

Code de distribution interne :

- (A) [] Publication au JO
(B) [] Aux Présidents et Membres
(C) [X] Aux Présidents
(D) [] Pas de distribution

**Liste des données pour la décision
du 19 janvier 2007**

N° du recours : T 0879/06 - 3.3.08

N° de la demande : 92420065.2

N° de la publication : 0507698

C.I.B. : C12N 15/82

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :
Promoteurs d'histone

Demandeur :
Bayer CropScience S.A.

Opposant :
-

Référence :
Gène chimère/BAYER

Normes juridiques appliquées :
CBE Art. 54, 56

Mot-clé :
"Requête principale - nouveauté - non"
"Requête auxiliaire - nouveauté - oui ; activité inventive -
oui"

Décisions citées :
-

Exergue :
-



N° du recours : T 0879/06 - 3.3.08

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.08
du 19 janvier 2007

Requérant : Bayer CropScience S.A.
16 rue Jean-Marie-Leclair
F-69009 Lyon (FR)

Mandataire : Monconduit, Hervé
Bayer CropScience S.A.
Patents & Licensing Department
14-20, rue Pierre Baizet - BP 9163
F-69263 Lyon Cedex 09 (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'examen de l'Office
européen des brevets postée le 30 janvier 2006
par laquelle la demande de brevet européen
n° 92420065.2 a été rejetée conformément aux
dispositions de l'article 97(1) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : L. Galligani
Membres : F. Davison-Brunel
C. Heath

Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen N° 92 420 065.2, publiée sous le N° 0 507 698 ayant pour titre "Promoteurs d'histone" a été rejetée par la division d'examen conformément aux dispositions de l'article 97(1) CBE.

Les revendications 1, 23 et 24 de la requête donnant lieu au refus étaient libellées comme suit :

"1. Gène chimère comprenant, dans le sens de la transcription, une zone promotrice, une zone peptide de transit, une séquence codant une protéine de tolérance vis-à-vis d'un herbicide s'accumulant dans les tissus à croissance rapide des plantes, et une zone signal de polyadénylation, caractérisé en ce que la zone promotrice comprend au moins un promoteur ou fragment de promoteur d'un gène d'histone végétal permettant l'expression de la protéine de tolérance vis-à-vis d'un herbicide dans les zones d'accumulation dudit herbicide.

23. Cellule végétale transformée, caractérisée en ce qu'elle comprend un gène chimère selon l'une des revendications 1 à 20.

24. Plante transformée de tolérance herbicide améliorée, caractérisée en ce qu'elle a été obtenue à partir d'une cellule selon la revendication 23."

II. La division d'examen a décidé que l'objet des revendications 7 à 9, 12 et 13 de cette même requête ne satisfaisaient pas aux exigences de l'article 123(2) CBE. De plus, l'objet de la revendication 1 n'était pas nouveau au vu des enseignements du document (9) (infra)

dans la mesure où était revendiqué un gène chimère comprenant un fragment d'un promoteur d'un gène d'histone végétal. Alternativement, l'objet de la revendication 1 en son entier n'était pas inventif au vu des enseignements du document (2) combinés aux enseignements des documents (4), (7) ou (8) (infra).

- III. Le requérant (demandeur) a formé un recours contre la décision de la division d'examen, il a payé la taxe de recours et déposé un mémoire de recours accompagné d'un nouveau jeu de revendications en tant que requête principale.
- IV. La division d'examen n'a pas fait droit à l'acte de recours et le dossier a été déféré à la chambre de recours conformément aux dispositions de l'article 109(2) CBE.
- V. Dans une notification établie conformément aux dispositions de l'article 11(1) du Règlement de procédure des Chambres de recours (RPCR), la chambre de recours a informé le requérant à titre indicatif de son avis préliminaire.
- VI. Dans sa lettre du 8 décembre 2006, le requérant a déposé des observations supplémentaires en réponse à la notification de la chambre de recours ainsi qu'une nouvelle requête principale et une requête auxiliaire en remplacement du jeu de revendications précédent.

La **requête principale** comprend 16 revendications. Les revendications 1 et 16 sont libellées comme suit :

"1. Plante transformée de tolérance herbicide améliorée, obtenue à partir d'une cellule végétale transformée comprenant un gène chimère comprenant, dans le sens de la transcription, une zone promotrice, une zone peptide de transit, une séquence codant une protéine de tolérance vis-à-vis d'un herbicide s'accumulant dans les tissus à croissance rapide des plantes, et une zone signal de polyadénylation, caractérisé en ce que la zone promotrice comprend au moins un promoteur d'un gène d'histone végétal permettant l'expression de la protéine de tolérance vis-à-vis d'un herbicide dans les zones d'accumulation dudit herbicide, ladite tolérance herbicide des plantes transformées étant améliorée par rapport à des plantes ne comprenant pas ledit gène chimère.

"16. Utilisation d'une zone promotrice dans un gène chimère pour exprimer une protéine de tolérance vis-à-vis d'un herbicide dans les zones d'accumulation dudit herbicide dans une plante, ledit herbicide étant un herbicide s'accumulant dans les tissus à croissance rapide des plantes, caractérisé en ce que ladite zone promotrice comprend au moins un promoteur ou fragment de promoteur d'un gène d'histone végétal."

Les revendications dépendantes 2 à 15 ont trait à des plantes transformées selon la revendication 1 comprenant un gène chimère dont certaines caractéristiques ont été précisées.

La requête auxiliaire comprend 15 revendications qui sont identiques aux revendications 1 à 15 de la requête principale.

VII. Les documents auxquels il est fait référence dans la présente décision sont les suivants :

(2) : WO 90/02172 ;

(4) : Chaboute, M. E. et al., Gene, Vol. 71, pages 217 to 223, 1988 ;

(7) : Montoliu, L. et al., Gene, Vol. 94, pages 201 to 207, 1990 ;

(8) : Kawata, T., et al., Developmental Genetics, Vol. 11, pages 205 to 213, 1990 ;

(9) : Klee, H.J. et al., Mol. Gen. Genet., Vol. 210, pages 437 to 442, 1987.

VIII. Les arguments du requérant qui sont pertinents pour la présente décision peuvent être résumés comme suit :

Requête principale

Article 54 CBE ; nouveauté, revendication 16

Le document (9) divulgue un gène chimère qui comprend le promoteur CaMV35S - dont un fragment est identique à un fragment du promoteur du gène d'histone végétal H3 -, couplé à une séquence codant pour une protéine de tolérance à l'herbicide. Cependant, il ne divulgue pas qu'un tel promoteur puisse permettre une expression d'une protéine de tolérance à l'herbicide spécifiquement dans les tissus en croissance rapide des plantes. Il n'est donc pas pertinent pour l'appréciation de la nouveauté. L'objet de la revendication 16 est nouveau.

Requête auxiliaire

Article 56 CBE ; activité inventive, revendication 1

L'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 est le document (2) puisque son objet vise à atteindre le même objectif, à savoir l'expression préférentielle de protéines d'intérêt dans les tissus en croissance rapide des plantes. Il enseigne que le promoteur EF-1 α est un promoteur s'exprimant préférentiellement dans les tissus méristématiques et mentionne comme possibilité potentielle d'utilisation de ce promoteur l'expression de gènes conférant une tolérance vis-à-vis d'herbicides. Cependant, cette utilisation potentielle n'est pas mise en application.

Le problème technique consiste donc à mettre à disposition des plantes transformées comprenant un gène chimère comprenant un promoteur qui permet l'expression préférentielle de protéines de tolérance vis-à-vis d'un herbicide dans les parties en croissance rapide des plantes, de manière à cibler ladite expression dans la zone d'accumulation dudit herbicide.

La solution revendiquée consiste à proposer des plantes transformées comprenant un gène chimère dans lequel un promoteur de gène d'histone végétal est combiné avec une séquence codant pour une protéine de tolérance vis-à-vis d'un herbicide s'accumulant dans les parties en croissance rapide des plantes. Cette solution n'est pas suggérée dans le document (2) qui ne mentionne pas une telle association.

La division d'examen a considéré en outre les enseignements des documents (4), (7) ou (8). Le document

(4) traite principalement de la polyadénylation des ARMm d'histones. L'interprétation qu'en a faite la division d'examen n'est possible qu'en prenant en compte les enseignements de la présente demande et va donc au-delà de ce qu'aurait pu en déduire une personne du métier.

Les document (7) et (8) relatent d'une part une analyse de l'expression du gène d'histone dans son environnement, et d'autre part, une analyse de l'expression d'un gène chimère dans des cultures cellulaires de tournesol. De telles descriptions peuvent certainement suggérer à la personne du métier que l'expression du gène revendiqué pourrait se faire dans les plantes, mais ne peuvent suffire à lui donner une espérance raisonnable de réussite que l'expression du gène chimère revendiqué puisse se faire dans des plantes, et surtout qu'une telle expression puisse efficacement permettre d'obtenir des plantes à tolérance herbicide améliorée.

La revendication 1 et les revendications y faisant référence présentent donc une activité inventive.

IX. Le demandeur a conclu à la réformation de la décision de rejet et à la délivrance du brevet sur la base des documents ci-dessous :

- comme requête principale, le jeu de revendications déposé en tant que requête principale avec la lettre du 8 décembre 2006.

- comme requête auxiliaire, le jeu de revendications déposé en tant que requête auxiliaire avec la lettre du 8 décembre 2006 ;

La requête de tenue d'une procédure orale conformément à l'article 116 CBE était maintenue dans l'éventualité d'une décision de rejet de la demande.

Motifs de la décision

Admissibilité des requêtes soumises le 8 décembre 2006

1. La revendication 1 (requêtes principale et auxiliaire) est une forme modifiée de la revendication 24 du jeu de revendications refusé par la division d'examen (voir Section I, revendication 24 dépendante de la revendication 1 par l'intermédiaire de la revendication 23). Les modifications ont été introduites en réponse aux observations faites dans la notification de la chambre de recours (Article 11(1) RPCR) quant à de possibles manques de clarté et de nouveauté. La revendication 16, elle, n'a pas de pendant dans le jeu de revendications déposé avec le mémoire de recours. Cependant, il est évident qu'elle a été aussi formulée en réponse à l'objection de nouveauté mentionnée ci-dessus. Pour ces raisons, les requêtes principale et auxiliaire sont admissibles.

Requête principale

Articles 123(2) et 84 CBE

2. Les revendications qui avaient été considérées par la division d'examen comme non conformes aux exigences de l'article 123(2) CBE (Section II, supra) ne font pas partie de la présente requête. L'objet revendiqué (revendications 1 à 16) trouve un fondement dans la

demande telle que déposée (version A1, colonnes 1 à 3). La caractéristique de ce que la tolérance à l'herbicide a été améliorée par rapport à celle d'une plante ne comprenant le gène chimère est déductible directement et sans ambiguïté des exemples 2 et 3 où une plante non transgénique est utilisée comme témoin dans une expérience destinée à démontrer l'amélioration de la tolérance à l'herbicide chez les plantes contenant le gène chimère. Le libellé des revendications est clair.

Les exigences des articles 123(2) et 84 CBE sont remplies.

Article 54 CBE, nouveauté ; revendication 16

3. La revendication 16 a trait, en particulier, à l'utilisation d'une zone promotrice comprenant un fragment de promoteur de gène d'histone végétal pour exprimer dans les tissus végétaux à croissance rapide un gène de tolérance à un herbicide qui, lui, a la propriété de s'accumuler dans ces tissus.
4. Le document (9) décrit l'utilisation du promoteur CaMV35S dans un gène chimère pour exprimer l'enzyme EPSPS dans des plants d'*Arabidopsis* avec pour conséquence une tolérance accrue des plantes transformées au glyphosate ("Results", pages 439 et 440). Les caractéristiques structurelle et fonctionnelle du promoteur CaMV35S telles que décrites dans l'état de la technique (document (8), page 211) sont qu'il comprend une séquence hexamère (ACGTA) aussi présente dans la région promoteur du gène d'histone H3 végétal et qu'il fonctionne spécifiquement durant la phase S de multiplication végétale, c'est à dire spécifiquement

dans les tissus à croissance rapide. Quant au glyphosate, il était déjà connu à la date de priorité de la demande pour s'accumuler dans ces tissus (demande telle que déposée, version A1, colonne 1, lignes 16 à 20).

5. Pour ces raisons, la chambre conclut que l'utilisation décrite dans le document (9) ne se différencie pas de l'utilisation qui fait l'objet de la revendication 16. Contrairement à l'opinion du demandeur, le fait que le document (9) ne divulgue pas la propriété du promoteur CaMV35S de fonctionner spécifiquement dans les tissus végétaux à croissance rapide ne change rien à cette conclusion dans la mesure où il s'agit d'une caractéristique intrinsèque du promoteur déjà connue dans l'état de la technique.

6. Ainsi, l'objet de la revendication 16 manque de nouveauté et la requête principale est rejetée car elle n'est pas conforme aux exigences de l'article 54 CBE.

Requête auxiliaire

7. Les revendications de cette requête correspondent aux revendications 1 à 15 de la requête principale et sont conformes aux exigences des articles 123(2) et 84 CBE (voir point 2, supra).

Article 54 CBE ; nouveauté

8. Aucun des documents cités, y compris le document (9), ne divulgue de plantes transformées par un gène chimère comprenant en particulier un promoteur d'un gène d'histone végétal en combinaison avec une séquence codant pour une protéine de tolérance vis-à-vis d'un

herbicide s'accumulant dans les tissus à croissance rapide des plantes. L'objet des revendications 1 à 15 est donc nouveau.

Article 56 CBE ; activité inventive

9. Le document (2) représente l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1. Il porte à la connaissance de la personne du métier l'intérêt qu'il y a à cibler l'expression des protéines utiles pour la protection de la plante contre des agressions externes telle celle provoquée par les herbicides, aux parties de la plante les plus sensibles à ces agressions ; autrement dit, à obtenir une expression spécifique dans les tissus jeunes comprenant des cellules en division (voir page 2, ligne 20 à page 3, ligne 1). Une expérience destinée à illustrer le bien-fondé potentiel de cette approche est présentée : des plantes génétiquement modifiées sont obtenues qui comprennent un gène chimère composé du promoteur EF-1 α - connu comme étant "activé" durant la phase S du cycle cellulaire (multiplication) - et d'un gène rapporteur d'expression, le gène GUS. Il est effectivement constaté que la β -glucuronidase (produit du gène GUS) s'exprime préférentiellement à l'extrémité des racines et dans les bourgeons (page 54). A la page 3, il est mentionné :

"..., it is important to identify genes and their promoters which will allow for expression in selected tissue(s) at a desired high level, while providing for low- or no-level of expression in other tissues."

Dans le paragraphe suivant, des exemples de gènes sélectivement exprimés dans les tissus en croissance

sont cités : ce sont tous des gènes codant pour le facteur EF-1 α provenant de différents organismes : levures, champignons, etc...

10. Partant de cet enseignement, le problème à résoudre peut être défini comme la mise en pratique de la proposition ci-dessus mentionnée, d'obtenir des plantes dont les cellules en division sont spécifiquement protégées contre les agressions externes, plus particulièrement contre l'agression provoquée par l'exposition aux herbicides.
11. La solution proposée est d'obtenir des plantes transformées par un gène de tolérance à l'herbicide couplé à un **promoteur d'un gène d'histone végétal**.
12. A la date de priorité, les effets néfastes des herbicides sur les plantes cultivées étaient, bien évidemment, déjà connus et il avait déjà été constaté que la tolérance aux herbicides pouvait être due à l'expression de certains gènes (document (2), page 10). S'intéresser plus particulièrement à la tolérance/résistance aux herbicides n'est donc pas particulièrement surprenant. En conséquence, l'aspect inventif de l'objet revendiqué ne saurait dériver que de l'utilisation d'un promoteur d'un gène d'histone.
13. Le document (2) ne fait mention que du promoteur EF-1 α et, même si l'opportunité d'utiliser d'autres promoteurs que le promoteur EF-1 α de tomates spécifiquement décrit dans les exemples est discutée, seuls sont suggérés des promoteurs de gènes EF-1 α de différentes origines (voir point 9, supra). Pour cette raison, la chambre de recours estime qu'au vu du document (2), la personne du

métier aurait peut-être trouvé évident d'utiliser l'un de ces promoteurs EF-1 α alternatifs mais qu'elle n'aurait eu aucune raison de choisir plus particulièrement un promoteur de gène d'histone. Ainsi, les enseignements du document (2) pris isolément ne sauraient suffire à détruire l'activité inventive.

14. De fait, le raisonnement qui a conduit la division d'examen à une conclusion de manque d'activité inventive se fonde sur la combinaison des enseignements du document (2) avec ceux des documents (4), (7) ou (8). Il est vrai que la figure 1 du document (4) et la figure 2 du document (7) montrent que la transcription des gènes d'histone est particulièrement abondante dans les cellules en croissance. Cependant, aucun des deux documents ne fournit de renseignement quant au mécanisme responsable de ce phénomène. Les expériences qu'ils décrivent font partie de projets de recherche différents ayant respectivement trait à la zone de terminaison de transcription dans l'ARNm d'histone H3 et H4 d'*Arabidopsis* et à un gène codant une protéine de nucléosome chez le maïs. Dans l'opinion de la chambre, la combinaison des enseignements du document (2) avec ceux des documents (4) ou (7) ne peut se faire qu'en tenant compte de la présente invention et elle n'est donc pas pertinente dans le cadre de l'évaluation de l'activité inventive.

15. Le document (8), quant à lui, présente une étude de la régulation de l'expression génomique dans les cellules végétales en division et, de ce fait, son enseignement aurait été pris en considération en combinaison avec celui du document (2) par la personne du métier désireuse de résoudre le problème tel que défini au

point 10, supra. Les expériences présentées ont pour but l'identification des séquences/facteurs responsables de ce que la transcription des gènes d'histones est essentiellement confinée à la phase S (multiplication) du cycle cellulaire. La structure de la zone promotrice est mise en évidence ; trois séquences *cis* sont ainsi identifiées comme étant indispensables à la transcription ainsi que trois protéines capables de se lier à ces séquences. La conclusion que les auteurs tirent de leur travail est la suivante :

" Whether the cis-elements and trans-factors are involved in the S-phase specific transcription of wheat histone genes remains to be resolved." (emphase ajoutée par la chambre)

16. Pour la chambre, cela signifie que le document (8) ne donne pas à la personne du métier une information suffisamment claire pour qu'elle puisse considérer que la seule zone promotrice du gène d'histone soit suffisante pour établir la spécificité de la transcription à la phase S et donc, pour qu'il lui soit évident d'utiliser cette zone promotrice dans le but d'assurer la spécificité à la phase S de la transcription du gène de tolérance à l'herbicide.
17. Pour ces raisons, l'objet de la revendication 1 et des revendications dépendantes 2 à 15 satisfait aux exigences de l'article 56 CBE.
18. La chambre étant arrivée à une conclusion positive quant à la brevetabilité de l'invention revendiquée dans la requête auxiliaire, la tenue d'une procédure orale n'est pas nécessaire.

Dispositif

Pour ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision contestée est annulée.

2. L'affaire est renvoyée à l'instance de premier degré afin de délivrer un brevet sur la base de la requête auxiliaire comprenant les revendications 1 à 15 déposée avec la lettre du 8 décembre 2006.

Le greffier :

Le président :

A. Wolinski

L. Galligani