



Dokument	sic! 2023 S. 310
Autor	Alfred Früh, Dario Haux, Franziska Bächler, Mounia Stocker
Titel	Der Streit um die CRISPR-Cas9-Grundlagenpatente
Seiten	310-315
Publikation	Zeitschrift für Immaterialgüter-, Informations- und Wettbewerbsrecht
Herausgeber	Marc Amstutz, Mathis Berger, Jürg Borer, Anne-Virginie La Spada, Roland Mathys, Peter Georg Picht, Cyrill P. Rigamonti, Florent Thouvenin, Jacques de Werra, Gregor Wild
Frühere Herausgeber	Ivan Cherpillod, Reto M. Hilty, Michel Jaccard, Eugen Marbach, Jürg Müller, Michael Ritscher, Werner Stieger, Rolf H. Weber
ISSN	1422-2019
Verlag	Helbing Lichtenhahn Verlag

sic! 2023 S. 310

Alfred Früh | Dario Haux | Franziska Bächler | Mounia Stocker

Der Streit um die CRISPR-Cas9-Grundlagenpatente

Darstellung und Einordnung patentrechtlicher Verfahren im Bereich der Genom-Editierung

Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna erhielten im Herbst 2020 den Chemienobelpreis für die Entwicklung einer Methode zur Genom-Editierung. Was den patentrechtlichen Schutz ihrer Erfindung betrifft, stehen die Forscherinnen – bzw. deren Universitäten – aber seit Jahren in erbitterten Auseinandersetzungen mit einer Forschungsgruppe des Broad Institute um Feng Zhang. Der vorliegende Beitrag zeichnet die zugrundeliegenden patentrechtlichen Streitigkeiten um die Genschere CRISPR-Cas9 nach und wirft ein Schlaglicht auf den Stand der internationalen Harmonisierung des Patentrechts.

Le prix Nobel de chimie a été décerné à Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna en automne 2020 pour le développement d'une méthode d'édition génomique. Les chercheuses – et leurs universités – se trouvent impliquées depuis des années dans un conflit juridique acharné avec un groupe de recherche du Broad Institute, situé aux alentours de Feng Zhang, concernant la protection de leur invention par le droit des brevets. Le présent article met en évidence les litiges sous-jacents en matière de droit des brevets en lien avec les ciseaux moléculaires CRISPR-Cas9 et précise l'état de l'harmonisation de cette législation au niveau international.

Alfred Früh, Prof. Dr., RA, Professor für Privatrecht mit Schwerpunkt Life Sciences-Recht und Immaterialgüterrecht, Zentrum für Life Sciences-Recht (ZLSR), Universität Basel. **Dario Haux**, Dr., LL.M. (Columbia), ehem. wiss. Geschäftsführer ZLSR, Substitut, Zürich. **Franziska Bächler**, Dr., RAin, wiss. Geschäftsführerin ZLSR, Universität Basel. **Mounia Stocker**, MLaw, Universität Basel.



I. Einleitung

Seit ihrem Aufkommen in den 1970er Jahren haben biotechnologische Methoden nebst ihrer grossen wissenschaftlichen Bedeutung eine erhebliche ökonomische Relevanz, zumal ihre Anwendung zur Entwicklung von Diagnostik- und Therapieprodukten erhebliche Umsätze verspricht.¹ So überrascht es nicht, dass seitdem intensiv darüber diskutiert wird, wie sich die verschiedenen biotechnologischen Methoden² immaterialgüterrechtlich schützen lassen, wobei dem Patentrecht als Schutzrecht für Erfindungen und Innovationstreiber eine zentrale Rolle zukommt.³

In diesem Kontext ist der schon seit mehreren Jahren andauernde Streit zweier Forschungsgruppen um Grundlagenpatente an der CRISPR-Cas9-Technologie von besonderer Bedeutung.⁴ Während auf der einen Seite insbesondere Feng Zhang des (gemeinsam von MIT und Harvard University getragenen) Broad Institute steht, finden sich auf der Gegenseite Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna. Im Streit steht das Recht an den grundlegenden Elementen der CRISPR-Cas9-Technologie. Obschon Charpentier und Doudna für ihre Forschung im Oktober 2020 mit dem Chemienobelpreis ausgezeichnet wurden, konnte sich Zhang in den USA in diesem Streit bislang gegen die Forscherinnen durchsetzen. Die Rechtslage ist allerdings komplex – u.a., weil sich in den unterschiedlichen Jurisdiktionen abweichende Ergebnisse abzeichnen.

sic! 2023 S. 310, 311

II. Stand der Verfahren

Die CRISPR-Methode⁵ gehört zu den sog. Genom-Editierungsverfahren⁶ und ermöglicht gezielte Veränderungen am Erbgut von Lebewesen.⁷ Anders als ältere Genom-Editierungsverfahren ermöglicht die CRISPR-Cas9-Technologie eine Veränderung der DNA, ohne dabei fremde DNA in die Zellen einzubringen. Zudem bringt die Methode im Vergleich zu anderen Genom-Editierungsverfahren zwei weitere Vorzüge mit sich: Zum einen wird das Verfahren in Bezug auf das Erkennen, Schneiden und Modifizieren spezifischer DNA-Abschnitte als zielgenauer beschrieben.⁸ Zum anderen ist die Methode vergleichsweise kostengünstig. Man erhofft sich deshalb einen weitreichenden Einsatz in verschiedenen Bereichen der Landwirtschaft, Grundlagenforschung und Medizin, unter anderem in der Forschung zur präventiven und therapeutischen Behandlung von Krebs.⁹

-
- 1 Bspw. soll sich der Preis für eine Einmaldose der Novartis-Therapie Zogensma zur Behandlung der Erbkrankheit Spinale Muskelatrophie (SMA) auf 2,125 Millionen Dollar belaufen, siehe NZZ vom 24. Mai 2019, www.nzz.ch/wirtschaft/novartis-erhaelt-die-us-zulassung-fuer-ein-millionenteures-medikament-gegen-sma-ld.1484613 (7. November 2022).
 - 2 ALLEA Statement on Patent-Related Aspects of CRISPR-Cas9 Technology, Juni 2016, 4, www.allea.org/wp-content/uploads/2016/08/Statement_CRISPR_web_final-1.pdf (7. November 2022).
 - 3 Zur entsprechend komplexen Patentlandschaft siehe D. Kim/R. M. Hilty/E. Hofmeister/P. R. Slowinski/M. Steinhart, CRISPR/Cas Technology and Innovation: Mapping patent law issues, Max Planck Institute for Innovation and Competition Research Paper No. 22–06, München 2022, www.ssrn.com/abstract=4106075 (7. November 2022).
 - 4 Vgl. zu den Entwicklungen auch J. Cohen, How the battle lines over CRISPR were drawn, Science vom 15. Februar 2017, www.science.org/content/article/how-battle-lines-over-crispr-were-drawn (7. November 2022).
 - 5 CRISPR steht für «Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats» oder auf Deutsch «gehäuft auftretende, regelmäßig unterbrochene, kurze Palindrom-Wiederholungen». Siehe hierzu Max-Planck-Gesellschaft, Palindrome im Erbgut: Aufbau des CRISPR-Abschnitts, www.mpg.de/11032846/crispr-dna-abschnitt (7. November 2022).
 - 6 Weitere verbreitete Anwendungen sind Zinkfinger-Nukleasen (ZNF) und Transcription Activator-Like Effector Nukleasen (TALEN). Weiterführend A. Lang/A. Spök/M. Gruber/D. Harrer/C. Hammer/F. Winkler/L. Kaelin/H. Hönigsmayer/A. Sommer/M. Wuketich/M. Fuchs/E. Griessler, Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung, Zürich 2019, 16; D. Matthews/T. Minssen/A. Nordberg, Balancing Innovation, «Ordre Public» and Morality in Human Germline Editing: A Call for More Nuanced Approaches in Patent Law, European Journal of Health Law 2022, 3.
 - 7 Überblicksartig zum Folgenden Z. Zihlmann, Gegenwärtige und zukünftige Regulierung von Genome Editing in der Pflanzenzüchtung, Sicherheit & Recht 2019, 153 ff.; weiterführend Lang/Spök/Gruber/Harrer/Hammer/Winkler/Kaelin/Hönigsmayer/Sommer/Wuketich/Fuchs/Griessler (Fn. 6), passim.
 - 8 Zu den Gefahren siehe Lang/Spök/Gruber/Harrer/Hammer/Winkler/Kaelin/Hönigsmayer/Sommer/Wuketich/Fuchs/Griessler (Fn. 6), 15 ff. Siehe insbesondere zu den Gefahren sog. On- und Off-Target-Effekte, Dies., 97 ff.
 - 9 Für eine Übersicht zu den Anwendungsgebieten statt vieler Matthews/Minssen/Nordberg (Fn. 6), 2 m.w.N.



Während die mit der CRISPR-Cas9-Technologie einhergehenden Gefahren insbesondere eine verfassungsrechtliche sowie ethisch-moralische Ebene betreffen,¹⁰ widmet sich der vorliegende Beitrag der Frage nach dem Bestehen oder Nichtbestehen grundlegender Technologiepatente und deren Inhaberschaft. Hierbei gilt es zwischen den rechtlichen Entwicklungen in den USA (1.), in Europa (2.) und in Japan (3.) zu unterscheiden, zumal die Patentämter, Beschwerdekammern und Gerichte in den verschiedenen Rechtsräumen zu divergierenden Ergebnissen kommen.

1. USA

a) Patentanmeldung und -erteilung

Der von Charpentier und Doudna in einer online-Publikation am 28. Juni 2012 in der Fachzeitschrift *Science* publizierte Nachweis des Einsatzes der CRISPR-Cas9-Technologie zur DNA-Durchtrennung an spezifischen Stellen,¹¹ stellte eine revolutionäre Erkenntnis in den Biowissenschaften dar.¹² Die neuen Einsichten zur CRISPR-Cas9-Technologie liessen es möglich erscheinen, die DNA beinahe aller Lebewesen gezielt zu verändern. Vor der Veröffentlichung in der *Science*, am 25. Mai 2012, hatten die beiden Forscherinnen zusammen mit anderen Kolleginnen und Kollegen einen provisorischen Patentantrag beim US Patent and Trademark Office (USPTO) eingereicht.¹³ Darin beanspruchten sie bestimmte «Methoden und Verbindungen für RNA-ausgerichtete ortsspezifische DNA-Modifikationen».¹⁴

Am 12. Dezember 2012 meldete das Broad Institute zusammen mit dem Massachusetts Institute of Technology (MIT) ein provisorisches Patent an, in welchem Zhang als Erfinder genannt wurde.¹⁵ Darin legten sie dar, Zhang habe als Erster aufgezeigt, wie sich die CRISPR-Cas9-Methode ausserhalb eines Bakteriums an Organismen wie Tieren, Pflanzen oder Pilzen nutzen lässt. Während das Team von Charpentier und Doudna nur die *in vitro*-Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie an Prokaryoten, d.h. Zellen ohne Zellkern, wie bspw. Bakterien, beschrieben hätten, habe Zhang erstmals die Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie an Eukaryoten, d.h. Zellen mit einem Zellkern, dargestellt. Die Veröffentlichung dieser Erkenntnisse erfolgt am 3. Januar 2013 in der Onlineausgabe der Zeitschrift *Science*.¹⁶

Auf der Basis des provisorischen Patentantrags erteilte das USPTO Doudna und Charpentier im März 2013 ein Patent auf die Methode der Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie.¹⁷ Die Patentschrift ist dabei nicht auf die Verwendung in Prokaryoten beschränkt. Doudna und Charpentier übertrugen ihr Ausschliesslichkeitsrecht an die University of California und die Universität Wien.¹⁸ Kurz darauf, im April 2014, erteilte das USPTO – ebenfalls auf der Basis einer provisorischen Anmeldung – ein Patent zugunsten von Feng Zhang. Dieses bezog sich, im Unterschied zum Patent, welches an Doudna und Charpentier erteilt wurde, spezifisch auf die Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie an eukaryotischen Zellen.¹⁹ Zhang übertrug das Patent an das Broad Institute und das MIT.²⁰

sic! 2023 S. 310, 312

¹⁰ Kim/Hilty/Hofmeister/Slowinski/Steinhart (Fn. 3), 3.

¹¹ Siehe hierzu M. Jinek/K. Chylinski/I. Fonfara/M. Hauer/J. A. Doudna/E. Charpentier, A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity, *Science* 2012, 816 ff.

¹² Statt Vieler T. John, And Science's 2015 Breakthrough of the Year is ... CRISPR genome-editing technology shows its power, *Science* vom 17. Dezember 2015, <www.science.org/content/article/and-science-s-2015-breakthrough-year> (7. November 2022).

¹³ Provisional application No. 61/652086 vom 25. Mai 2012, <www.broadinstitute.org/files/shared/osap/pdf/61-652086UCBPriorityMay2012.pdf> (7. November 2022).

¹⁴ Siehe im Detail Provisional application No. 61/652086 vom 25. Mai 2012 (Fn. 13), 85.

¹⁵ Siehe hierzu Patent No. US 8697359 B1 vom 15. April 2014, 1, <<https://ppubs.uspto.gov/pubwebapp/>> (10. November 2022).

¹⁶ L. Cong/F. A. Ran/D. Cox/S. Lin/R. Barretto/N. Habib/P. D. Hsu/X. Wu/W. Jiang/L. A. Marraffini/F. Zhang, Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems, *Science* 2013, 819 ff.

¹⁷ Patent No. US 20140068797 A1 vom 15. März 2013, <<https://ppubs.uspto.gov/pubwebapp/>> (1. Dezember 2022).

¹⁸ Der Einfachheit halber ist im Folgenden nur noch von der University of California die Rede.

¹⁹ Siehe hierzu Patent No. US 8697359 B1 (Fn. 15).

²⁰ Der Einfachheit halber ist im Folgenden nur noch vom Broad Institute die Rede.



b) Erstes Interference-Verfahren

Nach der Erteilung des Patents an Zhang kam es zu einem so genannten *Interference-Verfahren*²¹ vor dem USPTO.²² Bei diesem – mittlerweile altrechtlichen – Verfahren handelt es sich um ein Streitiges Verfahren. Sofern zwei Patentanmeldungen dieselbe Erfindung beanspruchen, prüft die Behörde, welche Partei die tatsächliche Ersterfinderin ist. Im vorliegenden Fall kam das Interference-Verfahren aufgrund der Übergangsregelung im Leahy-Smith America Invents Act (AIA)²³ zur Anwendung.²⁴ Demnach kommt das Interference-Verfahren unter anderem noch in Fällen zur Anwendung, in denen mindestens eine Partei einen Anspruch vor dem 16. März 2013 angemeldet hat (35 U.S.C. § 102 (g) pre-AIA).²⁵ Da sowohl die provisorische Anmeldung von Charpentier und Doudna als auch jene von Zhang vor Inkrafttreten der Gesetzesänderung erfolgten, wurde entsprechend das Interference-Verfahren durchgeführt.²⁶ Das Interference-Verfahren diente dabei dem Zweck, den tatsächlichen Ersterfinder der CRISPR-Cas9-Technologie auf der Grundlage des altrechtlichen first-to-invent-Systems zu bestimmen. Konkret sieht 35 U.S.C. § 135 pre-AIA vor, dass das Interference-Verfahren unter anderem dann zur Anwendung kommt, wenn eine Patentmeldung eingereicht wird, welche mit einer anderen hängigen Anmeldung oder einem bereits erteilten Patent kollidiert. Obwohl ein expliziter Antrag zur Verfahrenseinleitung nicht notwendig ist,²⁷ hatten die Rechtsvertreter der University of California im vorliegenden Fall im April 2015 ein solches Verfahren in Bezug auf die Patente von Zhang beantragt.

Die erste Beurteilung bezüglich der Identität der Erfindungen erfolgte vorab durch einen sachverständigen Prüfer am USPTO anhand so genannter «interference counts», welche die beanspruchten Merkmale der technischen Lehre umschreiben.²⁸ Weiter untersuchte der Prüfer, welcher der Anmeldenden als tatsächlicher Ersterfinder gilt. Dabei berücksichtigte er sowohl die «conception» der Erfindung als auch die «reduction to practice». Bei der «conception» wird geprüft, ob und wann sich der vollständige und funktionsfähige Erfindungsgedanke in der Vorstellung des Erfinders sowie zeichnerisch, schriftlich oder anderweitig manifestiert hat. Bei der «reduction to practice» wird geprüft, ob und wann die technische Lehre tatsächlich – zumindest in einem Modell oder in einer Laborausführung – umgesetzt und zu einem solchen Grad erprobt wurde, dass sich aus den Experimenten die Durchführbarkeit und Funktion der technischen Lehre ergibt. Die Erfindung muss für eine reduction to practice also in der beabsichtigten Weise und auf zufriedenstellende Art funktionieren sowie durchführbar sein.²⁹ Gelangt der Prüfer anhand der «interference counts» zum Ergebnis, dass die beanspruchten Erfindungen identisch sind, leitet er seine diesbezügliche Beurteilung und seine Einschätzung, welcher Partei das Datum der Erstanmeldung zu erteilen ist, an das «Board of Patent and Appeals» (BPAI) bzw. an das «Patent Trial and Appeal Board» (PTAB)³⁰ weiter. Anschliessend wird das Interference-Verfahren vom für zuständig erklärten Mitglied des PTAB, des so genannten «Administrative Patent Judge», formell eröffnet.³¹ In Bezug auf die Technologiepatente für die

²¹ Zu den Grundlagen dieses Verfahrens nach 35 U.S.C. 135(a) vor dem Erlass des AIA siehe www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2301.html (7. November 2022).

²² PTAB vom 11. Januar 2016, Declaration – 37 C.F.R. § 41.203(b), Patent Interference No. 106,048, <https://patentdocs.typepad.com/files/declaration.pdf> (10. November 2022); siehe dazu die Berichterstattung CRISPR patents go on trial, Nature Biotechnology 2016, 121.

²³ Pub. L. No. 112–29, 125 Stat. 284.

²⁴ Das US-Patentrecht wurde mit dem Inkrafttreten des AIA am 15. März 2013 reformiert. Die neue Regulierung hatte eine Umstellung vom first-to-invent-System zum first-to-file-System, welches auch in Europa verbreitet ist, zur Folge. Gemäss dem neuen 35 USC § 102 (a) AIA ist für die Prüfung der Neuheit der Erfindung nicht mehr darauf abzustellen, wer der tatsächliche Ersterfinder ist, sondern wer die Erfindung zuerst hinterlegt hat. Durch diese Gesetzesänderung wurde das Interference-Verfahren zur Ermittlung des tatsächlichen Ersterfinders überflüssig. Siehe zum Ganzen J. Rehahn, Die Reform des US-Patentrechts durch den America Invents Act, BLJ 2012, 101 ff., 102, 104 f.

²⁵ Siehe hierzu USPTO, Interferences Searches in AIA(FITF), www.uspto.gov/sites/default/files/documents/interference-searches-in-aia-fitf-applications.pdf (7. November 2022).

²⁶ PTAB vom 15. Februar 2017, Decision on Motions 37 C.F.R. § 41.125(a), Patent Interference No. 106,048, 4, www.ipwatchdog.com/wp-content/uploads/2017/02/CRISPR-ruling-02-15-2017.pdf (10. November 2022) mit Verweis auf Pub. L. 112–29, § 3(n), 125 Stat. 284, 293 (2011).

²⁷ R. L. Mayer./M. Schlenk, Das US-Patent, Erwirkung und Durchsetzung unter besonderer Berücksichtigung der Rechtsprechung, 4. Aufl., Köln 2012, 283. Vgl. zum Verfahren bei zwei anhängigen (aber noch nicht erteilten) Anmeldungen, Dies., 281 f.

²⁸ Mayer/Schlenk (Fn. 27), 274 f.

²⁹ Siehe zum Ganzen Mayer/Schlenk (Fn. 27), 13, 277 ff., 292 f.

³⁰ Mit dem Inkrafttreten des AIA wurde neu das «Patent Trial and Appeal Board» (PTAB) geschaffen, welches das BPAI ablöst, siehe hierzu 35 U.S.C. § 6 pre-AIA.

³¹ Mayer/Schlenk (Fn. 27), 285.



Verwendung von CRISPR-Cas9 erfolgte die formelle Eröffnung des Interference-Verfahrens nachdem der Prüfer den Fall an das PTAB weitergeleitet hatte.

Die zweitanmeldende Partei, im vorliegenden Fall das Broad Institute, hat im Interference-Verfahren gemäss 35 U.S.C. § 102 (g) Ziff. 2 pre-AIA zwei Möglichkeiten die tatsächliche Ersterfindung nachzuweisen. Zum einen indem sie beweist, dass sowohl die «conception» als auch die «reduction to practice» ihrer Erfindung zeitlich vor der «conception» und «reduction to practice» der erstanmeldenden Partei, in casu der University of California, erfolgt ist. Zum anderen kann der Nachweis der Ersterfindung auch erbracht werden, indem die zweitanmeldende Partei beweist, dass ihre Erfindung zwar eine spätere «reduction to practice», jedoch eine frühere «conception» als die Erfindung der erstanmeldenden Partei hat. Erforderlich ist hierfür, dass die zweitanmeldende Partei darstellen kann, dass sie in der Zeitspanne von unmittelbar vor der «conception» der erstanmeldenden Partei bis zur «reduction to practice» der eigenen Erfindung Tätigkeiten («diligence») aufgewendet hat, welche auf eine «reduction to practice» der Erfindung ausgerichtet waren.³²

Im vorliegenden Verfahren zwischen dem Broad Institute und Zhang einerseits sowie der University of California, Doudna und Charpentier andererseits stand die Frage im Streit, wer die CRISPR-Methode in eukaryotischen Zellen als erstes erfunden hatte. Das PTAB entschied entgegen der Ein-

sic! 2023 S. 310, 313

schätzung des Prüfers und dem Antrag des Broad Institutes³³, dass die Patentanmeldungen der Parteien unterschiedliche Erfindungen beanspruchten und damit unabhängig voneinander patentierbar sind.³⁴ Das PTAB betonte, die Patentanmeldung von Zhang betreffe die Anwendung von CRISPR-Cas9 spezifisch in eukaryotischen Zellen, während die Erfindung von Charpentier und Doudna die Anwendung der Technologie in allen Zelltypen beschreibe. Auf der Basis des von Doudna und Charpentier offenbarten Stands der Technik sei nicht zu erwarten gewesen, dass CRISPR-Cas9 auch in Eukaryoten erfolgreich eingesetzt werden kann; eine Interference sei somit zu verneinen.³⁵ Das PTAB konnte somit offenlassen, wer der tatsächliche Ersterfinder in Bezug auf die Verwendung von CRISPR-Cas9 in eukaryotischen Zellen ist.

Gegen die Entscheidung des PTAB legte die University of California Berufung beim United States Court of Appeals for the Federal Circuit (US CAFC) ein. Nach Ansicht der University of California waren die Patente betreffend die Verwendung von CRISPR-Cas9 in eukaryotischen Zellen dem Patent betreffend die Verwendung von CRISPR-Cas9 in prokaryotischen Zellen so ähnlich, dass eine Interference bestand und folglich kein selbstständiges Patent für die Erfindung von Zhang hätte erteilt werden dürfen.³⁶ Mit Entscheid vom September 2018 bestätigte der US CAFC, dass die Patentansprüche des Broad Institute «hinreichend eigenständig» sind³⁷ und stützte damit die Auffassung der Vorinstanz. In einem ersten Schritt beurteilte der US CAFC die Darstellungen der Parteien in Bezug auf die Überschneidung der Merkmale der strittigen Erfindungen. Die University of California hielt daran fest, dass die Verwendung der CRISPR-Cas9-Technologie in eukaryotischen Zellen derart ähnlich mit deren Einsatz in prokaryotischen Zellen sei, dass eine Interference bejaht werden müsse. Demgegenüber legte das Broad Institute dar, dass sich prokaryotische Zellen insbesondere bezüglich der Proteinfaltung in einer grundlegenden Weise von eukaryotischen Zellen unterscheiden. Es könne deshalb nicht davon ausgegangen werden, dass eine vernünftige Fachperson auf die erfolgreiche Verwendung der CRISPR-Cas9-Technologie in eukaryotischen Zellen habe schliessen können. Auch dass der erfolgreichen Verwendung in eukaryotischen Zellen eine jahrelange Forschung vorausging, weise darauf hin, dass die Verwendung in eukaryotischen Zellen unvorhersehbar war und bestimmte technologische Anpassungen erforderte. Massgebend für die Beurteilung der Frage, ob die vom Broad Institute beanspruchte Erfindung bereits durch jene von Doudna und Charpentier vorweggenommen wurde, war für den US CAFC, ob eine Fachperson mit durchschnittlichen Fähigkeiten aufgrund der von Doudna und Charpentier publizierten Erkenntnisse erwartet hätte, dass die Verwendung von CRISPR-Cas9 auch in einer eukaryotischen Umgebung erfolgreich ist. Das Gericht kam zwar unter Berücksichtigung der von Doudna und Charpentier eingebrachten Hinweise zur Ansicht, dass ein vernünftiger Dritter auf die erfolgreiche Verwendung von CRISPR-Cas9 in eukaryotischen Zellen hätte

³² Mayer/Schlenk (Fn. 27), 277.

³³ Siehe PTAB vom 15. Februar 2017 (Fn. 26), 2.

³⁴ Zum Volltext siehe PTAB vom 15. Februar 2017 (Fn. 26); siehe dazu Cohen (Fn. 4).

³⁵ Siehe PTAB vom 15. Februar 2017 (Fn. 26), 2.

³⁶ Siehe Begley, University of California appeals CRISPR patent setback, Stat vom 13. April 2017, «www.statnews.com/2017/04/13/crispr-patent-uc-appeal/» (07. November 2022); U.S. Court of Appeals for the Federal Circuit vom 10. September 2018, Appeal from the United States Patent and Trademark Office, PTAB in No. 106,048, «<https://cafc.uscourts.gov/sites/default/files/opinions-orders/17-1907.Opinion.9-10-2018.pdf>» (07. November 2022).

³⁷ U.S. Court of Appeals for the Federal Circuit vom 10. September 2018 (Fn. 36).



schliessen können. Mit Verweis auf seine Stellung als Berufungsinstanz betonte das Gericht aber, es sei nicht seine Aufgabe, neue Beweise zu würdigen, die vom PTAB nicht berücksichtigt worden sind. Es erachtete die Darstellung des Broad Institute als einleuchtend und verneinte die Vorhersehbarkeit der Verwendung von CRISPR-Cas9 in eukaryotischen Zellen für eine Fachperson mit durchschnittlichen Fähigkeiten.³⁸

c) Zweites Interference-Verfahren

Im Juni 2019 leitete das PTAB auf Antrag der University of California und weiteren Parteien ein zweites Interference-Verfahren ein. Das Verfahren betraf diesmal vierzehn Patentanmeldungen u.a. der University of California sowie dreizehn Patente und eine Patentanmeldung des Broad Institute.³⁹ In diesem zweiten Interference-Verfahren stützte sich die University of California nun auch auf eine Patentanmeldung, in der die Anwendung von CRISPR-Cas9 spezifisch in eukaryotischen Zellen beansprucht wurde.⁴⁰ Dieses Mal war zwischen den Parteien unstrittig, dass eine Interference vorlag. Weil die University of California jedoch geltend machte, die Verwendung von CRISPR-Cas9 sei zeitlich vor jener des Broad Institute erfolgt, wurde erneut ein Beweisverfahren durchgeführt. Auch in diesem Verfahren behielt das Broad Institute die Rolle der zweitanmeldenden Partei.

Das PTAB räumte den Parteien eine Frist zum Nachweis des Zeitpunkts der Erfindung ein.⁴¹ Als mögliche Beweismittel waren Laborjournale, E-Mail-Verkehr oder ähnliche Dokumente zugelassen.⁴² Während die University of California als Datum der «conception» den 1. März 2012 und als Datum der «reduction to practice» den 9. August 2012 geltend machte,⁴³ versuchte das Broad Institute den 5. Oktober 2012 als Datum der «conception» und der «reduction to practice» für sich zu beanspruchen.⁴⁴ Die University of California argumentierte bezüglich der «reduction to

sic! 2023 S. 310, 314

practice», dass CRISPR-Cas9 am 8. August 2012 im «Zebrafisch-Experiment» in eukaryotischen Zellen verwendet worden sei. Der 9. August 2012 sei der Tag der praktischen Umsetzung, weil Emanuelle Charpentier an diesem Datum von einem an den Experimenten beteiligten Forscher per E-Mail über die positiven Resultate in einem Experiment mit Zebrafischen informiert worden sei.⁴⁵ Bei mindestens einem Zebrafisch-Embryo, so die E-Mail, sei nach Anwendung von CRISPR-Cas9 die gewünschte spezifische Mutation aufgetreten. Allerdings kam in der Korrespondenz eine gewisse Zurückhaltung am Erfolg des Experiments zum Ausdruck, da nicht ausser Zweifel stand, dass die Mutation tatsächlich auf den Einsatz von CRISPR-Cas9 zurückzuführen war. Aufgrund dieser Zurückhaltung kam das PTAB zum Schluss, eine «reduction to practice» sei zum beanspruchten Zeitpunkt noch nicht erfolgt.⁴⁶ Demgegenüber gelang den Forschenden des Broad Institutes durch die Vorlage eines entsprechenden Manuskripts die Verwendung von CRISPR-Cas9 2012 im Rahmen von Versuchen mit Mauszellen, welche ab dem 5. Oktober 2012 erfolgten.⁴⁷ Folglich entschied das PTAB im Februar 2022, dem Broad Institute stehe das Patent für die Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie in eukaryotischen Zellen allein zu.⁴⁸ Entsprechend wurden die Patente der University of California, welche die Verwendung von CRISPR-Cas9 in eukaryotischen Zellen beanspruchten, aufgrund des fehlenden Nachweises der tatsächlichen Ersterfindung zurückgewiesen. Die University of California kündigte wiederum an, gegen den Entscheid vorzugehen.⁴⁹

³⁸ U.S. Court of Appeals for the Federal Circuit vom 10. September 2018 (Fn. 36).

³⁹ PTAB vom 24. Juni 2019, Declaration – 37 C.F.R. § 41.203(b), Interference Verfahren No. 106,115, www.broadinstitute.org/files/news/pdfs/106115-NoticeDeclaringInterference.pdf (10. November 2022).

⁴⁰ PTAB vom 24. Juni 2019 (Fn. 39).

⁴¹ PTAB vom 10. September 2020, Decision on Motions 37 C.F.R. § 41.125(a), Interference Verfahren No. 106,115, <https://patentdocs.typepad.com/files/decision-on-motions-1.pdf> (10. November 2022).

⁴² 37 CFR 1.671 (a) Ed. 01.07.2002, www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2002-title37-vol1/pdf/CFR-2002-title37-vol1-sec1-671.pdf (10. November 2022).

⁴³ PTAB vom 28. Februar 2022, Decision on Priority 37 C.F.R. § 41.125(a), Interference Verfahren No. 106,115, 9 ff., <https://developer.uspto.gov/ptab-web/#/search/decisions> (1. Dezember 2022).

⁴⁴ PTAB vom 28. Februar 2022, (Fn. 43), 49 f.

⁴⁵ PTAB vom 28. Februar 2022 (Fn. 43), 12 f.

⁴⁶ PTAB vom 28. Februar 2022 (Fn. 43), 37 ff., 49, 66, 70.

⁴⁷ PTAB vom 28. Februar 2022 (Fn. 43), 46 ff., 57, 71.

⁴⁸ PTAB vom 28. Februar 2022 (Fn. 43), 2, 70.

⁴⁹ R. Sanders, U.S. patent appeal board rules against US in CRISPR interference, Berkeley University of California 2022, <https://news.berkeley.edu/2022/02/28/u-s-patent-appeal-board-rules-against-university-of-california/> (10.



2. Europa

Die provisorische US-amerikanische Patentanmeldung des Broad Institute⁵⁰ vom 12. Dezember 2012 diene als Basis des europäischen Patents.⁵¹ Nach der Erteilung im Jahr 2015 kam es zu einem Einspruchsverfahren vor dem Europäischen Patentamt (EPA). Einspruch erhoben die CRISPR Therapeutics AG, ein Unternehmen, an dem Charpentier beteiligt ist, Novozymes und mehrere IP-Kanzleien sowie Patentanwälte.⁵² Gegenstand des Einspruchs bildete die Auslegung des in Art. 87 Abs. 1 des Europäischen Patentübereinkommens (EPÜ) umschriebenen Prioritätsrechts. Das EPA hatte die Frage zu beurteilen, ob ein Prioritätsrecht in Anspruch genommen werden kann, wenn die Anmelder der PCT-Anmeldung nicht identisch sind mit jenen der provisorischen Anmeldung, deren Prioritätsdatum beantragt wird. Diese Frage stellte sich, weil Luciano Marraffini, einer der Anmelder der provisorischen Anmeldung, seine Rechte nicht dem Broad Institute, sondern der Rockefeller University übertragen hatte. Bei der Auslegung des Begriffs «Jedermann» in Art. 87 Abs. 1 EPÜ kam die Einspruchsabteilung zum Schluss, das Prioritätsrecht könne nicht gewährt werden, wenn sich die Zusammensetzung der Anmelder zwischen provisorischer Anmeldung und PCT-Anmeldung ändere. Es stützte sich dabei auf die Rechtsprechung des EPA, diverser nationaler Gerichte und den durch das EPA streng gehandhabten «Alle Anmelder»-Ansatz.⁵³ Auf dieser Basis verkündete die Einspruchsabteilung am 17. Januar 2018 in der mündlichen Verhandlung den Widerruf des Patents.⁵⁴ Zwar erhob das Broad Institute Beschwerde gegen diesen Entscheid, die Beschwerdekammer wies diese jedoch ab und bestätigte den Widerruf des Patents.⁵⁵

Vor dem Hintergrund dieser Entscheide präsentiert sich die Ausgangslage für Doudna und Charpentier in Europa wesentlich besser als in den USA. Gemeinsam mit der Universität Wien verfügen sie über das europäische Patent, welches ein «Verfahren und Zusammensetzungen zur RNA-gesteuerten Ziel-DNA-Modifikation und zur RNA-gesteuerten Transkriptionsmodulation» beansprucht.⁵⁶

3. Japan

Während in den Medien vor allem über die Verfahren in den USA und Europa berichtet wird, spielen auch die Entwicklungen in Japan eine wichtige Rolle. Dies gilt umso mehr, als Japan ein bedeutender Standort der biopharmazeutischen Forschung und Entwicklung ist. Die Einreichung von zwei Patentanmeldungen durch das Broad Institute, für die das Prioritätsdatum der provisorischen Anmeldung in den USA vom 12. Dezember 2012 beansprucht wurde,⁵⁷ gab dem Intellectual Property High Court of Japan (IPHCJ) Anlass, am 25. Februar 2020 über verschiedene Patente zum Schutz der CRISPR-Cas9-Technologie zu urteilen.⁵⁸

sic! 2023 S. 310, 315

November 2022). Zu den US-amerikanischen Verfahren weiter H. Ledford, Major CRISPR patent decision won't end tangled dispute, Nature vom 9. März 2022, <www.nature.com/articles/d41586-022-00629-y> (10. November 2022).

⁵⁰ Weitere Anmelder waren das Massachusetts Institute of Technology sowie President and Fellows of Harvard College, siehe hierzu EPA, Übersicht: EP2771468, <<https://register.epo.org/application?number=EP13818570>> (10. November 2022).

⁵¹ Siehe EPA, Übersicht: EP2771468 (Fn. 50). Die PCT-Anmeldung stützt sich indes neben dieser (prioritätsältesten) Anmeldung auf elf weitere US-Anmeldungen.

⁵² Siehe EPA, Übersicht: EP2771468 (Fn. 50).

⁵³ M. Hönig/A. Köpf, Priority: Shield and Sword (of Damocles) – Decision T844/18 («CRISPR/Cas9»), [sic! 2021, 271](#), zufolge geht dieser Ansatz auf die Entscheidung des EPA im Fall T 0788/05 zurück.

⁵⁴ Siehe zum Widerruf 53/2020 Europäisches Patentblatt vom 30. Dezember 2020, <<http://archive.epo.org/epo/pubs/bulletin/2020/bulletin2053.pdf>>; kritisch dazu Hönig/Köpf (Fn. 53), 269 ff.

⁵⁵ EPA Beschwerdekammer vom 16. Januar 2020, Decision of Technical Board of Appeal 3.3.08, Case No. T 0844/18, CRISPR-Cas9/Broad Institute, <[https://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/22848DBA6784C883C1258617004D48BB/\\$File/0844.18.3308\(decision\).pdf](https://documents.epo.org/projects/babylon/eponet.nsf/0/22848DBA6784C883C1258617004D48BB/$File/0844.18.3308(decision).pdf)> (10. November 2022).

⁵⁶ Siehe EPA, Übersicht: EP3401400, <<https://register.epo.org/application?number=EP18152360&tab=main>> (1. Dezember 2022).

⁵⁷ Application No. 2016–128599 und No. 2016–117740, <www.j-platpat.inpit.go.jp> (1. Dezember 2022).

⁵⁸ Siehe dazu und zum Folgenden J. A. Tessensohn, Japanese CRISPR Patent and Biotech Developments in the Early Reiwa Era, Biotechnology Law Report 2021, 242 ff., zitiert nach Matthews/Minssen/Nordberg (Fn. 6), 7.



Das Japanische Patentamt wies die Anmeldungen des Broad Institute mit der Begründung zurück, dass die beanspruchte erfinderische Lehre bereits sechs Tage vor dem Datum der provisorischen Anmeldung in den USA, nämlich am 6. Dezember 2012, durch eine andere Patentanmeldung eines Dritten vorweggenommen worden sei.⁵⁹ Die Berufungskammer bestätigte diese Entscheidung. Nach Weiterzug des Urteils der Berufungskammer an den Intellectual Property High Court of Japan (IPHCJ),⁶⁰ entschied dieser bezüglich der Anmeldung des ersten Patents, dass das früher angemeldete Drittpatent, anders als das vom Broad Institute eingereichte Patent, keine Erkenntnis enthielt, dass die Effizienz von CRISPR-Cas9 bei einer Verwendung einer «Tracr-Sequenz mit der Länge von 30 oder mehr Nukleotiden» gesteigert werden kann. Das Gericht kam zum Schluss, dass eine durchschnittliche Fachperson gestützt auf den Stand der Technik zum Zeitpunkt der früheren Drittanmeldung diese Effizienzsteigerung nicht hätte vorhersehen können, weshalb die Zurückweisung der Patentanmeldung des Broad Institute durch das Japanische Patentamt rechtswidrig gewesen sei. Entsprechend konnte das Broad Institute seine erste Anmeldung weiterverfolgen und das Patent ins Register eintragen lassen.⁶¹ In Bezug auf die zweite Anmeldung des Broad Institute bestätigte der IPHCJ hingegen den Entscheid der Vorinstanz. Der Anmeldung stehe die bereits erwähnte prioritätsältere Patentanmeldung eines Dritten entgegen.⁶² Die prioritätsältere Erfindung offenbare die Verwendung von CRISPR-Cas9 in eukaryotischen Zellen bereits so, dass dieses zweite Patent nicht erteilt werden könne.⁶³

III. Fazit

Die hier dargestellten Verfahren um die CRISPR-Cas9-Patente heben sowohl materielle als auch prozessuale Unterschiede in den verschiedenen Rechtsordnungen hervor. Vermeintlich kleine rechtliche Differenzen in den jeweiligen Jurisdiktionen können grosse Effekte haben. Solche nationalen Unterschiede sind im Patentrecht weder neu noch besonders. Eine weltweit einheitliche Rechtslage ist nicht zu erwarten. Sie ist möglicherweise auch nicht erstrebenswert, weil so zwischen den Jurisdiktionen ein «Wettbewerb der Systeme» spielt und sich die Technologie in einzelnen Jurisdiktionen auch auf einer jeweils anderen rechtlichen Grundlage verbreiten kann.

Gleichzeitig führt die Rechtszersplitterung im Hinblick auf biotechnologische Grundlagenerfindungen wie CRISPR-Cas9 zu einer komplexen rechtlichen Ausgangslage. Dies schürt Rechtsunsicherheiten sowohl bei Erfinderinnen als auch potenziellen Lizenznehmern.⁶⁴ Solche Effekte beschleunigen auf internationaler Ebene typischerweise die Bestrebungen zur Harmonisierung im Patentrecht. Erste Ansätze hierfür zeigen sich in einem von einem Expertengremium der World Health Organization (WHO) am 12. Juli 2021 veröffentlichten Bericht, in welchem Handlungsempfehlungen hinsichtlich der rechtlichen und ethischen Governance bei der Genomeditierung im Humanbereich festgelegt wurden.⁶⁵ Die WHO betont dabei die herausragende Rolle, welche den Patenten bei der Regulierung dieses Bereiches zukommt.⁶⁶ Gleichzeitig kann festgehalten werden, dass gegenwärtig nichts auf eine – durch die genannten Rechtsunsicherheiten verursachte – Hemmung einer breiten Anwendung der CRISPR-Cas9-Technologie hindeutet.

In der Theorie führt die Konzentration der Schlüsseltechnologie CRISPR-Cas9 auf einige wenige Personen oder Unternehmen zur Gefahr einer Verengung des CRISPR-Cas9-Technologiemarktes: Bestünde nur eine Technologie und wäre diese in den Händen einer einzigen Rechtsinhaberin, wäre jede follow-on-Innovation von deren Zustimmung abhängig. Eine solche Konzentration des Technologiemarktes würde potenziell zu

⁵⁹ Tessensohn (Fn. 58), 246; Japanisches Patentamt, Rejection 2017–013798, <https://www.j-platpat.inpit.go.jp/a0202> (1. Dezember 2022).

⁶⁰ IPHCJ vom 25. Februar 2020, Case No. 2019 (Gyo-Ke) 10011, www.ip.courts.go.jp/app/files/hanrei_en/679/002679.pdf (10. November 2022); Tessensohn, (Fn. 58), 246.

⁶¹ IPHCJ vom 25. Februar 2020 (Fn. 60); J. A. Tessensohn, (Fn. 58), 248.

⁶² IPHCJ vom 25. Februar 2020 (Fn. 60); J. A. Tessensohn, (Fn. 58), 246.

⁶³ IPHCJ vom 25. Februar 2020 (Fn. 60).

⁶⁴ J. Cohen, New CRISPR patent hearing continues high-stakes legal battle, Science vom 4. Februar 2022, www.science.org/content/article/new-crispr-patent-hearing-continues-high-stakes-legal-battle (1. Dezember 2022).

⁶⁵ WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing, Human Genome Editing: A Framework for Governance, Genf 2021. Siehe dazu Matthews/Minssen/Nordberg (Fn. 6), 4.

⁶⁶ Siehe dazu Matthews/Minssen/Nordberg (Fn. 6), 4 und 8 ff., die kritisieren, dass das Gremium nicht auf die Potenziale von moral-ethischen Patentausnahmen eingeht. Die Autorinnen und Autoren schlagen vor diesem Hintergrund eine entsprechende Vorgehensweise vor und diskutieren diese, aufbauend auf einem White Paper: D. Matthews/A. Brown/E. Gambini/T. Minssen/A. Nordberg/J. S. Sherkow/J. Wested/E. van Zimmeren/A. McMahon, The Role of Patents and Licensing in the Governance of Human Genome Editing: A White Paper, London 2021.



Problemen auf den nachgelagerten Produktmärkte führen und damit die Frage nach legislatorischen Ausnahmen oder Beschränkungen des Patentschutzes für die CRISPR-Cas9-Technologie aufwerfen.⁶⁷ Die weltweit uneinheitliche Situation in Bezug auf den Patentschutz der grundlegenden CRISPR-Cas9-Patente wirkt dieser Tendenz allerdings entgegen. Die bestehenden nationalen Unterschiede in Bezug auf den Patentschutz von CRISPR-Cas9 ermöglichen namentlich eine vielfältigere Lizenzierungspraxis und sind für die technische Entwicklung potenziell förderlich.⁶⁸ Zudem wird weltweit längst an zahlreichen potenziell mit CRISPR-Cas9 substituierbaren Technologien geforscht.⁶⁹

⁶⁷ Siehe z.B. A. Früh/M. Lichtenegger, Immaterialgüterrecht und «Schlüsselgegenstände», ZGE 2010, 119 ff.; ähnlich nun in Bezug auf CRISPR Matthews/Minssen/Nordberg (Fn. 6), 5.

⁶⁸ Ähnlich Ledford (Fn. 49); zu möglichen Herausforderungen im Kontext von Lizenzierungen siehe Kim/Hilty/Hofmeister/Slowinski/Steinhart (Fn. 3), 24 ff.

⁶⁹ Zu den bereits bekannten Alternativen gehören ein Protein mit dem Namen Zinkfingernuklease (ZFN) und Genschere des Typs TALEN (transcription activator-like effector nucleases), s. hierzu T. Gaj/C. A. Gersbach/C. F. Barbas III, ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering, Trends in Biotechnology 2023, 397 ff. Daneben kann ein CRISPR-System auch mit anderen Proteinen als Cas9 gebildet werden (vgl. CRISPR-Cas12 und CRISPR-Cas13).