

Interner Verteilerschlüssel:

- (A) Veröffentlichung im ABl.
(B) An Vorsitzende und Mitglieder
(C) An Vorsitzende
(D) Keine Verteilung

**Datenblatt zur Entscheidung
vom 28. April 2009**

Beschwerde-Aktenzeichen: T 1977/07 - 3.3.08

Anmeldenummer: 01915354.3

Veröffentlichungsnummer: 1276878

IPC: C12N 15/63

Verfahrenssprache: DE

Bezeichnung der Erfindung:
Reversible Immortalisierung

Anmelderin:
Heart BioSystems GmbH

Stichwort:
Reversible Immortalisierung/HEART BIOSYSTEMS

Relevante Rechtsnormen:
EPÜ Art. 54(3), 123(2)

Relevante Rechtsnormen (EPÜ 1973):
EPÜ Art. 54(1), 56, 82, 83, 84, 158(1)(2)

Schlagwort:
"Erfüllung der Erfordernisse des Artikels 123(2) - ja"
"Klarheit und ausreichende Offenbarung - ja"
"Neuheit und erfinderische Tätigkeit - ja"
"Einheitlichkeit - ja"

Zitierte Entscheidungen:
-

Orientierungssatz:
-



Aktenzeichen: T 1977/07 - 3.3.08

ENTSCHEIDUNG
der Technischen Beschwerdekammer 3.3.08
vom 28. April 2009

Beschwerdeführer: Heart BioSystems GmbH
Im Neuenheimer Feld 583
D-69120 Heidelberg (DE)

Vertreter: Simandi, Claus
Höhenstraße 26
D-53733 Hennef/Bonn (DE)

Angefochtene Entscheidung: Entscheidung der Prüfungsabteilung des Europäischen Patentamts, die am 17. Juli 2007 zur Post gegeben wurde und mit der die europäische Patentanmeldung Nr. 01915354.3 aufgrund des Artikels 97 (1) EPÜ 1973 zurückgewiesen worden ist.

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: L. Galligani
Mitglieder: P. Julià
T. Karamanli

Sachverhalt und Anträge

- I. Die Beschwerde der Anmelderin (Beschwerdeführerin) richtet sich gegen die Entscheidung der Prüfungsabteilung vom 17. Juli 2007 mit der die europäische Patentanmeldung Nr. 01 915 354.3, die unter Inanspruchnahme einer Priorität vom 17. April 2000 am 15. März 2001 eingereicht und unter der internationalen Veröffentlichungsnummer WO 01/78757 veröffentlicht wurde, zurückgewiesen wurde.
- II. In ihrer Entscheidung stellte die Prüfungsabteilung fest, dass Anspruch 1 (mit Telefax vom 20. April 2007 eingegangen) die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ 1973 nicht erfüllte. Hinsichtlich der Ansprüche 2 bis 32, die mit Telefax vom 30. Januar 2006 eingegangen waren, wurde der Gegenstand des Anspruchs 24 als nicht neu (Artikel 54 EPÜ 1973) und der Gegenstand der Ansprüche 24 bis 26, 30 und 31 als nicht einheitlich mit dem Rest der Anmeldung angesehen (Artikel 82 EPÜ 1973).
- III. Mit Schreiben vom 17. September 2007 legte die Beschwerdeführerin Beschwerde gegen die Entscheidung der Prüfungsabteilung ein, zahlte gleichzeitig die vorgeschriebene Beschwerdegebühr und reichte mit Schreiben vom 27. November 2007 ihre Beschwerdebegründung ein.
- IV. Der Beschwerde wurde von der Prüfungsabteilung nicht abgeholfen. Sie wurde daher gemäß Artikel 109(2) EPÜ 1973 der Beschwerdekammer vorgelegt.
- V. Mit einer Ladung zur mündlichen Verhandlung vom 5. Dezember 2008 teilte die Kammer der

Beschwerdeführerin mit einem beigefügten Bescheid gemäß Artikel 15 (1) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern ihre vorläufige Auffassung mit. Die Kammer führte zwei neue Dokumente (D14 und D15) in das Verfahren ein. Dokument D14, die europäische Patentanmeldung Nr. 99 123 498.0 mit der Veröffentlichungsnummer EP 1 103 615, wurde als Stand der Technik gemäß Artikel 54(3),(4) EPÜ 1973 entgegengehalten.

- VI. Mit Schreiben vom 30. März 2009 reichte die Beschwerdeführerin den Anspruch 1 eines Hilfsantrags I ein und machte geltend, dass Dokument D14 nicht als Stand der Technik gemäß Artikel 54(3),(4) EPÜ 1973 galt, da die Benennungsgebühren nach Regel 23a EPÜ 1973 nicht wirksam entrichtet worden waren.
- VII. Mit Fax vom 23. April 2009 wurde der Beschwerdeführerin mitgeteilt, dass aus der europäischen Anmeldung D14 die Priorität für die internationale Anmeldung Nr. PCT/EP 00/11723 beansprucht wurde. Diese internationale Anmeldung wurde unter der internationalen Veröffentlichungsnummer WO 01/38548 am 31. Mai 2001 in English veröffentlicht und ist am 22. Mai 2002 wirksam in die regionale Phase eingetreten. Die Kammer führte diese internationale Anmeldung als Dokument D16 und als neuheitsschädliche Entgegenhaltung gemäß Artikel 54(3) und 158(1),(2) EPÜ 1973 in das Verfahren ein.
- VIII. Die mündliche Verhandlung fand am 28. April 2009 statt. In der Verhandlung ersetzte die Beschwerdeführerin alle vorherigen Anträge durch einen einzigen während der mündlichen Verhandlung neu eingereichten Antrag mit den Ansprüchen 1 bis 31.

IX. Anspruch 1 gemäß dem einzigen **Antrag** lautet wie folgt:

"1. Genkomplex zur reversiblen Immortalisierung von Zellen, mit einem immortalisierenden Genbereich, der zumindest ein Resistenzgen, ein Telomerase-Gen und ein Suizidgen aufweist, zwei den immortalisierenden Genbereich flankierenden Sequenzen, die als Erkennungsstellen für homologe intramolekulare Rekombination fungieren, und zwei dem immortalisierenden Genbereich und den Sequenzen vorangestellten, jeweils flankierende Promotoren."

Ansprüche 2 bis 5 betrafen bevorzugte Ausführungsformen des Genkomplexes gemäß Anspruch 1. Ansprüche 6 bis 23 waren auf ein Verfahren zur Gewinnung von Zellen gerichtet, das folgende Schritte umfasste: (a) Bereitstellen von organbezogenen Zellen, (b) Immortalisieren der organbezogenen Zellen durch Transfer des Genkomplexes aus einem der Ansprüche 1 bis 5, (c) Expansion der immortalisierten Zellen aus (b) und Reversion der Immortalisierung der expandierten Zellen. Anspruch 24 war auf Zellen gerichtet, die nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 23 hergestellt worden waren. Ansprüche 25 und 26 hatten als Gegenstand die Verwendung der Zellen aus Anspruch 24. Anspruch 27 betraf ein Arzneimittel, das Zellen nach Anspruch 24 enthielt. Ansprüche 28 und 29 waren auf ein Plasmid bzw. einen viralen Vektor gerichtet, die den Genkomplex nach einem der Ansprüche 1 bis 5 enthielten. Anspruch 30 betraf ein Transplantat, das Zellen nach Anspruch 24 enthielt. Anspruch 31 war auf ein Kit gerichtet, das den Genkomplex nach einem der Ansprüche 1 bis 5 enthielt.

X. In dieser Entscheidung wird auf folgende
Entgegenhaltungen Bezug genommen:

(2) N. Kobayashi et al., Science, 18. Februar 2000,
Band 287, Seiten 1258 bis 1262;

(5) W.C. Hahn et al., Nature, 29. Juli 1999, Band 400,
Seiten 464 bis 468;

(15) K.A. Westerman & P. Leboulch, Proc. Natl. Acad. Sci.
USA, August 1996, Band 93, Seiten 8971 bis 8976;

(16) WO 01/38548 (Veröffentlichungsdatum: 31. Mai 2001,
Prioritätsnummer: EP 99 123 498.0, Prioritätsdatum:
25. November 1999).

XI. Das Vorbringen der Beschwerdeführerin, soweit es für die
vorliegende Entscheidung relevant ist, lässt sich wie
folgt zusammenfassen:

Artikel 123(2) EPÜ

Anspruch 1 wie ursprünglich eingereicht beziehe sich auf
einen Genkomplex mit *"zumindest einem, dem
immortalisierenden Genbereich vorangestellten Promotor"*.
Dadurch sei die Anwesenheit von mehreren Promotoren im
beanspruchten Genkomplex explizit in Erwägung gezogen.
In der Figur 1 der veröffentlichten Anmeldung sei ein
Genkomplex mit zwei dem immortalisierenden Genbereich
vorangestellten Promotoren zu erkennen. Auf Seite 30,
dritter Absatz der Anmeldung werde dieser Genkomplex mit
allgemeinen *"exzisierten DNA-Sequenzen"* in Verbindung
gebracht. Dadurch könne der Fachmann ersehen, dass der
Genkomplex nicht nur auf die in der Figur 1

exemplifizierte DNA-Sequenz des immortalisierenden Genbereichs eingeschränkt sei. Dieser Genkomplex könne auch andere in der Anmeldung beschriebene immortalisierende Genbereiche umfassen, wie z.B. einen ohne das Transformationsgen (SV40T).

Artikel 83 EPÜ 1973 in Zusammenhang mit Artikel 84 EPÜ 1973

Der Einwand der Prüfungsabteilung gemäß diesen Artikeln richtete sich ausschließlich gegen den Wortlaut "*Immortalisierungsgen zwecks Vermeidung eines Telomerverlustes*". Dieser Wortlaut sei im vorliegenden Anspruch 1 durch den Ausdruck "*Telomerase-Gen*" ersetzt worden. Damit sei der Einwand beseitigt. Aus dem Wortlaut des Anspruchs 1 gehe auch deutlich hervor, dass die zwei Promotoren den immortalisierenden Genbereich und die Sequenzen, die als Erkennungsstelle für homologe intramolekulare Rekombination fungieren, flankieren. Darüber hinaus sei durch den Wortlaut "*vorangestellten*" implizit angedeutet, dass es sich, wie in der Figur 1 abgebildet, um zwei (funktionell) entgegengesetzt orientierte Promotoren handele. Das Vorliegen von diesen zwei entgegengesetzt orientierten Promotoren definiere ein wesentliches Merkmal der beanspruchten Zellen.

Artikel 54(3) EPÜ

Dokument D16 offenbare keinen Genkomplex, der einen immortalisierenden Genbereich mit zwei flankierenden Promotoren beinhalte, geschweige denn zwei vorangestellte (entgegengesetzt orientierte) Promotoren. Ein Genkomplex mit der im vorliegenden Anspruch 1 gekennzeichneten Struktur lasse sich nicht von Dokument

D16 direkt ableiten. Daher könnten auch die aus Dokument D16 erhaltenen Zellen zwei entgegengesetzt orientierte Promotoren nicht enthalten.

Dokument D15 offenbare keinen anspruchsgemäßen Genkomplex, der ein Telomerase-Gen im immortalisierenden Genbereich erhalte. Das erfindungsgemäße Telomerase-Gen befinde sich innerhalb des immortalisierenden Genbereichs, so dass eine sichere Entnahme (Exzision) dieses Gens aus den transformierten Zellen ermöglicht werde. Dagegen offenbare Dokument D15 allenfalls einen zusätzlichen Einsatz von Telomerase zu SV40T, ohne jedoch eine transiente Immortalisierung zu bewirken, sondern nur eine unkontrollierte, stabile Immortalisierung indem das Telomerase-Gen in das Genom der transformierten Zellen integriert werden könne. Zellen, die ein Telomerase-Gen integriert haben, könnten aber medizinisch nicht verwendet werden. Es handele sich daher ebenfalls bei Dokument D15 nicht um eine reversible Immortalisierung, da das Telomerase-Gen in den transformierten Zellen stabil unter Integration verbleibe.

Dokument D2 verwende nur ein Transformationsgen (SV40T), das zu einem Telomeren-Verlust bzw. einer Telomeren-Verkürzung führe. Dieses Dokument offenbare lediglich genetisch instabile Zellen, die sich von den erfindungsgemäßen Zellen strukturell voneinander unterscheiden.

Anspruch 24 sei ein so genannter "Product-by-Process" Anspruch. Fakt sei, dass das erfindungsgemäße Verfahren die Zellen durch Entnahme des immortalisierenden Genbereichs strukturell ändere, so dass zwei

entgegengesetzt orientierte Promotoren in den erhaltenen Zellen verbleiben. Hierbei handele es sich um eine verfahrensspezifische Änderung, die eben nicht ausdrücklich in den Ansprüchen gewürdigt werden müsse, sondern gemäß Rechtsprechung bereits hinreichend für einen "Product-by-Process" Anspruch die Neuheit herstelle. Die erhaltenen Zellen wiesen zudem keinen Telomeren-Verlust auf. Es seien geeignete angereicherte Zellen, die ein potentiellles Arzneimittel darstellen, indem sie einem Patient verabreicht werden.

Artikel 56 EPÜ 1973

Keines der im Verfahren befindlichen Dokumente offenbare ein Telomerase-Gen unter Kontrolle eines erfindungsgemäßen Genkomplexes, der eine vorteilhafte, sichere Entfernung dieses Gens durch Entnahme des Genkomplexes von der transformierten Zellen ermögliche. Dokument D2 betreffe eine nicht erfüllbare Immortalisierung mittels des Transformationsgens SV40T. Eine Immortalisierung erfolge allenfalls nur unter einer Telomerase-Aktivierung durch eine spontane Mutation. Dokument D5 offenbare ebenfalls keine reversible Immortalisierung und sei daher für Anspruch 1 irrelevant. Dokument D15 sei als nächstliegender Stand der Technik zu bezeichnen. Allerdings offenbare dieses Dokument keine erfindungsgemäß reversible Immortalisierung, da das Telomerase-Gen in den transformierten Zellen stabil unter Integration in ihrem Genom verbleiben könne.

Angesichts dieses Standes der Technik könne die der Anmeldung zugrunde liegende Aufgabe darin gesehen werden, immortalisierte Zellen bereitzustellen, ohne dass das Telomerase-Gen und gegebenenfalls das Transformationsgen

in diesen Zellen verbleiben (d.h. immunologisch und klinisch unbedenkliche Zellen). Hierzu werde erfindungsgemäß ein Genkomplex mit den Merkmalen des vorliegenden Anspruchs 1 vorgeschlagen, der eine vollständige, kontrollierte Exzision des Telomerase-Gens und gegebenenfalls des Transformationsgens erlaube. Dieser Genkomplex ermögliche eine transiente, reversible Immortalisierung, so dass medizinisch verwendbare Zellen erhalten bzw. angereichert werden könnten, die beispielsweise für ein Transplantat verwendbar seien. Ebenfalls sei es wichtig, solche Zellen wiederzuerkennen, so dass der Verbleib von entgegengesetzt orientierten Promotoren kein Scheinmerkmal darstelle, sondern gerade für diverse medizinische Verwendungen ein nützliches Merkmal zur Wiederidentifizierung (z.B. mit einer Sonde) darstelle. Ein Genkomplex gemäß vorliegendem Anspruch 1 lasse sich weder aus einem einzelnen Dokument noch aus einer Kombination der zitierten Dokumente ableiten. Der Fachmann finde keinen Hinweis auf die beanspruchte Lösung in diesen Dokumenten. Daher sei der beanspruchte Gegenstand erfinderisch.

Artikel 82 EPÜ 1973

Da keines der zitierten Dokumente einen neuheitsschädlichen Stand der Technik darstelle, sei ebenfalls die Einheitlichkeit des vorliegenden Antrags gegeben. Die Ansprüche auf ein erfindungsgemäßes Verfahren zur reversiblen Immortalisierung und die daraus erhaltenen Zellen stützten sich auch auf ein einheitliches, erfinderisches Konzept.

- XII. Die Beschwerdeführerin (Patentanmelderin) beantragt, die Zurückweisungsentscheidung aufzuheben und ein Patent auf

der Basis des einzigen Antrags, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vom 28. April 2009, zu erteilen.

Entscheidungsgründe

1. Diese Entscheidung erging nachdem die revidierte Fassung des Europäischen Patentübereinkommens (EPÜ) am 13. Dezember 2007 in Kraft getreten ist. Da die vorliegende Anmeldung zu diesem Zeitpunkt anhängig war, finden die Übergangsbestimmungen nach Artikel 7(1), Satz 2, der Akte zur Revision des EPÜ vom 29. November 2000 und die Entscheidungen des Verwaltungsrats vom 28. Juni 2001 (Sonderausgabe Nr. 1, ABl. EPA 2007, 197) und 7. Dezember 2006 (Sonderausgabe Nr. 1, ABl. EPA 2007, 89) vorliegend Anwendung. Nachfolgend ohne Zusatz zitierte Artikel und Regeln des EPÜ beziehen sich auf solche des EPÜ in der revidierten Fassung, solche mit dem Zusatz "1973" auf Vorschriften der bis zu dem genannten Zeitpunkt geltenden Fassung des EPÜ.

Artikel 123(2) EPÜ

2. Auf Seite 13, zweiter Absatz der veröffentlichten internationalen Anmeldung wird der erfindungsgemäße Genkomplex mit einem immortalisierenden Genbereich beschrieben. Dieser Genkomplex wird durch i) zwei den Genbereich flankierende Sequenzen, die als Erkennungsstelle für homologe intramolekulare Rekombination fungieren, und ii) **zumindest einen**, dem Genbereich vorangestellten Promoter, gekennzeichnet. Den gleichen Wortlaut findet man wiederum in dem Anspruch 1 der Anmeldung (vgl. Seite 13, zweiter Absatz und Anspruch 1 der veröffentlichten Anmeldung). Dadurch

- werden Ausführungsformen in Erwägung gezogen, die mehr als einen, dem Genbereich vorangestellten Promotor enthalten können.
3. Die im vorliegenden Anspruch 1 genannte Auswahl von zwei Promotoren hat eine Basis in der Figur 1 der vorliegenden Anmeldung. Der Wortlaut vom Anspruch 1 gibt auch zutreffend die in der Figur 1 angegebene Struktur des Genkomplexes wider. Gemäß diesem Wortlaut flankieren die zwei Promotoren sowohl den immortalisierenden Genbereich als auch die Sequenzen, die als Erkennungsstelle für homologe intramolekulare Rekombination fungieren. Das zusätzlich in Anspruch 1 aufgenommene Merkmal "vorangestellten" definiert, wie in der Figur 1 abgebildet, zwei entgegengesetzt orientierte Promotoren. Aus der Beschreibung lässt sich auch ebenfalls entnehmen, dass im Gegensatz zum Telomerase-Gen, das für alle Zellentypen unentbehrlich ist, das Transformationsgen nur für terminal differenzierte Ausgangszellen erforderlich ist (vgl. Seite 13, vierter und fünfter Absatz der veröffentlichten Anmeldung). Daher wird der Fachmann das Transformationsgen des in der Figur 1 abgebildeten Genkomplexes nur als optional betrachten.
4. Die Prüfungsabteilung hat in ihrer Entscheidung keinen Einwand unter Artikel 123(2) EPÜ 1973 erhoben. Auch die Kammer sieht keinen Grund, die anderen Ansprüche in dieser Hinsicht zu beanstanden. Somit sind die Voraussetzungen von Artikel 123(2) EPÜ 1973 erfüllt.

Artikel 83 EPÜ 1973 und Artikel 84 EPÜ 1973

5. Der von der Prüfungsabteilung beanstandete Wortlaut "*Immortalisierungsgen*" bzw. "*Immortalisierungsgen zwecks Vermeidung eines Telomerverlustes*" (vgl. Seiten 5 und 6, Punkt 1 der angefochtenen Entscheidung) ist in dem vorliegenden Anspruch 1 durch den spezifischeren Ausdruck "*Telomerase-Gen*" ersetzt worden. Diese neue Formulierung wurde selbst von der Prüfungsabteilung in ihrem Bescheid vom 5. Februar 2007 vorgeschlagen, um den Einwand unter Artikel 83 EPÜ 1973 ausräumen zu können (vgl. Seite 2, Punkt 3). Aus dem gesamten entgegengehaltenen Stand der Technik geht eindeutig hervor, dass sowohl Telomerase-, Resistenz- und Suizid-Gene als auch Transformationsgene dem Fachmann bekannt waren. Dieser im Verfahren genannte Stand der Technik, insbesondere die Dokumente D2 (SV40T und NKNT-3 menschliche Leberzellen), D5 (H-rasV12 und HEK menschliche embryonale Nierenzellen) und D15 (SV40T und mehrere Säugertier-Zellen, vgl. Seite 8974, Tabelle 1), zeigt auch, dass der Fachmann ohne unzumutbaren Aufwand die Immortalisierung von Zellen erreichen kann. Alle wesentlichen Bestandteile vom Anspruch 1 waren für den Fachmann vorhanden (Artikel 83 EPÜ 1973) und die in der Figur 1 der Anmeldung angegebene Struktur des Genkomplexes wird auch zutreffend durch den Wortlaut des Anspruchs 1 berücksichtigt (vgl. Absatz 3 oben) (Artikel 84 EPÜ 1973).

6. Die Erfordernisse des Artikels 83 EPÜ 1973 und des Artikels 84 EPÜ 1973 sind erfüllt.

Artikel 54(1) EPÜ 1973

7. Die internationale Anmeldung Nr. PCT/EP00/11723 (D16), die die Priorität vom 25. November 1999 der europäischen Prioritätsanmeldung Nr. 99 123 498.0 wirksam beansprucht, wurde unter der internationalen Veröffentlichungsnummer WO 01/38548 am 31. Mai 2001 in English veröffentlicht und ist wirksam am 22. Mai 2002 in die europäische Phase vor dem Europäischen Patentamt eingetreten. Daher könnte diese Anmeldung als Stand der Technik im Sinne von Artikel 54(3) EPÜ gelten, sofern sie neuheitsschädlich ist.

8. Dokument D16 offenbart Vektoren, die verschiedene Kombinationen von Immortalisierungsgenen enthalten. Insbesondere werden Kombinationen bevorzugt, die als Immortalisierungsgen zumindest ein Proliferationsgen (Onkogene), ein Antisenescenz Gen (Telomerase-Gen) und ein Antiapoptotic Gen enthalten (vgl. Seiten 9 und 10). Auf Seite 11 sind spezifische Kombinationen mit Bmi-1, SV40T, Telomerase und Bcl-2 aufgelistet. Als bevorzugte Ausführungsform wird jedoch ein Cocktail von Vektoren angegeben, wobei jeder Vektor ein Immortalisierungsgen enthält (vgl. Seite 11, letzter Absatz). Beispiel 4 bezieht sich auf einen ersten (mit SV40T) und zweiten (mit Telomerase) Vektor, so wie auf Vektoren, die verschiedene Kombinationen mit SV40T, Bmi-1, Bcl-2 und Telomerase aufweisen. Diese Kombinationen sind in den Figuren 1 (indem das "enhanced green fluorescent protein" E GFP-Gen durch ein Immortalisierungsgen zu ersetzen sei) und 5 aufgezeigt. Die Vektoren aus diesen Figuren enthalten auch ein Suizid-Gen (HSV1-TK, vgl. Seite 22 dritter Absatz und Seite 39, Beispiel 3) und ein Deimmortalisierung-System (LoxP/Cre) (vgl. Seite 12

und Seite 37, Beispiel 1). Die Verwendung von Antibiotika-Resistenzen als zusätzliche Selektionsmarker wird ebenfalls in Dokument D16 genannt (vgl. Seite 22, vierter Absatz). Keiner von diesen Vektoren enthält mehr als einen Promotor, geschweige denn zwei vorangestellte, jeweils flankierende Promotoren, wie gemäß vorliegendem Anspruch 1 erfordert. Dieses Merkmal kennzeichnet ebenfalls die in Anspruch 24 beanspruchten Zellen. Folglich sind diese Zellen auch neu gegenüber den Zellen, die mittels der in Dokument D16 beschriebenen Vektoren bei Entnahme der Immortalisierung- und Suizid-Genen erhalten werden.

9. Die internationale Anmeldung D16 offenbart nicht den gleichen Gegenstand wie derjenige der vorliegenden Ansprüche und ist somit nicht neuheitsschädlich. Daher kann es dahingestellt bleiben, ob Artikel 158(1), Satz 2,(2) und Regel 106 EPÜ 1973 im vorliegenden Fall anzuwenden sind, wonach es auch auf den gleichen räumlichen Geltungsbereich der früheren internationalen Anmeldung und der späteren europäischen Anmeldung ankommt.

10. Die Kammer stellt auch fest, dass keines der im Verfahren zitierten Dokumente alle spezifischen Merkmale des vorliegenden Anspruchs 1 aufweist. In der Tat, betrifft der von der Prüfungsabteilung erhobene Neuheitseinwand lediglich den Gegenstand des Anspruchs 24, nämlich Zellen, die durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 23 hergestellt worden sind (vgl. Seite 7, Punkt 2 der angefochtenen Entscheidung). Obwohl diese Zellen als "Product-by-Process" definiert sind, geht aus der vorliegenden Anmeldung deutlich hervor, dass diese

Zellen als wesentliche Merkmale i) die Abwesenheit jeglicher Telomerase-Aktivität und ii) die Anwesenheit von zwei entgegengesetzt orientierten Promotoren (wie in der Figur 1 der Anmeldung gezeigt) enthalten.

11. Dieses letztere Merkmal ist aus den einzigen als relevant anzusehenden Dokumente D2 und D15, die angeblich eine reversible Immortalisierung von Zellen mittels eines Deimmortalisierung-Systems (LoxP/Cre) offenbaren, nicht zu entnehmen (vgl. Figur 1 der Dokumente D2 und D15). Darüber hinaus, ist auch davon auszugehen, dass in den Zellen von Dokument D2 nach Entnahme des mit dem Transformationsgen immortalisierenden Genbereichs noch Telomerase-Aktivität vorhanden ist, wie in der Beschreibung der vorliegenden Anmeldung im Detail beschrieben wird (vgl. Seite 6, letzter Absatz bis Seite 8, zweiter Absatz und Absatz 14 unten).
12. Folglich erfüllen die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche die Erfordernisse des Artikels 54(1) EPÜ 1973.

Artikel 56 EPÜ 1973

13. Die Dokumente D2 und D15 beschreiben einen Genkomplex, mit einem immortalisierenden Genbereich, der ein Resistenzgen (HgroR), ein Transformationsgen (SV40T) und ein Suizidgen (HSV-TK) aufweist, zwei den Genbereich flankierenden Sequenzen (LoxP), die als Erkennungsstellen für homologe intramolekulare Rekombination fungieren, und einem dem Genbereich und den Sequenzen vorangestellten, flankierenden Promotor (MoMLV LTR) (vgl. Figur 1 der Dokumente D2 und D15). Der Genkomplex wird angeblich zur reversiblen Immortalisierung von Zellen verwendet, wobei das

Cre/LoxP-System den Transfer und die Entnahme des immortalisierenden Genbereichs in den Zellen ermöglicht.

14. Im Gegensatz zu Dokument D15, wird in Dokument D2 eine mögliche Funktion der Telomerase in der Immortalisierung der mit dem immortalisierenden Genbereich transformierten Zellen nicht erwähnt. Jedoch, gemäß der Beschreibung der vorliegenden Anmeldung, ist der Erfolg des in Dokument D2 beschriebenen Immortalisierung-Verfahrens davon abhängig, dass eine Aktivierung der Telomerase durch eine spontane Mutation erfolgt. Das hat zur Folge, dass die Telomerase-Aktivität nicht gezielt wieder abgeschaltet und entfernt werden kann, so dass die Zellen auch nach Entnahme des immortalisierenden Genbereichs - und im Gegensatz zu den beanspruchten Zellen - zu Krebszellen entarten können (vgl. Seite 8, zweiter Absatz der veröffentlichten Anmeldung). Die Akte enthält kein schriftliches Dokument, das dieses Argument widerlegt.

15. Dokument D15 bezieht sich auf die "replikative Zell-Seneszenz"-Theorie und auf die von dieser Theorie vorgeschlagenen "M1 arrest" und "M2 crisis". In Zusammenhang mit den M1 und M2 Krisen wird das Zell-Seneszenz-Problem ausdrücklich erwähnt und die mit einem erhöhten "*mean population doubling level*" (MDPL) verbundene Telomeren-Verkürzung wird eindeutig gemessen (vgl. Seiten 8973 und 8974, überbrückender Absatz, Seite 8975, Figur 4). Die Funktion der Telomerase, um die M2 Krise zu überwinden, wird auch in diesem Dokument erklärt. Dementsprechend wird der Fachmann angeregt, eine transiente Expression der Telomerase-Aktivität während der Cre/LoxP reversiblen Immortalisierung der Zellen zu erreichen, so dass ihre mitotische Uhr

abgeglichen oder zurückgesetzt wird und dadurch die replikative Seneszenz der Zellen verzögert (vgl. Seite 8975, rechte Spalte).

16. Ausgehend vom Dokument D15, das den nächstliegenden Stand der Technik darstellt, kann die zu lösende objektive technische Aufgabe darin gesehen werden, die Anregung von diesem Dokument zur Verzögerung der Zellen Seneszenz durchzuführen und somit eine Alternative zu den im Dokument D15 erhaltenen Zellen bzw. zu dem in der Figur 1 von Dokument D15 beschriebenen Genkomplex zur Verfügung zu stellen. Diese Aufgabe wird durch den beanspruchten Gegenstand in seinem gesamten Umfang gelöst.

17. Der im vorliegenden Anspruch 1 beanspruchte Genkomplex zur reversiblen Immortalisierung von Zellen enthält einen immortalisierenden Genbereich, der (zumindest) ein Telomerase-Gen, ein Resistenzgen und ein Suizidgen innerhalb von zwei flankierenden Erkennungs-Sequenzen, die für homologe intramolekulare Rekombination fungieren, aufweist. Durch diesen Genkomplex wird erreicht: erstens, eine transiente Expression der Telomerase-Aktivität ausschließlich nur während der reversiblen Immortalisierung der Zellen bzw. der Expression eines Transformationsgens und zweitens, eine sichere und vollständige Entfernung von der Telomerase-Aktivität nach Entnahme des immortalisierenden Genbereichs aus den Zellen. Die dadurch erhaltenen Zellen weisen keine weitere Telomerase-Aktivität auf und können nicht (im Gegensatz zu den in Dokument D2 beschriebenen Zellen) zu Krebszellen entarten. Diese Zellen können auch durch die Anwesenheit von zwei entgegengesetzt orientierten Promotoren leicht identifiziert werden (vgl. Absätze 10

und 11 oben). Damit wird die zu lösende technische Aufgabe erfolgreich gelöst.

18. Obwohl in Dokument D15 ein Hinweis auf eine transiente Expression der Telomerase-Aktivität während dem Cre/LoxP reversiblen Immortalisierung-Verfahren gegeben wird (vgl. Absatz 15 oben), bestand für den Fachmann keine unmittelbare Veranlassung das Telomerase-Gen innerhalb des immortalisierenden Genbereichs - geschweige denn mit zwei vorangestellten, jeweils flankierenden Promotoren - anzuordnen. Verschiedene Möglichkeiten standen dem Fachmann zur Verfügung, um die Anregung von Dokument D15 auszuführen. Dies wird auch durch den im Verfahren zitierten Stand der Technik bewiesen. Insbesondere, Dokument D5, das sich mit einem nicht-reversiblen Immortalisierung-Verfahren mittels des Telomerase-Gens (hTERT) und eines Transformationsgens (H-rasV12) beschäftigt, beschreibt eine serienmäßige, d.h. getrennte und unabhängige Einführung von beiden Genen in menschliche HEK Zellen (vgl. Seite 465, erster Absatz). Sogar das später veröffentlichte Dokument D16 (hier nur als "Expertenmeinung" zitiert) beschreibt als bevorzugte Ausführungsform ein Cocktail von Vektoren (vgl. Seite 11, letzter Absatz und Absatz 8 oben). Allerdings, sollte in diesen beiden Fällen das Telomerase-Gen mit einem induzierbaren (transienten) Promotor funktionell verknüpft sein oder mit einem alternativen System ausgestattet werden, das es dem Fachmann ermöglichte, die Telomerase-Aktivität beliebig zu regulieren. Solche Systeme waren dem Fachmann wohl bekannt und zugänglich.
19. Es ist zu bemerken, dass es in den vorhandenen Dokumenten keinen deutlichen Hinweis auf die spezifische Struktur des beanspruchten Genkomplexes gibt. Die

Prüfungsabteilung hatte schon in ihren Bescheiden von 20. Juli 2005 (vgl. Seite 4, Absatz 3.2) und 5. Februar 2007 (vgl. Seite 2, Absatz 5) die erfinderische Tätigkeit von diesem Genkomplex mit einem Telomerase-Gen explizit anerkannt. Die Kammer sieht keinen Grund von der Feststellung der Prüfungsabteilung abzuweichen.

20. Nach Auffassung der Kammer ist es auch unbestritten, dass die im vorliegenden Anspruch 24 beanspruchten Zellen, die keine Telomerase-Aktivität aufweisen, nicht nur neu gegenüber den Zellen des Dokuments D2 sind (vgl. Absatz 11 oben), sondern auch erfinderisch. Da in Dokument D2 keine Erwähnung von einer Aktivierung der Telomerase durch spontane Mutation zu finden ist, hat der Fachmann aus diesem Dokument keine Anregung, eine solche Telomerase-Aktivität zu inhibieren, geschweige denn sie erfolgreich gezielt und vollständig zu entfernen oder abzuschalten, wie in der vorliegenden Anmeldung beschrieben wird. In dieser Hinsicht sind auch die aus Dokument D15 erhaltenen Zellen ähnlich, wenn nicht sogar identisch mit den in Dokument D2 beschriebenen Zellen. Darüber hinaus ist es, insofern als die Regulierung der Telomerase-Aktivität in Dokument D15 nur generell vorgeschlagen wird, auch nicht möglich abzuschätzen, welche spezifischen technischen Merkmale diese eventuellen Zellen kennzeichnen werden. Die Anwesenheit einer Telomerase-Aktivität in den vom Stand der Technik bekannten Zellen kann - im Gegensatz zu den vorteilhaften beanspruchten Zellen - als unmittelbare Folge haben, dass sie schnell zu Krebszellen entarten. Darüber hinaus enthalten die beanspruchten Zellen keine Antibiotika-Resistenz, sondern ein spezifisches Konstrukt, nämlich zwei entgegengesetzt orientierte

Promotoren, die auch ihre leichte Identifizierung ermöglichen (vgl. Absatz 17 oben).

21. Folglich erfüllt der Gegenstand der Ansprüche 1 und 24, und somit auch der Gegenstand der abhängigen Ansprüche, die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ 1973.

Artikel 82 EPÜ 1973

22. Da keine der zitierten Entgegenhaltungen die Neuheit des beanspruchten Gegenstandes in Frage stellen kann (vgl. Absätze 7 bis 12) und die erfinderische Tätigkeit dieses Gegenstandes auch anerkannt wird (vgl. Absätze 13 bis 21), kann der Genkomplex gemäß vorliegendem Anspruch 1 als gemeinsames Merkmal für alle anderen Ansprüche angesehen werden. Die Kammer kann sich daher dem Einwand der Prüfungsabteilung bezüglich einer mangelnden Einheitlichkeit der vorliegenden Ansprüche nicht anschließen. Die Erfordernisse des Artikels 82 EPÜ 1973 sind ebenfalls erfüllt.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

1. Die angefochtene Entscheidung wird aufgehoben.

2. Die Angelegenheit wird an die erste Instanz mit der Anordnung zurückverwiesen, ein Patent mit folgenden Ansprüchen und einer noch anzupassenden Beschreibung zu erteilen:

Ansprüche: Nr. 1 - 31, eingereicht während der mündlichen Verhandlung vom 28. April 2009.

Der Geschäftsstellenbeamte:

Der Vorsitzende:

A. Wolinski

L. Galligani