützigen („non-for-profit“) Einrichtungen die kostenlose Nutzung ihres geistigen Eigentums zu Forschungs- und Unterrichtszwecken („educational“), vorausgesetzt, dass keinerlei kommerzielle Zwecke involviert sind. Die Richtlinien stellen auch klar, dass diese Erlaubnis keine Lizenzgewährung beinhaltet. Den Nutznießern dieser Erlaubnis ist es auch verboten, ohne vorherige schriftliche Genehmigung von iPS Academia kommerziellen Einrichtungen iPS-Zellen oder deren Abkömmlinge zur Verfügung zu stellen. Was die kommerziellen Einrichtungen angeht, so werden ihnen grundsätzlich nicht ausschließliche Lizenzen zu angemessenen Konditionen erteilt. Seit einer Änderung dieser Richtlinien im Oktober 2015 können kommerziellen Unternehmen ausnahmsweise auch ausschließliche Lizenzen erteilt werden, soweit es sich um sogenannte Non-platform-Technologien handelt.²⁴ iPS Academia Japan hat bisher 96 Lizenzen an japanische, 29 an US-ameri-

20 Siehe ebd.

21 Siehe PTAB, 2015. Dazu sei lediglich noch bemerkt, dass sich aus der Patentdatenbank Justia Patents ergibt, dass der Nobelpreisträger Shinya Yamanaka derzeit in insgesamt 87 US-Patenten als Erfinder oder Miterfinder benannt ist und die große Mehrheit dieser Patente der Kyoto University gehört.

22 Siehe <http://ips-cell.net/e/about/outline.html> [27.02.2017].

23 Siehe http://ips-cell.net/e/patent_top/ [27.02.2017].

24 Siehe <http://ips-cell.net/e/license/policy.html> [27.02.2017].

kanische, 21 an europäische und eine an ein asiatisches Unternehmen vergeben. Unter den Lizenznehmern befinden sich zum Beispiel Ajinomoto und Sumitomo aus Japan und Boehringer Ingelheim, Roche und Sanofi aus Europa. Dabei sind 29 % der Lizenzen für Reagenzien, 22 % für Pharmazeutika, 21 % für Lebensmittel- und Chemieindustrie, 14 % für Forschungsinstrumente, 11 % für Forschungsdienstleistungen und 8 % für andere Aktivitäten erteilt worden.²⁵

10.3 Ökonomische Aspekte

10.3.1 Der Bereich von hES-Zellen

Wenn von ökonomischen Aspekten einer Technologie die Rede ist, denkt man in erster Linie an Umsätze und Gewinne, die man mit deren Hilfe generiert und erwirtschaftet hat oder zu generieren und erwirtschaften hofft. Aus dem Umstand, dass man 20 Jahre nachdem die erste Patentanmeldung von WARF/Thomson beim US PTO für die Grundlagen der embryonalen Stammzelltechnologie eingereicht wurde, immer noch die erste oder zweite Phase der klinischen Versuche mit Produkten dieser Technologie als Erfolg vermeldet, deutet sich hier ein anderes Bild an. Abgesehen von den Einnahmen, die WARF²⁶, aber vermutlich auch einige andere Patentinhaber in diesem Bereich durch Lizenzierung ihrer Patente erzielen konnten, geht es hier bei ökonomischen Aspekten vor allem um Kosten und um die Rolle, die Patente im Zusammenhang mit den notwendigen Ausgaben für die Forschungs- und Entwicklungsarbeit spielen.

Es ist nicht die Aufgabe dieses Beitrages, über den derzeitigen Stand der naturwissenschaftlichen/medizinischen Arbeiten im Bereich der Stammzellforschung zu berichten oder die Probleme spezifisch anzusprechen, welchen diese Technologie im regulativen Bereich, zum Beispiel bei der Zulassung der klinischen Erprobung und so weiter, begegnet. Festzustehen scheint allerdings einerseits, dass es nur einige wenige erprobte Stammzelltherapien gibt, die sich noch dazu alle im Bereich des Gewebeersatzes („tissue replacement“) befinden. Positive Perspektiven werden auch für die Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (Schwartz et al., 2012; Medical Research Council, 2015), des zentralen Nervensystems sowie für die Behandlung kardio-vaskulärer und Lungenerkrankungen gesehen.²⁷ Andererseits steht aber auch fest, dass Forscher und Unternehmen extrem hohe Hürden überwinden müssen, um die Zulassung für die Erprobung von Stammzelltherapien am Menschen zum Beispiel von der

²⁵ Siehe <http://ips-cell.net/e/license/licensees.html> [27.02.2017].

²⁶ Siehe supra I10.2.1 und Fußn. 10.

²⁷ Vgl. Bianco et al., 2013; Sheridan, 2013.

US Food and Drug Administration (FDA) oder von der Europäischen Medizinagentur (European Medicine's Agency, EMA) zu erhalten.²⁸

(i) Der Fall Geron

Am besten lassen sich die ökonomischen Aspekte der Forschung und Entwicklung im Bereich von Stammzellen am Beispiel des bereits öfter erwähnten Biotechnologieunternehmens Geron darstellen, das zweifelsohne im Bereich der Forschung und Entwicklung mit pluripotenten hES-Zellen Pionierarbeit leistete und damit bereits in den 1990er Jahren begann. Nach nicht in Zweifel gezogenen Informationen hat Geron bis etwa Ende 2011 mehrere 100 Millionen US\$ in die embryonale Stammzellforschung investiert. Allein dafür, dass es die Zulassung der FDA für die Überprüfung der Sicherheit des Einsatzes seiner Stammzellen für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen – die sogenannte GRNOPC1 (Geron Oligodendrocyte Progenitor Cells)-Therapie – erhielt,²⁹ musste Geron 45 Millionen US\$ ausgeben.³⁰ Was hinter den ausgegebenen 45 Millionen US\$ für die Zulassung der ersten Phase klinischer Untersuchungen für die Sicherheit der GRNOPC1-Therapie für die Behandlung von Rückenmarksverletzungen steht, wird erst deutlich, wenn man die Komplexität des erforderlichen klinischen Protokolls berücksichtigt: Damit befasst waren mehrere Teams von Chirurgen, behandelnden Klinikern, wissenschaftlichem Personal und Physiotherapeuten, sowohl innerhalb einer Institution als auch von Institutionen verteilt über die gesamten USA. Dabei mussten sich die Chirurgen und die Institutionen einem speziellen Training unterziehen, um sich mit den Zellen, Reagenzien und Geräten für die Verabreichung von Zellen vertraut zu machen.³¹ Die FDA hat zu Beginn von 2009 zwar grünes Licht für die Versuche gegeben, sie aber bald danach wieder gestoppt, weil in Tierversuchen häufiger Zystenbildung beobachtet wurde. Erst im Juni 2010 wurden klinische Untersuchungen endgültig genehmigt und im Oktober 2010 ist der erste Patient in das Untersuchungsprogramm aufgenommen worden.³² Im Oktober 2011 stellte Geron die ersten Ergebnisse von klinischen Untersuchungen mit vier Patienten vor, was die Sicherheit des Therapeutikums GRNOPC1 betraf. Es habe keine chirurgischen Komplikationen gegeben, keine nachtei-

²⁸ Vgl. Giebel, 2005.

²⁹ Allein für die Entwicklung dieser Therapie investierte Geron mehrere 100 Millionen US\$ (siehe Hayden, 2014).

³⁰ Vgl. Regalado, 2011.

³¹ Siehe Scott/Magnus, 2014.

³² Für Einzelheiten dieser Entwicklung siehe das Interview mit Jane Lebkowski (2009), damals Chief Scientific Officer von Geron.

ligen Vorkommnisse im Zusammenhang mit Injektionsverfahren oder GRNOPC1 allgemein. Es wurden nur wenige leichte Nebenwirkungen beobachtet in Bezug auf den Immunsuppressor Tacrolimus; es gab keine Nachweise von Kavitäten von Rückenmark an der Stelle der Verletzung, keine unerwarteten neurologischen Veränderungen und es gab keinen Nachweis einer Immunreaktion auf GRNOPC1.

Angesichts einer solchen Vorgeschichte kam die Entscheidung, die Geron im November 2011 verkündete, nämlich das Stammzellenprojekt nach 13 Jahren und nachdem nur vier Patienten behandelt wurden, aus finanziellen Gründen ganz aufzugeben, wohl doch etwas überraschend. Für die Weiterführung von klinischen Versuchen müsste Geron, so die Erklärung, noch mehrere 10 Millionen US\$ ausgeben.³³ Geron entließ 66 Mitarbeiter und verpflichtete sich, 8 Millionen US\$ für die Abwicklung der begonnenen Rückenmarksverletzungsstudie bereitzuhalten, das heißt die vier Patienten, welche die Transplantation erhielten, periodisch noch 15 Jahre zu begutachten und darüber der FDA und der interessierten Community von Mediziner*innen zu berichten.³⁴ Im Januar 2013 erwarb das Blutplasmaunternehmen BioTime mit Hauptsitz in Alameda (Kalifornien) durch einen Aktientausch Geron's Stammzellvermögenswerte, einschließlich mehr als 400 Patente und die Ergebnisse der Phase I klinischer Versuche der Rückenmarksverletzungstherapie. BioTime brachte 10 Millionen US\$ auf und gründete die Tochtergesellschaft Asterias für den Bereich der hES-Zellen. Die Leitung von Asterias wurde einer Reihe von früheren leitenden Geron-Angestellten übertragen.³⁵ Asterias, das im Mai 2014 für die Fortführung der klinischen Versuche mit GRNOPC1 vom California Institute for Regenerative Medicine (CIRM), einer staatlichen Agentur zur Förderung der Stammzellforschung, 14,3 Millionen US\$ erhielt,³⁶ berichtete im September 2016 über Fortschritte bei der Behandlung von Rückenmarksverletzungen mit ASTOPC1 (dem früheren GRNOPC1). Die fünf Patienten mit Rückenmarksverletzungen, welchen Zellen des Nervensystems injiziert wurden, hätten einige Fortschritte des Bewegungsapparats und der Gefühlsempfindlichkeit („some gains of movement and sensation“) gezeigt. Nach Jane Lebkowski, Chief Scientific Officer, jetzt bei Asterias, glaubt Asterias, dass durch die Injizierung von unterstützenden Stammzellen in die Wirbelsäule („spinal column“) Schäden begrenzt oder die Schädigung des Nervs reversiert („reverse“) werden

³³ Vgl. Regalado, 2011.

³⁴ Vgl. Scott/Magnus, 2014.

³⁵ Näheres ebd. Siehe auch Akst, 2013. Nach diesem Bericht erhielt Geron 6,5 Millionen Asterias Aktien. Aus der von Geron im Januar 2017 veröffentlichten „Corporate Presentation“ geht hervor, dass sich das Unternehmen vollständig auf Onkologie konzentriert und in diesem Bereich mit Janssen Biotech, Inc. kooperiert. Stammzellforschung ist lediglich in dem historischen Rückblick erwähnt.

³⁶ Siehe Hayden, 2014.

könnte, allerdings nicht durch das direkte Wachstum von neuen Nerven. Auf der Basis von Tierversuchen glaubt Asterias, dass die Zellen das Absterben von Nerven verhindern können. Dr. Keith Tamsey, President Elect der American Spinal Injury Association, bleibt allerdings so lange zurückhaltend, bis Asterias in einer Doppelblindstudie solche Ergebnisse tatsächlich liefern kann.³⁷

(ii) StemCells und ESCell International

Hinzugefügt sei noch, dass unter den Pionieren der Stammzellforschung nicht nur Geron, als das prominenteste Beispiel, Arbeiten in dem Bereich aufgegeben hat. Auch das Unternehmen StemCells aus Newark, Kalifornien, schloss nach 17 Jahren Stammzellforschung seine Tore, obwohl es bereits in Phase I/II der klinischen Untersuchungen mit zwölf Patienten mit Rückenmarksverletzungen stand. Es wird berichtet, dass die Forschungsergebnisse nicht den Erwartungen entsprachen: Die therapeutischen Wirkungen waren geringer als erwartet und nicht von Dauer. Von 2000 bis März 2016 machte das Unternehmen einen operativen Verlust von insgesamt 345,7 Millionen US\$. Dabei handelte es sich um Mittel, die das Unternehmen entweder als Venturecapital, durch die Herausgabe eigener Aktien oder als staatliche Förderung erhielt. StemCells versuchte sich nicht nur mit Therapien für Rückenmarksverletzungen, sondern auch mit altersbedingter Makuladegeneration (Augenerkrankung; AMD), angeborener Pelizaeus Merzbacher Krankheit (Krankheit des Zentralnervensystems; PMD) und Neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (Stoffwechselerkrankung). Die Ergebnisse dieser Arbeiten zeigten jeweils biologische Aktivität, die weitere Forschung wertvoll erscheinen ließen, aber keines davon rechtfertigte eine unternehmerische Entscheidung für weitere Produktentwicklung.³⁸

Schneller, nämlich bereits nach nur sieben Jahren, ging die Geschichte des 2000 in Singapur gegründeten Unternehmens ESCell International (ESI) zu Ende. Mit Mitteln australischer Investoren, der Regierung von Singapur und 24 Millionen US\$, die es selbst beschafft hatte, wollte dieses Unternehmen hES-Zellen in Insulin produzierende Zellen zur Behandlung von Diabetes und in kardio-vaskuläre Zellen zur Vermeidung kongestiver Herzinsuffizienz umwandeln. Beides erwies sich als „wirklich schwierig“ („proved really difficult“), wie es Alan Colman, der CEO von ESI, bei der Aufgabe des Projekts zum Ausdruck brachte. Dabei half es auch nicht, dass ESI im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit auf Forschungsergebnisse von der Monash University, Clayton, Australien, der National University of Singapore, der Hadassah Medical Or-

³⁷ Vgl. Bourzac, 2016.

³⁸ Alle Einzelheiten bei Smalley, 2016.

ganization, Jerusalem, und des Hubrecht Laboratory, Utrecht, die Niederlande, zurückgreifen konnte. Da die Investoren keine vermarktbareren Produkte in absehbarer Zeit voraussehen konnten, musste ESI seine Tätigkeit einstellen.³⁹

(iii) Zukunftsperspektiven

Scott Whittemore, Direktor des Kentucky Spinal Cord Injury Research Center und Direktor des Interdisciplinary Program in Translational Neural Science an der University of Louisville, School of Medicine, ist der Auffassung, dass „no neural stem cell trial by any company to date has been justified by the preclinical data“.⁴⁰ Whittemore bemängelt insbesondere, dass die Ergebnisse der präklinischen Studien nicht unabhängig in anderen Laboratorien wiederholt wurden.⁴¹

Über die Auswirkungen des Scheiterns von StemCells auf das künftige Schicksal der Forschung und Entwicklung zum Beispiel von Therapien mit pluripotenten hES-Zellen ist man sich uneins. Mehrheitlich werden wohl negative Folgen erwartet. Man merkt an, dass sich Unternehmen oft mit falschen Vorstellungen in diesem Bereich engagieren. Von einigen Biotech-Insidern wird allerdings auch geltend gemacht, dass sich durch die ständige Weiterentwicklung und Reifung der eingesetzten Technologien auch die Erfolgchancen erhöht hätten und das Investitionsrisiko geringer geworden sei. So formuliert Melissa Carpenter, eine Geron-Pionierin und vielfache Erfinderin:⁴²

³⁹ Mehr bei Normile, 2007. Angesichts des Schicksals von ESI erscheint es angebracht, darauf hinzuweisen, dass noch im Dezember 2006 über wohl realistische Aussichten für eine Zelltherapie für Diabetes berichtet wurde (Madsen/Serup, 2006). Mehr als zehn Jahre danach scheinen die damit zusammenhängenden Probleme weiterhin ungelöst zu sein.

⁴⁰ Wiedergegeben nach Smalley, 2016.

⁴¹ Vgl. ebd.

⁴² Melissa K. Carpenter steht hier lediglich als ein Beispiel für die Erfindungs- und Patentierungsaktivitäten von Forschern und Leitern der Forschung von Biotechunternehmen, die im Bereich der Stammzellforschung aktiv waren oder noch sind. Melissa K. Carpenter konnte anhand einer in jeder Hinsicht oberflächlichen Recherche als Erfinderin oder Miterfinderin an folgenden US-Patenten festgestellt werden: US 6,833,269 vom 21.12.2004 für „Making neural cells for human therapy or drug screening from human embryonic stem cells“ (Alleinerfinderin); US 6,458,589 vom 01.10.2002 für „Hepatocyte lineage cells derived from pluripotent stem cells“; US 7,250,294 vom 31.07.2007 für „Screening small molecule drugs using neural cells differentiated from human embryonic stem cells“; US 7,256,042 vom 04.08.2007 für „Process for making hepatocytes from pluripotent stem cells“; US 7,413,904 vom 19.08.2008 für „Human embryonic stem cells having genetic modifications“; US 7,473,555 vom 06.01.2009 für „Protocols for making hepatocytes from embryonic stem cells“ (jeweils Miterfinderin).

„The paradigm is very much different than it was back when StemCells launched or when Geron acquired the early human ES [embryonic stem cell] technology.“⁴³

10.3.2 Der Bereich von hiPS-Zellen

Die Lage im Bereich von hiPS-Zellen unterscheidet sich, was die ökonomischen Aspekte ihres Einsatzes angeht, wesentlich von der im Bereich von hES-Zellen. Zum einen bestehen gegen die Herstellung und Verwendung von hiPS-Zellen keine grundsätzlichen ethischen Bedenken. Zum anderen steht bei deren Verwendung nicht der komplexe, extrem teure und risikobehaftete – erhöhte Gefahr der Tumorbildung – Einsatz in der regenerativen Zelltherapie im Vordergrund, sondern deren Verwendung zur Identifizierung neuer Wirkstoffe bei der Entwicklung von Arzneimitteln, deren Einsatz in der Pharmakologie und Toxikologie und bei der Modellierung humaner Erkrankungen.⁴⁴ Es wurde sehr bald klar, dass für die Forschung in diesem Bereich große Mengen von hiPS-Zellen unterschiedlicher Zelltypen benötigt werden und dieser Bedarf nur mit neuen Reagenzien, Kulturmedien und Bioreaktoren wird befriedigt werden können. (Prescott, 2011: 2323–2324). Dies hatten sowohl eine Reihe von Biotechnologieunternehmen als auch von großen Pharmaunternehmen wie GlaxoSmithKline, Pfizer und Hoffmann-La Roche erkannt, was in zahlreichen Kooperationen endete. Führende Forscher wie Shinya Yamanaka wurden auch als Partner gewonnen.⁴⁵

Drei Unternehmen, die sich im Bereich der Kommerzialisierung von hiPS-Zellen besonders engagiert haben, seien hier kurz vorgestellt. Als erstes das von James Thomson, dem Pionier der Stammzellforschung, 2004 in Madison, Wisconsin, gegründete Cellular Dynamics International (CDI), das sich bis 2010 70 Millionen US\$ und in 2010 weitere 40,6 Millionen US\$ für seine Aktivitäten beschaffen konnte (Prescott, 2011: 2324). CDI ist eine Reihe von Kooperationen mit der Pharmaindustrie eingegangen, darunter auch mit der Schweizer Firma Hoffmann-La Roche, die für CDI unter anderem die aus hiPS-Zellen stammenden Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) getestet und validiert hatte, bevor sie im Dezember 2009 als iCell Kardiomyozyten auf den Markt kamen (ebd.; Webb, 2010). Im Mai 2010 schloss CDI mit iPS Academia Japan, Inc. einen Lizenzvertrag, auf dessen Grundlage ihm eine nicht ausschließliche Lizenz an dem gesamten grundlegenden iPS-Zellen-Patentportfolio von iPS Academia Japan eingeräumt wurde. In der CDI-Presseerklärung vom 7. Mai 2010 hieß es dazu unter anderem: „Cellular Dynamics is the Only Company with Access to the IP Developed by the Two Stem Cell Pioneers,

⁴³ Entnommen aus Smalley, 2016.

⁴⁴ Einzelheiten bei Löser et al., 2011: 455–459.

⁴⁵ Mehr bei Webb, 2009.

Thomson and Yamanaka.⁴⁶ Im Jahre 2015 hielt CDI mehr als 800 Patente in seinem Portfolio.⁴⁷

Bereits im Februar 2003 gründeten die Universität Tokio und die Kyoto Universität in Kanagawa das Unternehmen ReproCELL, das seit 2010 in Yokohama angesiedelt ist. Auch ReproCELL brachte 2009 Kardiomyozyten aus hiPS-Zellen als „ReproCardio“-Produkt auf den Markt. Im Oktober 2010 folgten aus hiPS-Zellen stammende Neurone und im Mai 2012 aus hiPS-Zellen stammende Hepatozyten. 2014 erwarb ReproCELL in den USA die Firmen Stemgent, Inc. (Cambridge, MA) und BioServe (Beltsville, MD) und im Vereinigten Königreich die Unternehmen Reinnervate (Durham) sowie Bioptra, Ltd. (Glasgow).⁴⁸ Damit festigte ReproCELL in mehrfacher Hinsicht strategisch seine Position auf dem Weltmarkt für Reagenzien, die zur Gewinnung von hiPS-Zellen verwendet werden (Stemgent), erwarb eine der weltweit größten Gewebebiobanken (BioServe), erreichte die Führung auf dem 3D-Kulturenmarkt (Reinnervate) und auch bei Serviceleistungen im Bereich des Einsatzes von humanen Gewebe für die Arzneimittelentwicklung (Bioptra) (ReproCELL, 2016).⁴⁹ Hinzu kam noch, dass sich ReproCELL durch den Erwerb von zum Beispiel Stemgent nicht nur den Zugang zum US-Markt sichern konnte, sondern auch zu dessen Kooperationspartnern wie Pfizer, Fate Therapeutics und Miltenyi Biotec (Prescott, 2011: 2324). Nach der Fusion von Bioptra mit Reinnervate gründete die ReproCELL Group am 1. Juli 2016 die ReproCell Europe, Ltd mit Sitz in Glasgow (ReproCELL, 2016).

Als Letztes sei noch das Darmstädter Pharmaunternehmen Merck erwähnt, das 2010 für 7,6 Milliarden US\$ das US-Unternehmen Millipore, eines der Weltmarktführer im Bereich der Stammzellherstellung, der Herstellung der benötigten Reagenzien und auch von Bioreaktoren, erworben hat.⁵⁰

⁴⁶ Siehe https://cellulardynamics.com/assets/ICEL_News_2010_5_7_General_Releases.pdf [27.02.2017].

⁴⁷ Nach Hildreth, 2015.

⁴⁸ Siehe <https://www.reprocell.com/en/company/history> [27.02.2017].

⁴⁹ Siehe auch www.reinnervate.com [27.02.2017].

⁵⁰ Siehe http://www.magazine.emerck/en/innovation/Induced_pluripotent_stem_cells/Simplified.html [26.02.2017]. Für die gesamte Produktpalette von Millipore im Bereich der Stammzellen siehe „Human Stem Cell Research“, <http://www.merckmillipore.com/DE/en/life-science-research/cell-culture-systems/ste> [25.02.2017]. Auf dem europäischen Markt bietet Millipore pluripotente hES-Zell-Linien MEL1 und MEL2 für die Forschung mit pluripotenten hES-Zellen an. Der Australian National Health and Medical Research Council hat diese Zelllinien als Quelle für Derivation von hES-Zellen genehmigt (Lizenz Nr. 309709). Siehe http://www.merckmillipore.com/DE/en/life-science-research/cell-culture-systems/ste-cell-research/human-cell-systems/R8qb.qB.trgAAAE_VM13.Moa.nav?bd=1 [27.02.2017].

Der Markt für hiPS-Zell-Produkte wächst weltweit jährlich um etwa 14,7 %, wobei 22 % aller Stammzellforscher hiPS-Zellen in eigenen Forschungsprojekten verwenden.⁵¹ Der globale Markt für Stammzellprodukte (adulte Stammzellen, hES-Zellen, hiPS-Zellen und natürliche Rosella Zellen) zusammen mit den dafür eingesetzten Technologien betrug im Jahr 2013 37,88 Milliarden US\$ und man erwartet ein jährliches Wachstum bis 2020 von mehr als 20 %.⁵²

10.3.3 Zur Rolle von Patenten in der Entwicklung der embryonalen Stammzellforschung

Gegenwärtig weist die Datenbank „StemCellPatents.com“ 1.436 US-Stammzellpatente auf.⁵³ Ohne eine detaillierte Recherche lässt sich nicht beurteilen, wie viele davon sich auf hES-Zellen und diese betreffende Verfahren und wie viele auf hiPS-Zellen beziehen. Die Annahme, dass sich die Mehrheit jedenfalls auf menschliche Stammzellen bezieht, erscheint allerdings nicht zu gewagt. Wenn rückschauend die Frage gestellt wird, welche Rolle Patente bisher in der embryonalen Stammzellforschung hatten, so ist zunächst festzustellen, dass die grundlegenden WARF/Thomson-Patente anfangs zwar für einige öffentliche Kritik sorgten, dass aber die WARF-Lizensierungspraxis – zumal, was die Forschung im universitären Bereich und im Bereich der öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen angeht, – die Entwicklung der Stammzellforschung und auch deren Verbreitung nicht behindert hat. Aus der Ferne betrachtet könnte man sogar sagen, dass WARF durch die preisgünstige Versorgung von Forschern mit ihren Stammzelllinien (500 US\$)⁵⁴ überhaupt erst die Stammzellforschung in einem solchen Umfang möglich machte. Dass dafür Lizenzverträge geschlossen werden mussten, die zu Lizenzzahlungen im Falle kommerzieller Verwertung verpflichteten, spielte in der Praxis mangels solcher Verwertung ja leider keine, jedenfalls aber keine wichtige Rolle. Kommerzielle Biotechnologieunternehmen, die an Lizenzen interessiert waren oder solche genommen haben, sind zwar größeren finanziellen Belastungen ausgesetzt gewesen, jedoch konnte nicht festgestellt werden, dass ihre Arbeit durch Patente Dritter wesentlich behindert oder gar verunmöglicht worden wäre. Inwiefern ihre Entwicklungsarbeiten durch die bevorzugte Stellung von Geron auf Dauer eingeschränkt wur-

51 Bericht von Hildreth, 2015.

52 Stem Cell Market Analysis, 2015. Eine Übersicht über Unternehmen, die sich mit Kommerzialisierung von hiPS-Zellen beschäftigen, ist bei Smith, 2010: 594, Tabelle 1, zu finden.

53 Siehe <http://www.stemcellpatents.com/patents.php>, [13.02.2017].

54 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 6.

den,⁵⁵ ist nicht überliefert. Allerdings darf in diesem Zusammenhang nicht außer Acht gelassen werden, dass Geron ganz maßgeblich die Stammzellforschung an der Wisconsin University finanziert hatte,⁵⁶ die zu den Erfindungen führten, für die WARF-Patente erteilt wurden.

Was die spätere Entwicklung der Stammzellforschung angeht, so sind ihre Ergebnisse kontinuierlich sowohl von Forschern an den Universitäten und öffentlich finanzierten Forschungseinrichtungen als auch von Forschern in privaten Biotechnologieunternehmen zum Patent angemeldet und in den USA mehrheitlich wohl auch tatsächlich patentiert worden. Der Literatur ist nicht zu entnehmen, dass dies in den USA zu nachhaltigen kontroversen Diskussionen geführt hätte, weder hinsichtlich der Patentierbarkeit solcher Erfindungen selbst noch hinsichtlich eventuell negativer Auswirkungen solcher Patente auf die Entwicklung der Forschung. Die beachtliche Zahl von Patenten, die Forschern aus Biotechnologieunternehmen, wie zum Beispiel der bereits genannten Melissa Carpenter von Geron und ihren Kollegen, erteilt wurden, zeugt ebenso wie die oben wiedergegebene Erklärung von Melissa Carpenter⁵⁷ von über Jahre hinweg andauernden, ja verbissenen Anstrengungen, endlich die so lange ersehnten Therapien Wirklichkeit werden zu lassen. Es ist sicher richtig, dass Forschern von Universitäten und anderen nichtindustriellen Forschungseinrichtungen (sog. „academics“), die die Biologie von Stammzellen und die regenerative Medizin gut verstehen, eine zentrale Rolle während der frühen Stadien von klinischen Untersuchungen zukommt, aber die enormen Kosten und die Unwägbarkeiten, die zum Beispiel allein damit verbunden sind, die neurale Stammzelltherapie für Rückenmarksverletzungen durch die klinischen Untersuchungen erproben zu dürfen und die Zulassung für solche Therapien zu erreichen, gehören zu den größten Herausforderungen der Biotechnologie. Dies deshalb, weil nach Stephen Huhn, dem StemCell Chief Medical Officer and Vice President of Clinical Research, „neural cell transplantation [...] a provocative intervention“ darstellt und weil solche Therapien in jeder Hinsicht unerprobt sind und es keine erprobten Therapien gibt, die als Bezugspunkt („benchmark“) dienen könnten.⁵⁸ Unter den geschilderten Umständen kann man – selbst auf die Gefahr hin, in den Verdacht zu geraten, Patenten das Wort zu reden, – Patente als eine wichtige Stütze für die trotz aller Rückschläge fortdauernden Anstrengungen auch der Biotechnologieunternehmen, endlich einen Durchbruch mit Stammzelltherapien zu erzielen, ansehen.

55 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 8.

56 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 7.

57 Siehe supra, Begleittext zu Fußn. 43 und Fußn. 42.

58 Entnommen aus Smalley, 2016.

Auch im Bereich der hiPS-Zellen spielten von deren Anfängen an Patente eine bedeutende Rolle. Allein die Tatsache, dass Nobelpreisträger Shinya Yamanaka auf 87 US-Patenten als Erfinder oder Miterfinder benannt ist,⁵⁹ spricht Bände. Sie stellen wohl eine wichtige Stütze dar für die innovative Verwendung der hiPS-Zell-Technologie zum Beispiel durch das japanische Unternehmen ReproCELL, die bereits zu marktfähigen Produkten führte.⁶⁰ Nichts anderes dürfte für James Thomson und die Patente gelten, die sich im Portfolio des von ihm gegründeten Unternehmens CDI befinden, das ebenfalls von hiPS-Zellen stammende Produkte auf dem Markt hat.⁶¹ Von einer Behinderung der Forschung durch hiPS-Zellen und die mit ihnen zusammenhängenden Verfahren ist bisher nicht berichtet worden.

Es wäre naiv und illusorisch anzunehmen, dass ein Privatunternehmen das extrem hohe finanzielle Risiko, das sich allein für den Erhalt der Erlaubnis für die komplexe Durchführung von klinischen Versuchen auf mehrere 10 Millionen US\$ beläuft – von den in der Regel noch wesentlich höheren Kosten der Durchführung der eigentlichen klinischen Versuche, die nur im Erfolgsfall zu der benötigten Zulassung der Therapie führen, gar nicht zu reden,– ohne angemessene rechtliche Absicherung auf sich nehmen könnte. Folglich kann sich ein Biotechnologieunternehmen, gleich ob groß oder klein, nur dann in diesem Bereich engagieren, wenn im Erfolgsfall die Resultate seiner Anstrengungen einen adäquaten Schutz erwarten dürfen. Dies setzt aber auch voraus, dass selbst dann, wenn die Grundlagen für die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten der privaten Biotechnologieunternehmen aus dem Bereich der öffentlich finanzierten Forschung stammen, auch diese entsprechend geschützt sind.⁶² Obwohl sehr zu hoffen ist, dass die Stammzellforschung letztlich doch noch den erhofften und dringend benötigten Durchbruch erzielt, sei hier abschließend noch angemerkt, dass die beachtlichen Investitionen aus öffentlichen und privaten Mitteln in die Stammzellforschung, die bisher in vielen Patenten und wissenschaftlichen Publikationen die Fachwelt erreicht haben – gleich, ob sie durch die Aussicht auf Patentierung und praktische Verwertung oder durch wissenschaftliche Neugier allein zustande kamen –, nicht nur den Fundus des Wissens außerordentlich bereichert, sondern auch die Technologie weiterentwickelt haben, die in Zukunft sicherlich nicht nur im Bereich der Stammzellforschung, sondern auch in anderen Bereichen der regenerativen Medizin und darüber hinaus zum Einsatz kommen wird.

⁵⁹ Siehe *supra*, Fußn. 21.

⁶⁰ Siehe *supra*, Begleittext zu Fußn. 48.

⁶¹ Siehe *supra*, Begleittext zu Fußn. 46 und 47.

⁶² Das beweist auch die erfolgreiche Verwertung von patentierten Erfindungen, welche die Forscher der NIH generieren (dazu Chatterjee/Rohrbaugh, 2014; Straus, 2017b).

10.4 Patentierung in Europa

10.4.1 Die EU-Biotechnologierichtlinie

Obwohl das Europäische Patentübereinkommen (EPÜ), das mit seinem Artikel 53a) von der Patentierung Erfindungen ausschließt, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde,⁶³ eine Generalklausel enthält, welche das notwendige Einfallstor für übergeordnete sozialetische Erwägungen in das im Übrigen wertneutrale, ganz auf technologische Würdigung von Erfindungen zugeschnittene Patentsystem sichert (Beier/Straus, 1986), hat das den europäischen Gesetzgeber nicht davon überzeugen können, dass dies genügen würde, alle ethisch bedenklichen biotechnologischen Erfindungen vom Patentschutz fernzuhalten. Nach 10-jährigen Verhandlungen zwischen dem Rat, der Kommission und dem Parlament wurde am 6. Juli 1998, das heißt ziemlich genau vier Monate vor der Veröffentlichung Thomsons im Science Magazine,⁶⁴ die Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen (RL) verabschiedet.⁶⁵ Während Art. 6 Abs. 1 RL eine Art. 53a) EPÜ entsprechende Generalklausel enthält, wonach „Erfindungen, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde, von der Patentierung ausgenommen sind“, spezifiziert Abs. 2c) dahin, dass im Sinne des Abs. 1 nicht patentierbar ist, unter anderem „die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken“. Allerdings stellt Erwägungsgrund (Ewg.) 42 RL, dessen Satz 1 mit Art. 6 Abs. 2c) übereinstimmt, in Satz 2 klar, dass dieser Ausschluss „auf keinen Fall für Erfindungen, die therapeutische oder diagnostische Zwecke verfolgen und auf den menschlichen Embryo zu dessen Nutzen angewandt werden“, gilt. Die RL bestimmt darüber hinaus in Art. 5 Abs. 1, dass „der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung sowie die bloße Entdeckung eines seiner Bestandteile [...] keine patentierbaren Erfindungen darstellen“. Dabei macht Abs. 2 von Art. 5 der RL aber klar:

„Ein isolierter Bestandteil des menschlichen Körpers oder ein auf andere Weise durch ein technisches Verfahren gewonnener Bestandteil [...] kann eine patentierbare Erfindung sein, selbst wenn der Aufbau dieses Bestandteils mit dem Aufbau eines natürlichen Bestandteils identisch ist.“

⁶³ In der Fassung der Revisionsakte von 2000. Ursprünglich hat Art. 53a) EPÜ Erfindungen von der Patentierung ausgeschlossen, deren Verwertung oder Veröffentlichung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoßen würde.

⁶⁴ Siehe supra, 10.1.

⁶⁵ ABl. EG Nr. L213/13-21 (30.07.1998).

In Ewg. 17 RL weist der europäische Gesetzgeber darauf hin, dass mit Arzneimitteln, die aus isolierten Bestandteilen des menschlichen Körpers gewonnen und/oder auf andere Weise hergestellt werden, bereits entscheidende Fortschritte bei der Behandlung von Krankheiten erzielt werden konnten. Diese Arzneimittel seien das Ergebnis technischer Verfahren zur Herstellung von Bestandteilen mit einem ähnlichen Aufbau wie die im menschlichen Körper vorhandenen natürlichen Bestandteile. Es empfehle sich deshalb, mithilfe des Patentsystems die Forschung mit dem Ziel der Gewinnung und Isolierung solcher für die Arzneimittelherstellung wertvoller Bestandteile zu fördern. Im Zusammenhang mit Art. 5 Abs. 2 RL stellt Ewg. 20 RL aber klar, dass sich dann, wenn isolierte Bestandteile des menschlichen Körpers patentiert werden, die Rechte aus dem Patent nicht auf den menschlichen Körper und dessen Bestandteile in seiner natürlichen Umgebung erstrecken können. Darüber hinaus weist Ewg. 21 RL auch noch darauf hin, dass Erfindungen von isolierten oder auf andere Weise erzeugten Bestandteilen des menschlichen Körpers nicht von der Patentierbarkeit ausgeschlossen sind, da sie zum Beispiel das Ergebnis technischer Verfahren zu deren Identifizierung, Reinigung, Bestimmung und Vermehrung außerhalb des menschlichen Körpers sind, zu deren Anwendung nur der Mensch fähig ist. Hinzu kommt noch, dass dann, wenn eine Erfindung biologisches Material menschlichen Ursprungs zum Gegenstand hat oder derartiges Material verwendet, die Person, bei der die Entnahme vorgenommen wurde, bei einer Patentanmeldung die Gelegenheit erhalten haben muss, „gemäß den innerstaatlichen Rechtsvorschriften nach Inkennntnissetzung und freiwillig der Entnahme zuzustimmen“ (Ewg. 26 RL).

In Bezug auf das Verständnis der öffentlichen Ordnung und der guten Sitten klärt Ewg. 39 RL auf, dass sie insbesondere den in den Mitgliedsstaaten anerkannten ethischen und moralischen Grundsätzen entsprechen und Letztere die übliche patentrechtliche Prüfung, unabhängig vom technischen Gebiet der Erfindung, ergänzen. Ewg. 43 RL hebt hervor, dass die Europäische Union auf die Grundrechte achte, wie sie in der Europäischen Konvention zum Schutz der Menschenrechte und Grundfreiheiten von 1950 gewährleistet sind und wie sie sich aus den gemeinsamen Verfassungsüberlieferungen der Mitgliedsstaaten als allgemeine Grundsätze des Gemeinschaftsrechts ergeben. Um auch im Patentrecht Ethik Gehör zu verschaffen, ist mit Art. 7 RL eine Europäische Gruppe für Ethik der Naturwissenschaften und der neuen Technologien der EU-Kommission (EGE) ins Leben gerufen worden, der die Bewertung aller ethischen Aspekte im Zusammenhang mit der Biotechnologie anvertraut worden ist. Ewg. 44 Satz 2 RL stellt dabei allerdings klar, dass die Befassung der Gruppe im Bereich des Patentrechts „nur die Bewertung der Biotechnologie anhand grundlegender ethischer Prinzipien zum Gegenstand haben kann“.

Bevor die praktische Anwendung der RL in dem hier unmittelbar interessierenden Zusammenhang kurz vorgestellt wird, soll noch auf zwei wichtige Grundsätze hingewiesen werden, deren Geltung auch die RL ausdrücklich hervorhebt. Zum einen ruft Ewg. 14 RL etwas in Erinnerung, was in der öffentlichen Diskussion der Patentierungsproblematik oft außer Acht gelassen wird, nämlich:

„Ein Patent berechtigt seinen Inhaber nicht, die Erfindung anzuwenden, sondern verleiht ihm lediglich das Recht, Dritten deren Verwertung zu industriellen und gewerblichen Zwecken zu untersagen. Infolgedessen kann das Patentrecht die nationalen, europäischen oder internationalen Rechtsvorschriften zur Festlegung von Beschränkungen oder Verboten oder zur Kontrolle der Forschung und der Anwendung oder Vermarktung ihrer Ergebnisse weder ersetzen noch überflüssig machen, insbesondere was die Erfordernisse der Volksgesundheit, der Sicherheit, des Umweltschutzes, des Tierschutzes, der Erhaltung der genetischen Vielfalt und die Beachtung bestimmter ethischer Normen betrifft.“

Zum anderen bringen Art. 1 Abs. 2 und Ewg. 36 RL zum Ausdruck, dass die Verpflichtungen aus den internationalen Übereinkommen über handelsbezogene Aspekte der Rechte des geistigen Eigentums von 1994 (TRIPS) durch die RL nicht berührt werden. Ewg. 36 RL gibt den Wortlaut des Art. 27 Abs. 2 TRIPS wieder, der den Mitgliedern der Welthandelsorganisation (WTO) die Möglichkeit einräumt, Erfindungen von der Patentierung auszuschließen,

„wenn die Verhinderung der gewerblichen Verwertung in ihrem Hoheitsgebiet zum Schutz der öffentlichen Ordnung oder der guten Sitten einschließlich des Schutzes des Lebens und der Gesundheit von Menschen, Tieren oder Pflanzen oder zur Vermeidung einer ernsten Schädigung der Umwelt notwendig ist, vorausgesetzt, dass ein solcher Ausschluss nicht nur deshalb vorgenommen wird, weil die Verwertung durch innerstaatliches Recht verboten ist.“

Der Zweck dieser Vorschrift ist es, zu verhindern, dass Erfindungen unter Berufung auf die öffentliche Ordnung oder guten Sitten in einem WTO-Mitgliedsstaat von der Patentierung ausgeschlossen würden, gleichzeitig aber ihre Kommerzialisierung erlaubt wäre (Correa, 2007). Darüber hinaus macht die Formulierung „zum Schutz der öffentlichen Ordnung oder der guten Sitten [...] notwendig ist“ in Art. 27 Abs. 2 TRIPS deutlich, dass zwischen dem Ausschluss von der Patentierbarkeit und der bezweckten Wirkung, nämlich dem Schutz der öffentlichen Ordnung oder der guten Sitten, ein Kausalzusammenhang bestehen muss (De Carvalho, 2010).

Schließlich ist hier noch klarzustellen, dass zwar das EPÜ kein Rechtsakt der EU ist und das EPA keine Institution der EU, dass aber der Verwaltungsrat der Europäischen Patentorganisation mit Beschluss vom 16. Juni 1999 die Ausführungsordnung zum EPÜ

(AO EPÜ) um ein neues Kapitel „Biotechnologische Erfindungen“ (Regeln 26–34, ursprünglich Regeln 23–31) ergänzt hat (Amtsblatt EPA 1999, 437). Darin übernahm die AO EPÜ wörtlich die Bestimmungen der RL, die sich auf die Patentierbarkeit beziehen. Die AO EPÜ bestimmt dabei ausdrücklich, dass für ihre Anwendung und Auslegung die Bestimmungen der RL einschließlich der Erwägungsgründe ergänzend heranzuziehen sind. Die neuen Bestimmungen der AO EPÜ traten am 1. September 1999 in Kraft. In den Mitgliedsstaaten der EU ist die RL nur zögerlich und teilweise erst umgesetzt worden, nachdem die EU-Kommission gegen sie beim Europäischen Gerichtshof (EuGH) geklagt hatte.⁶⁶

10.4.2 Auslegung und Anwendung der RL und des EPÜ in der Praxis

(i) Das „Niederlande“-Urteil des GHEU

Der EuGH, jetzt Gerichtshof der Europäischen Union (GHEU), hat sich erstmals aufgrund einer Klage der Niederlande, in der die Nichtachtung der Menschenwürde durch einige Bestimmungen der RL geltend gemacht wurde, mit der Auslegung der RL befasst.⁶⁷ Soweit im Kontext dieses Beitrages unmittelbar von Interesse, sah der GHEU die Achtung der Menschenwürde grundsätzlich durch Art. 5 Abs. 1 RL, wonach, wie bereits dargelegt, der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung keine patentierbare Erfindung darstellen kann, gewährleistet. Das Gericht stellte auch klar, dass zwar Erfindungen, die einen natürlichen Bestandteil des menschlichen Körpers mit einem technischen Verfahren verknüpfen, durch das dieser im Hinblick auf eine gewerbliche Anwendung isoliert oder reproduziert werden kann, patentiert werden können, dass aber ein Bestandteil des menschlichen Körpers in seiner natürlichen Umgebung nicht Gegenstand einer Aneignung sein könne.⁶⁸ Zusätzliche Sicherheit für die Achtung der Menschenwürde stellt nach GHEU Art. 6 RL dar, wonach unter anderem die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken als Verstoß gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten gilt.⁶⁹ Nach GHEU fasst die RL das Patentrecht in Bezug auf lebende

⁶⁶ Mehr bei Straus, 2004: 3–6.

⁶⁷ Urteil vom 09.10.2010, Rechtssache C-377/98, GRUR Int., 2001: 1043, Biotechnologie-Richtlinie mit Anmerkung von Spranger.

⁶⁸ Rdn. 72 und 73 der Entscheidungsgründe unter Bezugnahme auf Ewg. 20 und 21 (GRUR Int., 2001: 1047).

⁶⁹ Ebd., Rdn. 76.

Materie menschlichen Ursprungs so streng, dass der menschliche Körper tatsächlich unverfügbar und unveräußerlich bleibt und damit die Menschenwürde gewahrt wird.⁷⁰

(ii) Die Stellungnahme der EGE

Angesichts der Tatsache, dass Thomsons Artikel im Science Magazine erst vier Monate nach der Verabschiedung der RL erschienen ist, und die Öffentlichkeit, aber auch der europäische Gesetzgeber, erst daraus von der Möglichkeit erfuhr, dass man menschliche embryonale pluripotente Stammzellen in vitro im Zustand der Pluripotenz über längere Zeiträume kultivieren kann, überrascht es nicht, dass man in der RL vergeblich nach dem Begriff „Stammzellen“ sucht. In Ihrer Stellungnahme Nr. 16 vom 7. Mai 2002 „Ethical Aspects of Patenting Inventions Involving Human Embryonic Stem Cells“ bezog erstmals die EGE Position zur Frage der Patentierung von hES-Zellen.⁷¹ Nach Auffassung der EGE erfüllten isolierte, nicht veränderte Stammzellen als Produkt nicht die gesetzlichen Patentierungsvoraussetzungen, insbesondere was die gewerbliche Anwendung angeht. Darüber hinaus stünden sie dem menschlichen Körper, dem Fötus oder dem Embryo so nahe, dass Ihre Patentierung als eine Form der Kommerzialisierung des menschlichen Körpers betrachtet werden könnte. Anders beurteilte die EGE allerdings die Patentierbarkeit von durch In-vitro-Behandlung oder genetische Manipulation veränderten Stammzelllinien, die dadurch Merkmale für spezifische gewerbliche Anwendungen erhielten und daher patentierbar seien. Ebenso bejahte die EGE die Patentierbarkeit von Verfahren im Zusammenhang mit menschlichen Stammzellen, ungeachtet ihrer Quelle (Nr. 2.3). Der Vollständigkeit halber sei noch hinzugefügt, dass ein Mitglied der Gruppe, Prof. Virt (Wien), sich in seiner abweichenden Stellungnahme gegen die Patentierung von Verfahren und Produkten ausgesprochen hat, bei denen Material von zerstörten menschlichen Embryonen verwendet wird. Er machte unter anderem geltend, dass die Patentierbarkeit von hES-Zellen und -Zell-Linien die Forschung mit hES-Zellen vorantrieben und folglich die Forschungspriorität, keine hES-Zellen zu verwenden, unterminieren würde (Nr. 2.4).

(iii) Die WARF-Entscheidung der GBK

Anders als in den USA, wo WARF für Thomsons Pioniererfindung bereits am 1. Dezember 1998 das US-Patent 5,843,780 für „Primate Embryonic Stem Cells“ erteilt bekommen

⁷⁰ Ebd., Rdn. 77.

⁷¹ Abgedruckt auch im Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik, 2002: 397.

hatte,⁷² wiesen im EPA zunächst die Prüfungsabteilung und schließlich auch die Große Beschwerdekammer (GBK) die parallele, dieselbe Priorität beanspruchende WARF-Patentanmeldung zurück. In der Entscheidung vom 25. November 2008 (G2/06; GRUR Int., 2010: 231) ging die GBK davon aus, dass der Begriff „Embryo“, wie er in der RL oder in Regel 28 AO EPÜ verwendet wird, obwohl darin nicht definiert, vor dem Hintergrund, dass die Menschenwürde geschützt und die gewerbliche Verwertung von Embryonen verhindert werden sollte, nicht restriktiv auszulegen sei. Dies würde die Absicht des Gesetzgebers unterminieren. Die GBK wies sowohl auf § 8 des deutschen Embryonenschutzgesetzes von 1990 hin, wonach unter den Begriff „Embryo“ auch befruchtete Eizellen fallen, als auch auf den britischen Human Fertilization and Embryology Act von 1990, wonach auch zweizellige Zygoten und ein Ei während des Befruchtungsprozesses als Embryo definiert werden (Nr. 20 der Entscheidungsgründe). Die GBK ließ den Einwand nicht gelten, dass in der Anmeldung die Verwendung menschlicher Embryonen gar nicht beansprucht sei. Die Regel der AO EPÜ und die RL erwähnten in diesem Zusammenhang die Ansprüche gar nicht, sondern nähmen im Kontext Bezug auf die Erfindung. Daher sei nicht der explizite Wortlaut der Ansprüche, sondern die gesamte technische Lehre der Anmeldung im Hinblick darauf zu betrachten, wie die Erfindung auszuführen ist. Da in der WARF-Anmeldung die einzige Lehre, die wie die Erfindung der Herstellung von hES-Zell-Kulturen auszuführen ist, in der Verwendung (und damit Zerstörung) menschlicher Embryonen bestehe, falle diese Erfindung unter das Verbot nach Regel 28c) AO EPÜ (Nr. 22 der Entscheidungsgründe). Abschließend stellte die GBK noch klar, dass sich die Entscheidung nicht mit der allgemeinen Patentierbarkeit von Erfindungen, die menschliche Stammzellen oder menschliche Stammzellkulturen zum Gegenstand haben, befasse, sondern lediglich Erfindungen für nicht patentierbar erkläre, wenn sie Erzeugnisse zum Gegenstand haben, die nur unter der Verwendung einschließlich der Zerstörung menschlicher Embryonen hergestellt werden können (Nr. 35 der Entscheidungsgründe).⁷³

(iv) Das Brüstle-Urteil des GHEU

Erstmals hatte der GHEU über die Patentierbarkeit von pluripotenten hES-Zellen im Falle Oliver Brüstle ./. Greenpeace e.V. im Jahre 2011 zu befinden (Rechtssache C-34/10).⁷⁴ Oliver Brüstle ist nämlich, zunächst unbemerkt von der Öffentlichkeit, vom Deutschen Patent- und Markenamt (DPMA) am 19. Dezember 1997, das heißt noch vor

⁷² Supra, Begleittext zu Fußn. 2.

⁷³ Kritisch zu dieser Entscheidung z. B. Torremans, 2009; Plomer, 2009; Bostyn, 2009; Straus, 2010.

⁷⁴ GRUR Int., 2011: 1045, Oliver Brüstle ./. Greenpeace e.V.

der Verabschiedung der RL und deren Umsetzung in § 2 Abs. 1 und Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 Patentgesetz (PatG) im Jahre 2005, das Patent DE19756864C1 (Brüstle-Patent) erteilt worden, das „neurale Vorläuferzellen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Therapie von neuronalen Defekten“ betraf. In Bezug auf dieses Patent sollte es genügen, nur darauf hinzuweisen, dass sich Anspruch 1 auf „isolierte, gereinigte Vorläuferzellen mit neuronalen oder glialen Eigenschaften aus embryonalen Stammzellen, enthaltend höchstens etwa 15 % primitive embryonale und nicht-neurale Zellen, erhältlich durch [...] [im Folgenden: näher spezifizierte Verfahrensschritte]“ bezogen hat. Als Ausgangsmaterial zur Herstellung der so definierten Vorläuferzellen verwendete Brüstle hES-Zell-Linien, die im Einklang mit den strengen Bestimmungen des deutschen Stammzellgesetzes aus dem Ausland importiert wurden. Auf der Grundlage einer Nichtigkeitsklage von Greenpeace hat das deutsche Bundespatentgericht (BPatG) das Brüstle-Patent mit Urteil vom 5. Dezember 2006 (3 Ni 42/04)⁷⁵ für teilweise nichtig erklärt. Mit einer Begründung, die später der GBK des EPA in der bereits besprochenen WARF-Entscheidung als Argumentationsmodell diente,⁷⁶ lehnte das BPatG die Ansicht Brüstles ab, das Patentierungsverbot des § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG sei nicht anwendbar, weil der Gegenstand der Patentansprüche lediglich das Vorhandensein von hES-Zellen voraussetze, nicht aber die Verwendung von menschlichen Embryonen selbst betreffe. Für eine auf den Gegenstand der „Verwendung von menschlichen Embryonen“ ohne Berücksichtigung des Gesamtinhalts der Erfindung beschränkte Auslegung gebe weder der Wortlaut noch der Sinn und Zweck von § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG Anlass (Nr. 2.1 der Entscheidungsgründe). Nach BPatG fällt unter dieses Patentierungsverbot eine Erfindung insoweit, als ihr Gegenstand auch eine solche Ausführungsform – konkret neuronale Nervenzellen aus hES-Zellen – betrifft, bei deren Verwertung die Verwendung menschlicher Embryonen zur Gewinnung von embryonalen Stammzellen unabdingbare Voraussetzung ist (Leitsatz Nr. 2). Dass gemäß der Beschreibung für die erfindungsgemäße Herstellung von Vorläuferzellen benötigte hES-Zellen nicht zwingend aus menschlichen Embryonen, sondern vielmehr aus bestehenden hES-Zell-Linien entnommen werden können, spiele dabei keine Rolle. Dederer merkte dazu kritisch an, das BPatG improvisiere mit einer Lehre von den „Früchten des verbotenen Baums“.⁷⁷

Auf die Berufung von Brüstle legte der Bundesgerichtshof (BGH) mit Beschluss vom 17. Dezember 2009 (Xa ZR 58/07)⁷⁸ dem GHEU drei Fragen zur Vorabentscheidung vor:

⁷⁵ GRUR, 2007: 1049, Patentierungsverbot für aus embryonalen Stammzellen gewonnene Zellen mit Anmerkung von Dederer.

⁷⁶ Supra, Begleittext zu Fußn. 73.

⁷⁷ GRUR, 2007: 1049.

⁷⁸ GRUR Int., 2010: 236.

1. Was ist unter dem Begriff „menschliche Embryonen“ in Art. 6 Abs. 2 Buchst. c der Richtlinie 98/44/EG zu verstehen?
 - a) Sind alle Entwicklungsstadien menschlichen Lebens von der Befruchtung der Eizelle an umfasst oder müssen zusätzliche Voraussetzungen wie zum Beispiel das Erreichen eines bestimmten Entwicklungsstadiums erfüllt sein?
 - b) Sind auch folgende Organismen umfasst:
 - (1) unbefruchtete menschliche Eizellen, in die ein Zellkern aus einer ausgereiften menschlichen Zelle transplantiert worden ist;
 - (2) unbefruchtete menschliche Eizellen, die im Wege der Parthenogenese zur Teilung und Weiterentwicklung angeregt worden sind?
 - c) Sind auch Stammzellen umfasst, die aus menschlichen Embryonen im Blastozystenstadium gewonnen worden sind?
2. Was ist unter dem Begriff „Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken“ zu verstehen? Fällt hierunter jede gewerbliche Verwertung im Sinne des Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie, insbesondere auch eine Verwendung zu Zwecken der wissenschaftlichen Forschung?
3. Ist eine technische Lehre auch dann gemäß Art. 6 Abs. 2 Buchst. c der Richtlinie von der Patentierung ausgeschlossen, wenn die Verwendung menschlicher Embryonen nicht zu der mit dem Patent beanspruchten technischen Lehre gehört, aber notwendige Voraussetzung für die Anwendung dieser Lehre ist,
 - a) weil das Patent ein Erzeugnis betrifft, dessen Herstellung die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen erfordert,
 - b) oder weil das Patent ein Verfahren betrifft, für das als Ausgangsmaterial ein solches Erzeugnis benötigt wird?

Zu dem am 18. Oktober 2011 gefällten Urteil des GHEU (Rechtssache C-34/10)⁷⁹ sei vorab angemerkt, dass der GHEU keine Notwendigkeit sah, die Begriffe „öffentliche Ordnung“ oder „gute Sitten“ im europäischen Kontext über das hinaus neu zu interpretieren, was in seiner früheren Rechtsprechung bereits zum Ausdruck gebracht worden war. Dies mit der Begründung, dass nach Art. 6 Abs. 2 RL durch gesetzgeberische Entscheidung die „Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken“ auf alle Fälle gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstoße. Was den in der RL verwendeten Begriff „Embryo“ angeht, so stellte der GHEU einerseits fest, dass er in der RL zwar nicht definiert sei, andererseits aber auch, dass die RL bezüglich seiner Bedeutung nicht auf nationale Rechtsvorschriften verweise. Daher sei

79 GRUR Int., 2011: 1045, Oliver Brüstle ./, Greenpeace e.V. mit Anmerkung von Straus.

dieser Ausdruck für die Anwendung der RL als autonomer Begriff des Unionsrechts anzusehen, der im gesamten Gebiet der Union einheitlich auszulegen sei (Rdn. 26). Ohne eine einheitliche Definition des Begriffs des menschlichen Embryos bestünde nach GHEU die Gefahr, dass die Urheber bestimmter biotechnologischer Erfindungen versucht wären, deren Patentierung in denjenigen Mitgliedsstaaten zu beantragen, die die engste Konzeption des Begriffs des menschlichen Embryos haben und somit in Bezug auf die Möglichkeiten der Patentierung am großzügigsten sind, weil die Patentierung dieser Erfindungen in den anderen Mitgliedsstaaten ausgeschlossen wäre. Eine solche Situation würde das mit der Richtlinie bezweckte reibungslose Funktionieren des Binnenmarkts beeinträchtigen (Rdn. 28).

Was die Bedeutung des Begriffs „menschlicher Embryo“ angeht, so hat es der GHEU zwar nicht verkannt, dass es sich dabei um ein Thema handelt, das in vielen Mitgliedsstaaten gesellschaftspolitisch sehr sensibel und von deren unterschiedlichen Traditionen und Werthaltungen geprägt sei, stellte allerdings auch klar, dass dem Gerichtshof nicht aufgegeben sei, auf ethische und medizinische Fragen einzugehen, sondern die einschlägigen Vorschriften der RL juristisch auszulegen (Rdn. 30). Art. 5 Abs. 1 und Ewg. 38 RL entnahm der GHEU, dass der Uniongesetzgeber mit der RL jede Möglichkeit der Patentierung ausschließen wollte, sobald die der Menschenwürde geschuldete Achtung dadurch beeinträchtigt werden könnte, und folgerte daraus, dass deshalb der Begriff „menschlicher Embryo“ des Art. 6 Abs. 2 c) weit auszulegen sei. „Insofern sei jede menschliche Eizelle vom Stadium ihrer Befruchtung an als „menschlicher Embryo“ im Sinne und für die Anwendung von Art. 6 Abs. 2 c) RL anzusehen, da die Befruchtung geeignet ist, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“ (Rdn. 35). Der GHEU erklärte darüber hinaus auch, die unbefruchtete menschliche Eizelle, in die ein Zellkern aus einer ausgereiften menschlichen Zelle transplantiert worden ist oder die durch Parthenogenese zur Teilung und Weiterentwicklung angeregt worden ist, zum „menschlichen Embryo“, denn auch sie würden den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang setzen (Rdn. 36). Der GHEU beantwortete hingegen die Frage nicht, ob der so ausgelegte Begriff „menschlicher Embryo“ auch Stammzellen umfasst, die aus menschlichen Embryonen im Blastozystenstadium gewonnen worden sind. Es sei die Sache des nationalen Gerichts, im Licht der technischen Entwicklung festzustellen, ob solche Stammzellen geeignet sind, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen (Rdn. 37).

Hauptsächlich unter Hinweis auf Ewg. 42 RL, der lediglich „Erfindungen, die therapeutische oder diagnostische Zwecke verfolgen und auf den menschlichen Embryo zu dessen Nutzen angewandt werden“, von dem Patentierungsausschluss des Art. 6 Abs. 2 c) RL ausnimmt, stellte der GHEU fest, dass sich dieses Patentierungsverbot auch auf die

Verwendung zu wissenschaftlichen Zwecken bezieht. Die Verwendung menschlicher Embryonen zur wissenschaftlichen Forschung, die Gegenstand einer Patentanmeldung ist, könne nicht von einer industriellen oder kommerziellen Verwertung getrennt werden und dadurch dem Ausschluss von der Patentierung entgehen (Rdn. 44).

Für die Beantwortung der dritten Frage des BGH ging der GHEU von der ihm vorliegenden Information im konkreten Fall aus, wonach die Entnahme einer Stammzelle aus einem menschlichen Embryo im Blastozystenstadium die Zerstörung dieses Embryos zur Folge hatte. Wie vor ihm bereits das BPatG und im Falle der WARF-Patentanmeldung die GBK des EPA, schlussfolgerte daraus auch der GHEU, dass eine Erfindung – selbst wenn die Patentansprüche nicht die Verwendung menschlicher Embryonen betreffen – als von der Patentierung ausgeschlossen anzusehen sei, wenn die Verwertung der Erfindung die Zerstörung menschlicher Embryonen erfordere, da auch in einem solchen Fall eine Verwendung der menschlichen Embryonen im Sinne von Art. 6 Abs. 2 c) RL vorliege. Daran ändere auch nichts, dass die Zerstörung zeitlich weit vor der Verwertung der Erfindung lag, denn die Stammzelllinie, aus der die Stammzellen stammen, konnte nur durch die Zerstörung von menschlichen Embryonen aufgebaut werden (Rdn. 49). Ebenso wenig ließ der GHEU gelten, dass die beanspruchte technische Lehre von dem Patentierungsausschluss des Art. 6 Abs. 2 c) RL deshalb nicht erfasst werde, weil die Verwendung menschlicher Embryonen, die deren vorhergehende Zerstörung voraussetzt, in der Patentbeschreibung nicht erwähnt wird. Dies würde Art. 6 Abs. 2 c) RL die praktische Wirksamkeit nehmen, indem die Patentanmelder ihre Anwendung durch eine geschickte Abfassung des Anspruchs umgehen könnten (Rdn. 50). Zusammenfassend und für die Patentierung von sich auf hES-Zellen und –Zell-Linien beziehenden Erfindungen von entscheidender und weitreichender praktischer Bedeutung, beantwortete der GHEU die dritte Frage des BGH dahin, dass

„eine Erfindung nach Art. 6 Abs. 2 Buchst. c) der Richtlinie von der Patentierung ausgeschlossen ist, wenn die technische Lehre, die Gegenstand des Patentantrags ist, die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordert, in welchem Stadium auch immer die Zerstörung oder die betreffende Verwendung erfolgt, selbst wenn in der Beschreibung der beanspruchten technischen Lehre die Verwendung menschlicher Embryonen nicht erwähnt wird.“ (Rdn. 52).

Die Kombination aus der Erstreckung des in der RL verwendeten Begriffs „menschlicher Embryo“, völlig losgelöst von diesbezüglichen einschlägigen nationalen Regelungen, auf alles, was unter Berücksichtigung vorhandener technischer Möglichkeiten geeignet ist, „den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“, einerseits und der Einbeziehung in den Gegenstand der den Patentschutz gebührenden techni-

schen Lehre – auch das, was sich weder aus dem Wortlaut der Patentansprüche ergibt noch in der Patentanmeldung beschrieben ist, – andererseits, hat zur Folge, dass vom Patentschutz praktisch alle Erfindungen ausgeschlossen sind, die sich auf irgendeine Weise auf hES-Zellen beziehen, deren Ursprung zerstörte „menschliche Embryonen“ im Sinne der Definition des GHEU sind. Mit anderen Worten, sobald eine Erfindung hES-Zellen als Ausgangsmaterial verwendet oder mit ihnen anderweitig arbeitet, die aus Stammzelllinien stammen, welche zum Beispiel bei NIH in den USA oder bei anderen wissenschaftlichen oder kommerziellen Einrichtungen zum Beispiel in Australien, Israel, Schweden oder dem Vereinigten Königreich aufbewahrt werden und im völligen Einklang mit den strengen Vorschriften dieser Länder aus menschlichen hES-Zellen aufgebaut wurden, die mithilfe der wiederum legalen Zerstörung von menschlichen Embryonen generiert wurden, sind sie von der Patentierung in der EU ausgeschlossen. Mit der Folge, dass wenn die Verwertung der Produkte solcher Erfindungen in allen oder einzelnen EU-Mitgliedsstaaten erlaubt ist, sie Dritte dort frei auch kommerziell benutzen dürfen (Straus, Research 2017).

Das Brüstle-Urteil ist sowohl wegen seiner Auslegung des Begriffs „menschlicher Embryo“⁸⁰ als auch wegen seiner Auslegung des beanspruchten Erfindungsgegenstands und deren Folgen für die europäische Wissenschaft und Wirtschaft mannigfaltiger Kritik ausgesetzt worden, auf die hier nicht im Einzelnen eingegangen werden kann. Stellvertretend für alle sei wegen seiner Autorität als Präsident des Supreme Court des Vereinigten Königreichs und seiner prägnanten Ausdrucksweise hier lediglich Lord Neuberger (2014) in diesem Zusammenhang zitiert:

„In *Brüstle v. Greenpeace e.V.* the Grand Chamber of the CJEU, basing itself on the Biotech Directive, decided that a patent not itself for using embryonic stem cells was unlawful and could not be granted because the research which led to the invention involved the destruction of a single embryo upstream. Using such cells was said to be ‚contrary to human dignity‘ even though the destruction was not only lawful but would have happened anyway. At least according to some commentators, the consequence appears to be that patents will not be available in many vital fields of research. This remarkable decision was based on ‚human dignity‘, a concept which was scarcely explained, let alone examined. Although the court denied that it was concerned with moral judgments, it is hard to see what else drove the decision.“

80 Siehe Taupitz, 2012.

(v) Das „International Stem Cell Corporation“- Urteil des GHEU

Ein zweites Mal hat sich der GHEU mit der Auslegung des Begriffs „menschlicher Embryo“ im Sinne von Art. 6 Abs. 2 c) RL zu befassen gehabt, nachdem ihm mit Vorabentscheidungsersuchen vom 17. April 2013 der High Court of Justice (England und Wales), Chancery Division (Patents Court), in einem Rechtsstreit der International Stem Cell Corporation ./ Compptroller General of Patents, Designs and Trademarks die folgende Frage zur Beantwortung vorgelegt hatte:

„Sind unbefruchtete menschliche Eizellen, die im Wege der Parthenogenese zur Teilung und Weiterentwicklung angeregt worden sind und die im Unterschied zu befruchteten Eizellen lediglich pluripotente Zellen enthalten und nicht fähig sind, sich zu einem Menschen zu entwickeln, vom Begriff ‚menschliche Embryonen‘ in Art. 6 Abs. 2 Buchst. c der Richtlinie 98/44 umfasst?“

In seinem Urteil vom 18. Dezember 2014 (Rechtssache C-364/13)⁸¹ bestätigte das Gericht grundsätzlich seine Auslegung des Begriffs „menschlicher Embryo“ in dem Brüstle-Urteil. Unter Berücksichtigung der damals vorgetragenen Tatsachen würden auch unbefruchtete menschliche Eizellen, deren Teilung und Weiterentwicklung durch Parthenogenese angeregt worden ist, unter den Embryobegriff fallen (Rdn. 26, 32). Sodann erklärte das Gericht unter Bezugnahme auf die Ausführungen des Generalanwalts in seinen Schlussanträgen, dass die im Brüstle-Urteil verwendete Formulierung, dass eine unbefruchtete menschliche Eizelle als menschlicher Embryo einzustufen sei, sofern dieser Organismus „geeignet ist, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“, dahingehend zu verstehen sei, dass eine unbefruchtete menschliche Eizelle, um als menschlicher Embryo eingestuft werden zu können, zwingend die inhärente Fähigkeit haben müsse, sich zu einem Menschen zu entwickeln (Rdn. 27, 28). Erfülle eine menschliche Eizelle diese Voraussetzung nicht, genüge es folglich nicht, dass dieser Organismus einen Entwicklungsprozess beginnen könne, um ihn als menschlichen Embryo im Sinne und für die Anwendung der RL betrachten zu können (Rdn. 29). Da das vorlegende Gericht jedoch im Wesentlichen ausgeführt hatte, dass nach den ihm zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnissen eine menschliche Parthenote infolge der zu ihrer Gewinnung verwendeten Technik als solche nicht geeignet sei, den Entwicklungsprozess in Gang zu setzen, der zur Entstehung eines Menschen führt, und diese Einschätzung von allen Beteiligten geteilt wurde, gelangte der GHEU zu dem Ergebnis, dass es die Sache des vorlegenden Gerichts sei, zu prüfen, ob im Lichte der von der internationalen medizinischen Wissenschaft als hinreichend erprobt und anerkannt angesehenen Kenntnisse menschliche Parthenoten, wie sie Gegenstand der

⁸¹ GRUR Int., 2015: 138, International Stem Cell Corporation mit Anmerkung von Böhm/Jung.

Anmeldungen des Ausgangsverfahrens sind, die inhärente Fähigkeit haben, sich zu einem Menschen zu entwickeln. Sollte das vorlegende Gericht feststellen, dass diese Parthenoten keine solche Fähigkeit haben, müsste es daraus den Schluss ziehen, dass sie keine menschlichen Embryonen im Sinne der RL sind (Rdn. 36, 37).

Zweifelsohne hat der GHEU durch die Forderung, dass ein Organismus nicht bereits dann, wenn er „geeignet ist, den Prozess der Entwicklung eines Menschen in Gang zu setzen“, als menschlicher Embryo im Sinne der RL gelten kann, sondern, dass dies erst zutrifft, wenn dieser Organismus „zwingend die inhärente Fähigkeit [hat], sich zu einem Menschen zu entwickeln“, ein positives Signal gesetzt (Böhm/Jung, 2015). Wie relevant die praktischen Konsequenzen für die Patentierung von hES-Zellen und – Zell-Linien sein werden, bleibt abzuwarten. Problematisch erscheint bei diesem an sich positiven Signal des Gerichts, welche Konsequenzen die wohl allgemein zu verstehende Auflage des GHEU haben wird, jeweils zu prüfen, ob im Lichte der von der internationalen medizinischen Wissenschaft als hinreichend erprobt und anerkannt angesehenen Kenntnisse der in Frage stehende „Organismus“ zwingend „die inhärente Fähigkeit besitzt“, sich zu einem Menschen zu entwickeln. Diese Auslegung scheint den RL-Begriff „menschlicher Embryo“ letztlich noch expliziter als bisher zu einem evolutiven, an die Entwicklung der Wissenschaft und Technik gekoppelten Begriff zu machen. Wenn der Gegenstand des so definierten Begriffs „menschlicher Embryo“, das heißt der „Organismus mit der inhärenten Fähigkeit, sich zu einem Menschen zu entwickeln“, im Bereich sowohl der Forschung als auch der kommerziellen Verwertung auf Dauer rechtlichen Regelungen unterfallen würde, für die der zuständige Gesetzgeber andere ethische Bewertungsmaßstäbe – zwar abhängig von der fortschreitenden Entwicklung von Wissenschaft und Technik, aber losgelöst von der Patentierungsproblematik – anwenden würde, als sie der GHEU⁸² für die Auslegung der RL anwendet,⁸³ würde dies noch mehr als bisher die Inkonsistenz des in der EU in diesem Bereich vorherrschenden Rechtssystems zur Folge haben (Straus, 2017a)

In der Praxis dürfte eine wichtige Rolle spielen, wie die Formulierung „inhärente Fähigkeit“, sich zu einem Menschen zu entwickeln, ausgelegt wird. Der BGH hat in seinem, den Brüstle-Fall abschließenden Urteil vom 27. November 2012⁸⁴ unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der von Brüstle eingereichten Patentanmeldung vorhandenen Möglichkeiten, hES-Zellen ohne Zerstörung von Embryonen zu gewinnen, und nachdem Brüstle die Patentansprüche geändert hatte, letztlich dahin entschieden,

⁸² Hier sei nochmals auf Lord Neuberger's (2014) Bemerkung hingewiesen: „Although the court denied that it was concerned with moral judgments, it is hard to see what else drove the decision.“

⁸³ Taupitz, 2012, hat das für die bestehende Rechtslage deutlich gemacht.

⁸⁴ GRUR Int., 2013: 229, Neurale Vorläuferzellen II (dazu Dederer, 2013).

dass zwar die uneingeschränkte Patentierung von Vorläuferzellen, die aus hES-Zellen gewonnen werden, nach § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG ausgeschlossen sei, wenn in der Patentschrift ausgeführt würde, als Ausgangsmaterial kämen Stammzelllinien in Betracht, die aus menschlichen Embryonen gewonnen werden. Sodann stellte der BGH fest, dass die Patentierung in der genannten Konstellation § 2 Abs. 2 Nr. 3 PatG nicht entgegensteht, wenn der Patentanspruch dahin eingeschränkt wird, dass Vorläuferzellen aus hES-Zellen, bei deren Gewinnung Embryonen zerstört worden sind, nicht umfasst sind.⁸⁵ Für die Frage der „Inhärenz“, die sich im Brüstle-Urteil des GHEU so noch nicht stellte, von Bedeutung erscheint die Klarstellung des BGH, wonach menschliche Stammzellen, die ohne Zerstörung von Embryonen gewonnen werden, nicht deshalb als Embryo im Sinne von § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG anzusehen seien, „weil aus ihnen durch Kombination mit anderen Zellen möglicherweise ein entwicklungsfähiger Embryo erzeugt werden kann“.⁸⁶

Für die Patentierungspraxis und damit für einen adäquaten, wegen der enormen Investitionen dringend benötigten wirksamen Schutz, liegt dabei der Kern des Problems allerdings weniger in der Definition des menschlichen Embryos, als vielmehr in der Ausdehnung des Begriffs der Erfindung über die technische Lehre hinaus, für die Patentschutz begehrt wird und die in der Anmeldung beschrieben ist, auf die der „eigentlichen“ Erfindung zeitlich beliebig vorgelagerten Vorgänge. Letztere beurteilt der GHEU autonom, das heißt unabhängig von den rechtlichen Regelungen, die für die Beurteilung deren Rechtmäßigkeit, das heißt auch deren Konformität mit der „öffentlichen Ordnung und den guten Sitten“ sachlich und örtlich zuständig sind. Mit anderen Worten, nicht der sachlich und örtlich zuständige Gesetzgeber, sondern der GHEU, explizit völlig losgelöst von den einschlägigen Regelungen, bestimmt darüber, ob und unter welchen Voraussetzungen der „Baum“, um dessen Früchte es geht, „patentrechtlich relevant verboten war/ist oder nicht“, mit der folgenschweren Konsequenz, dass seine eigentlichen „Früchte“, die hES-Zellen und -Zell-Linien, in vielen EU-Mitgliedsstaaten nicht nur generiert, gelagert, importiert, sondern auch kommerzialisiert werden dürfen, dass aber technischen Lehren, die solche legal erhältlichen „Früchte“ als Ausgangsmaterial verwenden, ohne auf den vom GHEU als „verboten“ betrachteten „Baum“ zurückgreifen zu müssen, Patentschutz versagt bleibt (Straus, 2017a).

⁸⁵ Ebd., Leitsätze a) und b).

⁸⁶ Ebd., Leitsatz c) und Rdn. 38.

(vi) Prüfungsrichtlinien und Praxis des EPA

Der WARF-Entscheidung der GBK des EPA (G2/06) und der spärlichen Rechtsprechung der Technischen Beschwerdekammer (T 2221/10)⁸⁷ folgend, gleichzeitig aber auch unter Hervorhebung, dass die Rechtsprechung des GHEU für das EPA zwar nicht bindend sei, aber als überzeugend angesehen werden kann, legen die Richtlinien für die Prüfung im EPA den Patentierungsausschluss der Regel 28 c) AO EPÜ (= Art. 6 Abs. 2 c) RL) folgendermaßen aus:

„Ein Anspruch auf ein Erzeugnis, das am Anmeldetag *ausschließlich* durch ein Verfahren hergestellt werden konnte, das zwangsläufig mit der Zerstörung der menschlichen Embryonen einhergeht, aus denen das Erzeugnis gewonnen wird, ist sogar dann nach Regel 28 c) von der Patentierbarkeit ausgeschlossen, wenn dieses Verfahren nicht Teil des Anspruch ist (siehe G 2/06). Wann die Zerstörung stattfindet, ist unerheblich.“⁸⁸

Zu berücksichtigen sei die gesamte Lehre der Anmeldung, nicht nur die Anspruchskategorie und der Wortlaut; darüber hinaus auch die einschlägige Offenbarung in der Beschreibung, um festzustellen, ob die Erzeugnisse wie Stammzellkulturen durch die mit der Zerstörung einhergehende Verwendung eines menschlichen Embryos hergestellt werden oder nicht. Zu berücksichtigen sei der Stand der Technik am Anmeldetag.⁸⁹ Im Hinblick auf das BGH-Brüstle-Urteil⁹⁰ sei noch hinzugefügt, dass nach der Rechtsprechung des EPA ein „Disclaimer“, der in einem Patentanspruch klarstellt, dass darin keine hES-Zellen umfasst sind, die aus Zerstörung von menschlichen Embryonen stammen, nur dann erlaubt ist, wenn in der Anmeldung auch eine Methode offenbart wurde, wie man die beanspruchten hES-Zellen ohne eine solche Zerstörung gewinnen konnte. Hinweise auf Methoden, die erst Jahre nach dem Anmeldedatum bekannt geworden sind, reichen nicht aus und können den Patentierungsausschluss nicht vermeiden.⁹¹

⁸⁷ In dieser Entscheidung vom 04.02.2014 handelte es sich um eine Patentanmeldung der Technion Research and Development Foundation, Ltd., in der die beanspruchte Erfindung gänzlich von der Verwendung von hES-Zellen abhing, die entweder von einer erneuten Zerstörung von menschlichen Embryonen oder von der Verwendung von bestehenden hES-Zell-Linien, die aus zerstörten Embryonen stammten, daher ist deren Patentierbarkeit verneint worden (mehr bei Malatchimi et al., 2015).

⁸⁸ Teil G, Kapitel II-18, 5.3, in der Fassung von November 2016 (Hervorhebung im Original).

⁸⁹ Ebd.

⁹⁰ Supra, Begleittext zu Fußn. 84.

⁹¹ Entscheidung T 1441/13 vom 09.09.2014, Asterias, Nr. 14 der Gründe: „considers the disclaimer [...] not to be allowable since the application as filed does not disclose the „remaining subject-matter“ of the invention (a method which includes the culture of hES cells derived, only and exclusively, from non-destructive methods)“.

Allerdings hat das EPA unter Berücksichtigung des Urteils des GHEU im International-Stem-Cell-Corporation-Fall vom Dezember 2014⁹² seine Praxis kürzlich dahingehend geändert, dass mit Wirkung vom 5. Juni 2003 Ansprüche, die sich auf aus Partenenoten gewonnene pluripotente Stammzellen, deren Verwendung oder auf daraus abgeleitete Produkte beziehen, gewährbar, das heißt, von den Patentierungsverboten der Regel 28 (c) AO EPÜ und Art. 53 (a) EPÜ nicht erfasst sind. Dies deshalb, weil ab dem 5. Juni 2003 ein Verfahren zur Verfügung stand, das es ermöglichte, aus aktivierten Oozyten pluripotente Stammzellen zu gewinnen (WO 03046141).⁹³

Nach Informationen, die der Verfasser aus dem EPA erhalten konnte, hat das Amt bis Juni 2016 (neuere Zahlen liegen noch nicht vor) etwa 60 Patente erteilt, die sich auf Verfahren beziehen, welche die Verwendung von hES-Zellen umfassen, davon einige wenige, in denen hES-Zellen als Produkte entweder mit anderen Bestandteilen als Teil einer Zusammensetzung oder als genetisch verändert beansprucht werden.⁹⁴

(vii) Zusammenfassung

Nach der Rechtsprechung des GHEU, der sich das EPA angeschlossen hat, sind Erfindungen von der Patentierung nach Art. 6 Abs. 2 c) RL und Regel 28 (c) AO EPÜ ausgeschlossen, wenn die technische Lehre, die Gegenstand des Patentantrages ist, die vorhergehende Zerstörung menschlicher Embryonen oder deren Verwendung als Ausgangsmaterial erfordert, in welchem Stadium auch immer die Zerstörung oder die betreffende Verwendung erfolgt, selbst wenn in der Beschreibung der beanspruchten technischen Lehre die Verwendung menschlicher Embryonen nicht erwähnt ist (GHEU, Brüstle, Rdn. 52). Dabei wird als menschlicher Embryo jeder Organismus eingestuft, der „zwingend die inhärente Fähigkeit“ besitzt, „sich zu einem Menschen zu entwickeln“; es genügt nicht, dass er in der Lage ist, „einen solchen Prozess in Gang zu setzen“ (GHEU, International Stem Cell Corporation, Rdn. 27, 28).

Hingegen sind dem Patentschutz auch nach der RL und der AO EPÜ Erfindungen zugänglich, die hES-Zellen und -Zell-Linien verwenden oder als Ausgangsmaterial haben, wenn die hES-Zellen am Anmelde-/Prioritätstag auch ohne Zerstörung eines

⁹² Siehe *supra*, Begleittext zu Fußn. 81.

⁹³ Der Verfasser dankt für diese Information Herrn Rainer Osterwalder, Direktor für „Media Relations/Communications“ des EPA.

⁹⁴ In der von Herrn Rainer Osterwalder, EPA, erhaltenen Information heißt es dazu wörtlich: „methods involving the use of human embryonic stem cells with only a few cases claiming embryonic stem cells as products either together with other components as part of the composition or as genetically modified“.

menschlichen Embryos gewonnen werden konnten (BGH, Neurale Vorläuferzellen II; EPA Prüfungsrichtlinien, Teil G – Kapitel II – 18, 5.3; Technische Beschwerdekammer T 1441/13, Asterias). Abgesehen von dem vom EPA festgelegten Stichtag für die aus menschlichen Parthenoten gewonnenen pluripotenten Stammzellen, scheint nicht geklärt zu sein, wann – das heißt bereits in der Anmeldung oder auch später – und wie der Anmelder dokumentieren muss, dass zum Zeitpunkt der Anmeldung tatsächlich eine Methode(n) existierte(n), mit deren Hilfe hES- ohne Zerstörung von Embryonen generiert werden konnten. Aus der wissenschaftlichen Literatur sind zwar solche Methoden seit etwa 2006 bekannt (Straus, 2017a: 108f.), inwieweit sie aber in der Praxis den zahlreichen Erfindungen, die als Ausgangsmaterial hES-Zell-Linien verwenden, die zum Beispiel vom NIH oder anderen Institutionen – sei es aus der EU, Israel oder Australien – stammen und dort legal durch die Zerstörung von „überzähligen“ Embryonen aus In-vitro-Fertilisation gewonnen wurden, zum Patentschutz verhelfen können, bleibt abzuwarten.

Von dem Patentierungsverbot des Art. 6 Abs. 2 c) RL und Regel 28(c) AO EPÜ sind jedenfalls Erfindungen, die hiPS-Zellen und -Zell-Linien verwenden oder als Ausgangsmaterial haben, grundsätzlich nicht erfasst.

10.5 Schlussbemerkung

Während man zu der Frage der Patentierung von Ergebnissen der Stammzellforschung in den USA abschließend nicht mehr anzumerken hat, als dass dort Erfindungen, die pluripotente hES-Zellen und -Zell-Linien sowie die Methoden zu deren Herstellung und Verwendung, zur Patentierung lediglich die üblichen Patentierungsvoraussetzungen erfüllen müssen und Patente in den USA bisher für die Stammzellforschung einen wichtigen Anreiz boten, der nicht wenig dazu beigetragen hat, dass die Forschung und Entwicklung mit enormem finanziellen und intellektuellen Aufwand bereits seit über 15 Jahren vorangetrieben werden – trotz vieler Rückschläge und einer bisher eher bescheidenen Ausbeute –, gibt die Rechtslage in Europa Anlass für einige kritische Bemerkungen.

Zunächst ist auf die Inkonsistenz hinzuweisen, die sich aus der Auslegung der RL durch den GHEU ergibt und zu einer Diskrepanz im Verständnis der Ethik führt, welche einerseits in der Gesetzgebung der EU und der EU-Mitgliedsländer die Forschung mit pluripotenten hES-Zellen regelt, und andererseits der Ethik, die sich auf deren Patentierbarkeit bezieht. Mit Ausnahme von Österreich, Irland und wohl auch Polen erlauben alle übrigen EU-Mitgliedsstaaten unter bestimmten strengen Verfahrensregeln zumindest die Forschung mit hES-Zellen, die aus „überzähligen“ Embryonen aus In-vitro-Fer-

tilisation stammen. Darüber hinaus ist die wirtschaftliche Verwertung von Produkten, die aus hES-Zellen stammen, nach EU-Recht und dem Recht einiger Mitgliedsstaaten erlaubt (Straus, 2010: 920). Dennoch sind Erfindungen, die hES-Zellen und –Zell-Linien aus zerstörten Embryonen als Ausgangsmaterial verwenden, wie ausführlich dargelegt, nicht patentierbar, unabhängig davon, dass menschliche Embryonen nicht Gegenstand der beanspruchten und offenbarten technischen Lehre sind. Für die Praxis bedeutet das zum Beispiel, dass Erfindungen, welche die von Merck Millipore in Europa kommerziell vertriebenen hES-Zell-Linien MEL1 und MEL2 als Ausgangsmaterial verwenden und im Einklang mit den europäischen Forschungsregelungen zustande gekommen sind, in Europa in der Regel zwar nicht patentiert, aber wohl in mehreren Mitgliedsländern der EU kommerziell verwendet werden können. Sowohl die Ethik als auch das rechtliche Rationale, die diesem Ergebnis zugrunde liegen, scheinen gänzlich verfehlt und bar jeder Logik zu sein und auch Art. 27 Abs. 2 TRIPS zu widersprechen.⁹⁵ Wie kann ein System ethisch und rechtlich die Zerstörung von überzähligen menschlichen Embryonen – zugegebenermaßen unter strengen gesetzlichen Voraussetzungen – sowie die Verwendung der daraus gewonnenen hES-Zellen zu Forschungszwecken und sogar die Kommerzialisierung der daraus gewonnenen Erzeugnisse als im Einklang mit der Würde und Unversehrtheit des Menschen ansehen, gleichzeitig aber die Patentierung von hES-Zell-basierten Erfindungen als „Verwendung menschlicher Embryonen für industrielle oder kommerzielle Zwecke“, die die Menschenwürde verletzt, deklarieren? Dies wird noch weniger verständlich, wenn man bedenkt, dass ein Patent einerseits keine Berechtigung zur Verwendung der patentierten Erfindung beinhaltet, sondern lediglich das Recht, anderen die Verwendung der Erfindung zu verbieten, andererseits Anreize für die Innovation und Schutz für die dafür notwendigen Investitionen darstellt und auch die erfolgreichen Forscher und Unternehmen für die erzielten Ergebnisse belohnen soll. Stattdessen wird im Ergebnis die Patentierung als unethisch stigmatisiert und das freie Kopieren legalisiert. Inwieweit in Europa von dieser Möglichkeit des nicht innovativen Wettbewerbs bisher Gebrauch gemacht wurde, ist nicht bekannt. Es ist aber durchaus möglich, dass der fehlende Patentschutz dazu führen wird, dass die Geheimhaltung in diesem Bereich Oberhand gewinnt und der Zugang zu besonders interessanten hES-Zell-Linien erschwert, wenn nicht gar unmöglich gemacht wird. Ob die Möglichkeit, Erfindungen zu patentieren, die mit hES-Zellen und –Zell-Linien arbeiten, die mit Methoden gewonnen wurden, bei deren Anwendung menschliche Embryonen nicht zerstört wurden, oder aus zerstörten Parthenoten stammen, in der Praxis das Problem wird auf Dauer lösen können, bleibt abzuwarten.

95 Siehe Correa, 2007.

Die einzige ethisch konsistente, interessengerechte und rationale Lösung, sich aus der vorherrschenden Anomalie zu befreien, erscheint in der Rückkehr zu den Auslegungsgrundsätzen des GHEU im Falle Niederlande ./ EU Kommission zu liegen, wonach die RL nur die Patenterteilung regelt, ihr Anwendungsbereich sich daher nicht auf Vorgänge vor und nach dieser Erteilung – sei es die Forschung oder die Verwendung der patentierten Erzeugnisse – erstrecke.⁹⁶ Folglich sollte eine Erfindung von den Patentierungsausschlüssen des Art. 6 Abs. 2c) RL und Regel 28 (c) AO EPÜ nur dann erfasst werden, wenn die *beanspruchte* und *offenbarte* technische Lehre die Verwendung von menschlichen Embryonen, wie von GHEU definiert, umfasst. Da in der Auslegung des GHEU pluripotente hES-Zellen nicht unter die Definition „menschlicher Embryo“ der RL fallen, können technische Lehren, die sich auf hES-Zellen beziehen und unabhängig von der Verwendung menschlicher Embryonen ausgeübt werden können, nicht unter die genannten Patentierungsverbote fallen. Um die ethischen Überlegungen, welche die Patentierung zur Zeit in Europa beherrschen, in Einklang mit ethischen Überlegungen zu bringen, welche die Regelungen der Forschung an und mit hES-Zellen und die Kommerzialisierung von pluripotenten hES-Zellen bestimmen, erscheint es notwendig, den Begriff der Erfindung – der technischen Lehre für die der Schutz begehrt wird – auf sein tradiertes, genuines Verständnis zurückzuführen, das heißt alles Geschehen, das der Erfindung vorausgeht und ihr folgt, grundsätzlich der Beurteilung der dafür maßgeblichen rechtlichen Regelung zu überlassen.

10.6 Literatur

- Akst, J. (2013): Geron's Stem Cell Program Sold. In: The Scientist. Bericht vom 02.10.2013. In: The Scientist, Online-Publikation 02.10.2013. Unter: <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleNo/37749/title/Geron-s-Stem-Cell-Program-Sold/> [02.02.2017].
- Beier, F. K./Straus, J. (1986): Gentechnologie und gewerblicher Rechtsschutz. In: FS 25 Jahre Bundespatentgericht. Carl Heymanns Verlag, Köln u. a.: 133–158.
- Bianco, P. et al. (2013): Regulation of Stem Cell Therapies Under Attack in Europe: For Whom the Bell Tolls. In: The EMBO Journal 32(11): 1489–1495.
- Bostyn, S. (2009): Patenting Human Embryonic Stem Cells in Peril: The Decision of the Enlarged Board of Appeal in G 2/06. In: BioScience Law Review 10(1): 13–24.
- Bourzac, K. (2016): After Setbacks, a Pioneering Stem-Cell Technology Is Back in Human Trials. In: MIT Technology Review, Online-Publikation 14.09.2016. Unter <https://www.technologyreview.com/s/602350/after-setbacks-a-pioneering-stem-cell-technology-is-back-in-human-trials/> [02.02.2017].

⁹⁶ Rechtssache C-377/98, GRUR Int., 2001: 1043 (Rdn. 79 auf 1047), Biotechnologierichtlinie mit Anmerkung von Spranger.

- Chatterjee, S. K./Rohrbaugh, M. L. (2014): NIH Inventions Translate Into Drugs and Biologics With High Public Health Impact. In: *Nature Biotechnology* 32(1): 52–58.
- Correa, C. (2007): *Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights*. Oxford University Press, Oxford.
- Dederer, H. G. (2013): Stammzellpatente: causa finita? Zugleich Besprechung von BGH, Urt. v. 27.11.2012 – X ZR 58/07 – Neurale Vorläuferzellen II. In: *GRUR* 115(4): 352–355.
- Diamond, N. J. (2016): Stem Cells & The Trajectory of Section 101 Jurisprudence After *Myriad*. In: *Albany Law Journal of Science & Technology* 26(1): 45–75.
- De Carvalho, N. P. (2010): *The TRIPS Regime of Patent Rights*. 3. Aufl., Wolters Kluwer, Austin, Boston, Chicago, New York, The Netherlands.
- EGE (2002) = The European Group on Ethics in Science and New Technologies: Opinion on the ethical Aspects of Patenting Inventions Involving Human Embryonic Stem Cells. Stellungnahme Nr. 16. Unter: Aspects of Patenting Inventions Involving Human Embryonic Stem Cells [27.02.2017].
- EU-Kommission (2016): Final Report of the Expert Group on the Development and Implications of Patent Law in the Field of Biotechnology and Genetic Engineering (E02973). In: Grow, Online-Publikation 05.12.2013. Unter: <http://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=2973> [27.02.2017].
- Geron (2011): Geron Presents Clinical Updates From GRNOPC1 Spinal Cord Injury Trial. Pressemitteilung vom 20.10.2011. Unter: <http://ir.geron.com/phoenix.zhtml?c=67323&p=irol-newsArticle%26ID=1635760%26highlight> [02.02.2017].
- Giebel, L. B. (2005): Stem Cells – A Hard Sell to Investors. In: *Nature Biotechnology* 23(7): 798–800.
- Grand View Research (2015): Stem Cell Market Analysis by Product (adult stem cells, human embryonic stem cells, pluripotent stem cells, natural rosette cells), Biotechnology (cell acquisition, cell production, cryopreservation, expansion, sub-culture), by application (regenerative medicine, drug discovery and development) and segment forecasts to 2020. Report ID: 978-1-68038-130-6.
- Hayden, E. Ch. (2014): Funding Windfall Rescues Abandoned Stem-Cell Trial – But More Players Have Joined the Quest to Treat Spinal-Cord Injury With Embryonic Cells. In: *Nature* 510(18), Online-Publikation 03.06. 2014. DOI: 10.1038/510018a.
- Hildreth, C. (2015): Business of Commercializing Induced Pluripotent Stem Cells: Key Benchmarks: Market Forces, & Industry Events. In: LinkedIn, Online-Publikation 15.03.2015. Unter: <https://www.linkedin.com/pulse/induced-pluripotent-stem-cells-key-benchmarks-market-forces-hildreth> [21.02.2017].
- Hildreth, C. (2015): Induced Pluripotent Stem Cells: Key Benchmarks. In: Market Forces & Industry Events. In: LinkedIn, Online-Publikation 15.03.2015. Unter: <https://www.linkedin.com/pulse/induced-pluripotent-stem-cells-key-benchmarks-market-forces-hildreth> [21.02.2017].
- Holden, C. (2007): U.S. Patent Office Casts Doubt on Wisconsin Stem Cell Patents. In: *Science* 316(5822): 182.
- Holden, C. (2008): WARF Goes 3 for 3 on Patents. In: *Sciencemag*, Online-Publikation 12.03.2008. Unter: <http://www.sciencemag.org/news/2008/03/warf-goes-3-3-patents> [02.02.2017].

- Kintisch, E. (2006): Groups Challenge Key Stem Cell Patents. In: *Science* 313(5785): 281.
- Kintisch, E. (2008): Wisconsin Wins Latest Patent Bout. In: *Science* 319(5868): 1323.
- Lebkowski, J. S. (2009): Interview: Discussions on the development of human embryonic stem cell-based therapies. In: *Regenerative Medicine* 4(5): 659–661.
- Löser, P. et al. (2011): Humane Pluripotente Stammzellen – Perspektiven ihrer Nutzung und die Forschungssituation in Deutschland. In: *Naturwissenschaftliche Rundschau* 64(9): 453–465.
- Lord Neuberger (2014): Intellectual Property in the UK and Europe. In: *E.I.P.R.* 36(11): 693–699.
- Madsen, O. D./Serup, P. (2006): Towards Cell Therapy for Diabetes – A protocol based on pancreatic development efficiently converts human embryonic stem cells into insulin-producing cells. In: *Nature Biotechnology* 24(12): 1481–1483.
- Mahalatchimy, A. et al. (2015): Exclusion of Patentability of Embryonic Stem Cells in Europe: Another Restriction by the European Patent Office. In: *E.I.P.R.* 37(1): 25–28.
- Medical Research Council (2015): First Patient Treated With Stem Cell Therapy for Wet Age-Related Macular Degeneration. In: Medical Research Council, Online-Publikation 29.09.2015. Unter: <https://www.mrc.ac.uk/news/browse/first-patient-treated-with-stem-cell-therapy-for-wet-age-related-macular-degeneration/> [27.02.2017].
- Normile, D. (2007): Singapore Firm Abandons Plans for Stem Cell Therapies. In: *Science* 317(5836): 305.
- Plomer, A. (2009): Towards Systemic Legal Conflict: Article 6 (2) (c) of the EU Directive on Biotechnological Inventions. In: Plomer, A. et al. (Hrsg.): *Embryonic Stem Cell Patents. European Law and Ethics*. Oxford University Press, Oxford: 173–202.
- Prescott, C. (2011): The Buisiness of Exploiting Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Phil Trans R Soc B* 366: 2323–2328. DOI: 10.1098/rstb.2011.0047.
- PTAB (2015) = Patent Trial and Appeal Board: Challenge of Yamanaka Patent by BioGatekeeper Fails. 16.02.2015. Unter: <https://ipscell.com/tag/yamanaka-patent-challenge/> [20.02.2017].
- PUBPAT (2017) = Public Patent Foundation: WARF Stem Cell Patents. Unter: <http://www.pubpat.org/warfstemcell.htm> [07.02.2017].
- Regalado, A. (2011): Geron Shuts Down Pioneering Stem Cell Program. In: *MIT Technology Review*, Online-Publikation 15.11.2011. Unter: <https://www.technologyreview.com/s/426125/geron-shuts-down-pioneering-stem-cell-program/> [02.02.2017].
- ReproCell (2016): ReproCELL Group Establishes European Headquarters through Merger of Biopta and Reinnervate. Pressemitteilung vom 05.07.2016. Unter: <http://reinnervate.com/reprocell-group-establishes-european-headquarters-through-merger-of-biopta-and-reinnervate/> [27.02.2017].
- Rohrbaugh, M. L. (2006): Intellectual Property of Human pluripotent Stem Cells., In: NIH Stem Cell Information. In: National Institutes of Health, Online-Publikation. Unter: https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter5.htm [02.02.2017].
- Schwartz, St. D. et al. (2012): Embryonic Stem Cell Trials for Macular Degeneration: A Preliminary Report. In: *The Lancet*, Online-Publikation 23.01.2012. DOI: 10.1016/50140-6736(12)60028-2.

- Scott, Ch. Th./Magnus, D. (2014): Wrongful Termination: Lessons from the Geron Clinical Trial. In: *Stem Cells Translational Medicine* 3(12): 1398–1401.
- Servick, K. (2014): U.S. Federal Court Dismisses Challenge to Stem Cell Patents. In: *Sciencemag*, Online-Publikation 10.06.2014. Unter: <http://www.sciencemag.org/news/2014/06/us-federal-court-dismisses-challenge-stem-cell-patent> [07.02.2017].
- Sheridan, C. (2013): Cardiac Stem Cell Therapies Inch Toward Clinical Litmus Test. In: *Nature Biotechnology* 31(1): 5–6.
- Simon, B. M. et al. (2010): Pluripotent Patents Make Primer Time: An Analysis of the Emerging Landscape. In: *Nature Biotechnology* 28(6): 557–559.
- Smalley, E. (2016): Neural Stem Cell Trailblazer StemCells Folds. In: *Nature Biotechnology* 34(7): 677–678.
- Smith, D. (2010): Commercialization Challenges Associated With Induced Pluripotent Stem Cell-Based Products. In: *Regenerative Medicine* 5(4): 593–603.
- Straus, J. (2004): Optionen bei der Umsetzung der Richtlinie EG 98/44 über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen. Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum, Bern.
- Straus, J. (2010): Zur Patentierung humaner embryonaler Stammzellen in Europa – Verwendet die Stammzellforschung menschliche Embryonen für industrielle oder kommerzielle Zwecke? In: *GRUR Int.* 59(11): 911–923.
- Straus, J. (2017a): Research, Exploitation and Patenting in the Area of Human Embryonic Stem Cells in Europe – A Case of Concern Causing Inconsistency. In: *European Review* 25(1): 107–120.
- Straus, J. (2017b): Intellectual Property Rights and Bioeconomy. In: *JiPLP* 12(7): 576–590.
- Takahashi, K. et al. (2007): Induction of Pluripotent Stem Cells From Adult Human Fibroblast by Defined Factors. In: *Cell* 131(5): 861–876.
- Taupitz, J. (2012): Menschenwürde von Embryonen – Europäisch-patentrechtlich betrachtet. Besprechung zu EuGH, Urt. v. 18.10.2011 – C-34/10 – Brüstle/Greenpeace. In: *GRUR* 114(1): 1–5.
- Tessensohn, J. A./Yamamoto Sh. (2009): Accelerated Patent Examination Procedures Spur Japanese University Innovation. In: *Nature Biotechnology* 27(9): 815–819.
- Thomson, J. A. (1998): Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. In: *Science* 282(5391): 1145–1147.
- Torremans, P. (2009): The Construction of the Directive's Moral Exclusions under the EPC. In: Plomer, A. et al. (Hrsg.): *Embryonic Stem Cell Patents. European Law and Ethics*. Oxford University Press, Oxford: 141–171.
- Webb, S. (2009): The Gold Rush for Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Nature Biotechnology* 27(11): 977–979.
- Webb, S. (2010): Burgeoning Stem Cell Product Market Lures Major Suppliers. In: *Nature Biotechnology* 28(6): 535–536.
- Yamanaka, S./Takahashi K. (2006): Induction of Pluripotent Stem Cells From Mouse Embryonic and Fibroblast Cultures by Defined Factors. In: *Cell* 126(4): 663–676.