

Code de distribution interne :

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

D E C I S I O N
du 3 décembre 2004

N° du recours : T 0729/99 - 3.3.8
N° de la demande : 90905207.8
N° de la publication : 0419621
C.I.B. : C12N 15/00
Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Procédé de remplacement spécifique d'une copie d'un gène présent dans le génome receveur par l'intégration d'un gène différent de celui où se fait l'intégration

Titulaire du brevet :

Institut Pasteur

Opposante :

Cell Genesys, Inc.

Référence :

Recombinaison homologue/INSTITUT PASTEUR

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54, 56, 111

Mot-clé :

"Requête principale - nouveauté (non)"
"Requête auxiliaire n° 1 - nouveauté et activité inventive par rapport aux documents (E18) et (E19) (oui)"
"Renvoi (oui)"

Décisions citées :

-

Exergue :

-



N° du recours : T 0729/99 - 3.3.8

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.8
du 3 décembre 2004

Requérante : Cell Genesys, Inc.
(Opposante) 322 Lakeside Drive
Foster City, California 94404 (US)

Mandataire : Hallybone, Huw George
Carpmaels and Ransford
43 Bloomsbury Square
London WC1A 2RA (GB)

Intimé : Institut Pasteur
(Titulaire du brevet) 25 - 28, rue du Docteur Roux
F-75724 Paris Cedex 15 (FR)

Mandataire : Almond-Martin, Carol
Ernest Gutmann - Yves Plasseraud S.A.
88 Boulevard des Belges
F-69452 Lyon Cedex 06 (FR)

Décision attaquée : Décision de la division d'opposition de l'Office
européen des brevets signifiée par voie postale
le 10 mai 1999 par laquelle l'opposition formée à
l'égard du brevet n° 0419621 a été rejetée
conformément aux dispositions de l'article 102(2)
CBE.

Composition de la Chambre :

Président : L. Galligani
Membres : M. R. Vega Laso
M. B. Günzel

Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen n° 90 905 207.8 (publiée sous le numéro WO 90/11354) a donné lieu à la délivrance du brevet n° 0 419 621 intitulé "Procédé de remplacement spécifique d'une copie d'un gène présent dans le génome receveur par l'intégration d'un gène différent de celui où se fait l'intégration", sur la base d'un jeu de 28 revendications pour tous les Etats contractants désignés.

II. La revendication 1 du brevet tel que délivré était libellée de la manière suivante :

"1. Procédé de remplacement ou d'insertion spécifique, d'un gène notamment par ciblage d'un ADN, dit ADN d'insertion constitué par la totalité d'un gène, ou par une partie d'un gène susceptible d'être rendu fonctionnel, ou dont le fonctionnement peut être rendu plus efficace, lorsqu'il est recombiné avec un ADN de complément pour alors fournir un gène recombinant complet dans le génome d'une cellule eucaryote, caractérisé en ce que

- le site d'insertion se trouve dans un gène choisi, dit gène receveur choisi, et contenant l'ADN de complément, et en ce que
- l'on transfecte des cellules eucaryotes avec un vecteur contenant un insérat comprenant lui-même l'ADN d'insertion et deux séquences dites "flanquantes" de part et d'autre de l'ADN d'insertion, respectivement homologues à deux séquences génomiques qui jouxtent le site d'insertion souhaité dans le gène receveur,

- l'ADN d'insertion étant hétérologue vis-à-vis du gène receveur, et
- les séquences flanquantes, étant choisies parmi celles qui constituent le susdit ADN de complément et qui autorisent, par recombinaison homologue avec des séquences correspondantes du gène receveur, la reconstitution d'un gène recombinant complet dans le génome de la cellule eucaryote, à condition que lorsque l'ADN d'insertion est constitué d'une séquence codante, il ne s'agit pas de la séquence codante d'un gène codant pour un agent de sélection."

Le texte de la revendication indépendante 2 était identique à celui de la revendication 1, à l'exception de la caractéristique restrictive "*à condition que lorsque l'ADN d'insertion est constitué ...*" qui a été remplacée par la caractéristique "*le gène receveur étant un gène qui, normalement, n'est pas transcrit dans la cellule eucaryote*". Les revendications 3 à 6 portaient sur des modes particuliers de réalisation des procédés selon les revendications 1 et 2. La revendication indépendante 7 concernait un procédé de remplacement spécifique d'une séquence régulatrice d'un gène et les revendications dépendantes 8 à 18 se rapportaient à des aspects particuliers des procédés selon les revendications 1, 2 et 7. La revendication 19 concernait un procédé de production d'animaux transgéniques. Les revendications indépendantes 20, 24 et 28 concernaient différentes séquences d'acide nucléique, et les revendications 21 et 22 se rapportaient à des caractéristiques supplémentaires de la séquence selon la revendication 20. La revendication 23 concernait un

vecteur comportant la séquence d'acide nucléique selon l'une des revendications 20 et 21. Les revendications 25 et 26 concernaient des cellules eucaryotes (en particulier, des cellules souches embryonnaires ; cf. revendication 26) et la revendication 27 concernait l'utilisation de la séquence d'acide nucléique selon la revendication 20.

- III. Une opposition a été formée en vue d'obtenir la révocation du brevet. L'opposition était fondée sur les motifs de l'article 100a) CBE, à savoir que l'objet des revendications 1 à 28 n'était pas nouveau (article 54 CBE) et/ou n'impliquait pas d'activité inventive (article 56 CBE). Par ailleurs, la priorité du brevet a été contestée.
- IV. La division d'opposition a rejeté l'opposition conformément à l'article 102(2) CBE. D'après la décision, signifiée par voie postale le 10 mai 1999, le document de priorité divulguait un enseignement suffisant pour permettre à la personne du métier de mettre en oeuvre le procédé selon l'invention. La priorité a donc été considérée comme valable. En conséquence, le contenu des demandes européennes n^{os} 91 900 640.3 et 91 903 051.0 (publiées respectivement sous les numéros WO 91/06666 et WO 91/09955) citées par l'opposante n'a pas été considéré comme faisant partie de l'état de la technique selon l'article 54(3) CBE. La division d'opposition a aussi estimé que les revendications 1 et 2 du brevet tel que délivré remplissaient les conditions de l'article 54(1) et (2) CBE car l'objection de manque de nouveauté soulevée par l'opposante sur la base du document

(E18) : O. Smithies et al., Nature, 19 septembre 1985,
Vol. 317, n° 6034, pages 230 à 234

n'était pas fondée. Le document (E18) divulguait un procédé impliquant l'insertion d'un ADN dans un **locus** (le locus de la globine β), alors que les revendications 1 et 2 précisait que le site d'insertion se trouvait dans un **gène**. De plus, la revendication 1 indiquait que "lorsque l'ADN d'insertion est constitué d'une séquence codante, il ne s'agit pas de la séquence codante d'un gène codant pour un agent de sélection", alors que la séquence codante du gène *neo* insérée dans le procédé selon (E18) codait pour un agent de sélection. Enfin, la division d'opposition a estimé que l'objet des revendications 1, 2, 4 et 9 à 27 n'était pas évident par rapport au document (E18) en combinaison avec les connaissances générales dans le domaine, ou par rapport à ce même document combiné avec le document

(E19) : A. Zimmer et P. Gruss, Nature, 9 mars 1989,
Vol. 338, no. 6211, pages 150 à 153.

Par conséquent, lesdites revendications étaient conformes aux dispositions de l'article 56 CBE.

V. Un recours a été formé par l'opposante (requérante) contre la décision de la division d'opposition. Dans son mémoire de recours, la requérante a maintenu les objections soulevées dans la procédure d'opposition et a contesté la distinction faite par la division d'opposition entre les termes "gène" et "locus". Pour étayer ses arguments, elle a produit un document additionnel. Le titulaire du brevet (intimé) a répondu au recours.

- VI. Par lettre reçue le 21 août 2003, un tiers (dénommé "Professeur Yaffle") a présenté des observations en vertu de l'article 115 CBE sur les questions du manque de nouveauté et d'activité inventive par rapport aux revendications du brevet tel que délivré, et sur l'admissibilité du "disclaimer" dans la revendication 1. De nouveaux documents ont été déposés avec les observations.
- VII. Par lettre du 26 avril 2004, la requérante a présenté des arguments ultérieurs qui étaient étayés par des documents additionnels aussi bien que par des documents déposés par le tiers.
- VIII. Des observations et des documents additionnels ont été présentés par le même tiers par lettre datée du 5 octobre 2004.
- IX. La Chambre, en préparation à la procédure orale, a signalé dans une notification établie conformément à la règle 11(1) du règlement de procédure des chambres de recours les points qui semblaient revêtir une importance particulière dans le cadre du présent recours, et a fait des observations pour aider à concentrer la procédure orale sur les points essentiels.
- X. Dans une lettre datée du 29 octobre 2004, l'intimé a soulevé des questions relatives à la recevabilité des observations présentées par le soi-disant tiers selon l'article 115 CBE, et aux observations de la requérante. Il a requis le renvoi de l'affaire devant la première instance, si la chambre envisageait de tenir compte des

nouveaux documents présentés par ledit tiers ou par la requérante au cours de la procédure de recours.

- XI. Par lettre datée du 19 novembre 2004, un deuxième tiers (Dr Jon Broughton) a présenté des observations et des documents additionnels.
- XII. En réponse à la notification de la chambre, l'intimé a déposé par une lettre datée du 19 novembre 2004 cinq jeux de revendications I-V constituant des requêtes auxiliaires.
- XIII. Des observations additionnelles selon l'article 115 CBE faites par un troisième tiers (Dr Mark D. Baker) ont été présentées par lettre datée du 24 novembre 2004.
- XIV. Par lettre en date du 30 novembre 2004, l'intimé a contesté l'admissibilité des observations présentées par les tiers et a soumis une nouvelle requête auxiliaire à titre de première requête auxiliaire.
- XV. La procédure orale s'est tenue le 3 décembre 2004. Au cours de l'audience, l'intimé a déposé deux nouvelles requêtes auxiliaires (dénommées ensuite requête auxiliaire n° 1 et requête auxiliaire II). Ces requêtes s'ajoutaient aux requêtes auxiliaires figurant déjà dans la procédure.

La revendication 1 selon la requête auxiliaire n° 1, qui comprenait 13 revendications, était formulée de la manière suivante :

"1. Procédé de remplacement ou d'insertion spécifique, d'un gène notamment par ciblage d'un ADN, dit ADN

d'insertion constitué par une partie d'un gène susceptible d'être rendu fonctionnel, ou dont le fonctionnement peut être rendu plus efficace, lorsqu'il est recombiné avec un ADN de complément pour alors fournir un gène recombinant complet dans le génome d'une cellule eucaryote,

- le site d'insertion se trouve dans un gène choisi, dit gène receveur choisi, et contenant l'ADN de complément, et en ce que
- l'on transfecte des cellules eucaryotes avec un vecteur contenant un insérat comprenant lui-même l'ADN d'insertion et deux séquences dites "flanquantes" de part et d'autre de l'ADN d'insertion, respectivement homologues à deux séquences génomiques qui jouxtent le site d'insertion souhaité dans le gène receveur,
- l'ADN d'insertion étant hétérologue vis-à-vis du gène receveur, et
- les séquences flanquantes, étant choisies parmi celles qui constituent le susdit ADN de complément et qui autorisent, par recombinaison homologue avec des séquences correspondantes du gène receveur, la reconstitution d'un gène recombinant complet dans le génome de la cellule eucaryote,
- le gène receveur étant un gène qui, normalement, n'est pas transcrit dans la cellule eucaryote,
- caractérisé en ce que ledit ADN d'insertion contient soit une séquence codante dépourvue d'élément de régulation notamment d'un promoteur qui lui est propre, soit une séquence régulatrice,
- les séquences flanquantes étant choisies afin de permettre par recombinaison homologue selon le cas, soit l'expression de la séquence codante de l'ADN d'insertion entier sous le contrôle des séquences

régulatrices du gène receveur, soit l'expression d'une séquence codante du gène receveur sous le contrôle de séquences régulatrices de l'ADN d'insertion."

La revendication indépendante 2 dans ce jeu de revendications résultait d'une combinaison des revendications 7 et 8 du brevet tel que délivré, et les revendications 3 à 13 correspondaient aux revendications 9 à 19 du brevet tel que délivré, sauf pour la limitation des nouvelles revendications 6 et 13 aux procédés où l'ADN d'insertion était une partie d'un gène, et pour le remplacement du terme "le gène d'insertion" par "l'ADN d'insertion" dans la nouvelle revendication 7.

XVI. Dans la présente décision, il est également fait référence au document suivant :

(E1) : K. R. Thomas et M. R. Capecchi, Cell, 6 novembre 1987, Vol. 51, pages 503 à 512.

XVII. Les arguments présentés par la requérante peuvent être résumés comme suit :

Requête principale

Pour apprécier la nouveauté de l'objet de la revendication 1, il faut examiner l'étendue du "disclaimer" contenu dans cette même revendication. Le "disclaimer" porte uniquement sur l'ADN d'insertion et n'est pertinent que si l'ADN d'insertion se compose exclusivement de la séquence codante d'un gène marqueur de sélection. Etant donné que l'ADN d'insertion mis en oeuvre dans le procédé selon le document (E18) contient

non seulement la séquence codante mais également les séquences régulatrices du gène *neo*, un tel procédé ne saurait être exclu par le "disclaimer".

Le terme "gène" figurant dans les revendications du brevet litigieux se rapporte aussi bien à la séquence codante qu'aux séquences régulatrices. L'intimé n'a pas contesté cette interprétation. L'interprétation que la division d'opposition donne de la figure 1 du document (E18) n'est pas correcte. Cette figure montre que, même si la séquence codante reste intacte après l'insertion du gène hétérologue *neo*, les séquences régulatrices entre les gènes de la globine β et δ ont toutefois été interrompues par l'ADN d'insertion.

Requête auxiliaire n° 1

Le document (E18) représente l'état de la technique le plus proche. Ce document montre qu'il est possible de modifier *in vivo* un gène humain spécifique, tel que le gène de la globine β . Il propose d'appliquer à d'autres gènes d'organismes eucaryotes complexes le principe qui s'y trouve divulgué. Compte tenu de cet état de la technique, le problème à résoudre consiste à déceler la recombinaison homologue en l'absence d'un marqueur de sélection. Le brevet litigieux recourt à la technique PCR pour résoudre ce problème. Or, cette solution est déjà connue du document (E19). Le document (E19) divulgue l'intégration, par recombinaison homologue dans le génome, d'un oligonucléotide de 20 pb à l'aide de la technique PCR. La combinaison des documents (E18) et (E19) s'avère évidente et il ne saurait par conséquent y avoir une activité inventive.

XVIII. Les arguments présentés par l'intimé à l'appui de sa requête principale et de sa requête auxiliaire n° 1 peuvent en substance se résumer comme suit :

Requête principale

Le document (E18) décrit l'intégration de l'ADN d'insertion entre les gènes de la globine δ et de la globine β , et non pas à l'intérieur d'un gène. C'est ce qu'illustre la figure 1 et les indications fournies à la page 233, colonne de droite, lignes 7-9 du document cité. Une autre distinction existant entre l'objet des revendications et le procédé selon le document (E18) réside dans l'orientation différente des séquences flanquantes par rapport aux séquences génomiques. En outre, le procédé selon l'état de la technique ne prévoit pas d'ADN de complément permettant la reconstitution de la totalité du gène. La recombinaison homologue des séquences flanquantes du plasmide p $\Delta\beta$ 117 avec les séquences génomiques ne rend pas le gène inséré *neo* fonctionnel ni plus efficace. La caractéristique "*susceptible d'être rendu fonctionnel...*" figurant dans les revendications 1 et 2 est par conséquent une caractéristique distinctive supplémentaire qui établit la nouveauté de l'objet de la revendication.

Requête auxiliaire n° 1

La nouvelle revendication 1 se limite aux procédés dans lesquels le gène receveur n'est normalement pas transcrit dans la cellule eucaryote. La modification de tels gènes n'est que très difficilement réalisable au moyen des procédés connus à la date de priorité car, en l'absence d'un produit d'expression du gène, il n'est

souvent pas possible de procéder à la sélection des cellules contenant le gène modifié. C'est grâce à l'enseignement de l'invention qu'il a été possible de résoudre ce problème.

Contrairement au procédé décrit dans le document (E18), un gène chimérique est engendré par l'insertion ciblée de séquences d'ADN selon le procédé conformément à la revendication 1. Un gène, qui n'est normalement pas transcrit dans la cellule, peut ainsi s'exprimer sous le contrôle d'un promoteur étranger inséré par recombinaison homologue. Il est également possible d'exprimer, sous le contrôle d'un promoteur actif dans la cellule, la séquence codante d'un gène hétérologue non transcrit. L'homme du métier ne peut trouver aucune indication à ce sujet dans le document (E19).

XIX. La requérante a requis l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet.

L'intimé a requis à titre de requête principale le rejet du recours, et à titre de requêtes auxiliaires, que le brevet soit maintenu sur la base des requêtes auxiliaires prises dans l'ordre suivant : requête auxiliaire n° 1 ou requête auxiliaire II, présentées pendant la procédure orale ; ou selon la requête auxiliaire I présentée le 30 novembre 2004 ; ou selon l'un des jeux de revendications I à V remis le 19 novembre 2004.

Motifs de la décision

Requête principale - Nouveauté (article 54 CBE)

1. Dans la décision attaquée, la division d'opposition a examiné entre autres la nouveauté de l'objet du brevet par rapport au document (E18) et l'activité inventive de celui-ci par rapport aux documents (E18) et (E19). Ces deux documents font partie de l'état de la technique conformément à l'article 54(2) CBE. Concernant la nouveauté, la division d'opposition a conclu que la divulgation du document (E18) ne détruisait pas la nouveauté de l'objet de la revendication 1 ni celle de l'objet de la revendication 2 du brevet tel que délivré.

2. Le document (E18) divulgue un procédé de ciblage de séquences d'ADN par recombinaison homologue avec des séquences dans le chromosome humain. Concernant les séquences d'insertion, il s'agit de la totalité du gène hétérologue *neo* y compris les séquences régulatrices, lequel confère aux cellules réceptrices une résistance à l'antibiotique G418. Les cellules humaines sont transfectées par un vecteur (p $\Delta\beta$ 117, cf. figure 1 b) dans lequel le gène *neo* est flanqué de deux séquences. Les séquences flanquantes sont homologues aux séquences génomiques de part et d'autre du site d'insertion souhaité dans le locus de la globine β et permettent la recombinaison homologue ciblée avec les séquences génomiques et par conséquent l'insertion ciblée du gène *neo* dans le génome des cellules réceptrices (cf. figure 1 c). Le document (E18) décrit en outre, sous l'intitulé "Tests without G418 selection" (cf. page 232, colonne de gauche), une expérience dans laquelle le gène *neo* est inséré par recombinaison homologue dans le locus

- de la globine β de cellules humaines qui ne transcrivent pas les gènes de la globine β .
3. La division d'opposition a estimé que l'objet de la revendication 2 était nouveau par rapport au document (E18) au motif que, dans le procédé divulgué dans le document (E18), le site d'insertion sur le génome se trouve non pas dans un gène comme l'exige la revendication 2, mais dans un locus. En l'espèce, l'intimé s'est référé à la figure 1 ainsi qu'aux indications mentionnées à la page 234, colonne de droite, lignes 7 à 9 du document (E18) et fait valoir que le site d'insertion dans le procédé de l'état de la technique se situe entre le gène de la globine δ et celui de la globine β .
 4. La Chambre ne peut souscrire à cette opinion pour les raisons suivantes : par le terme "gène", l'homme du métier entend non seulement la séquence codant pour le produit du gène mais également les séquences régulatrices qui sont reliées aussi bien à l'extrémité 5' qu'à l'extrémité 3' de la séquence codante. Le brevet litigieux ne donne pas une autre définition du terme "gène".
 5. Le locus humain pour la globine β , dans lequel a été inséré le gène *neo* conformément au document (E18), comprend certes plusieurs gènes s'exprimant aux différents stades de l'évolution de l'organisme humain, dont les gènes de la globine δ et β qui s'expriment au stade adulte. Chaque gène représente toutefois une unité de transcription individuelle qui est constituée par les séquences régulatrices situées en amont et la séquence codante (représentée sous forme de barre à la figure 1

du document (E18)) suivie des signaux de terminaison de la transcription.

6. Les séquences flanquant le gène *neo* dans le vecteur p Δ β 117 conformément au document (E18) sont homologues aux séquences du gène de la globine β et incluent la partie du gène non codante située à l'extrémité 5' de la séquence codante (cf. document (E18), page 231, colonne de gauche, lignes 10 à 13). Etant donné que, dans le document (E18), la recombinaison homologue nécessaire à l'insertion du gène *neo* a lieu entre les séquences flanquantes dans le vecteur et les séquences homologues dans le génome, le site d'insertion ne peut forcément se situer qu'à l'intérieur de ces séquences, c'est à dire à l'intérieur du gène de la globine β . Contrairement à l'opinion de la division d'opposition, il n'existe à cet égard, entre le procédé selon le document (E18) et le procédé selon la revendication 2, aucune différence susceptible d'étayer la nouveauté du procédé revendiqué.

7. La Chambre ne peut pas non plus suivre l'argument de l'intimé selon lequel la caractéristique "*susceptible d'être rendu fonctionnel, ou dont le fonctionnement peut être rendu plus efficace...*" se réfère aussi à "*la totalité d'un gène*". Selon la Chambre, l'interprétation du libellé de la revendication, notamment de la caractéristique "*lorsqu'il est recombiné avec un ADN de complément pour alors fournir un gène recombinant complet dans le génome d'une cellule eucaryote*", ne permet pas la référence à "*la totalité d'un gène*" invoquée par l'intimé. Bien au contraire, une interprétation technique sensée de la revendication est seulement possible lorsque l'expression "*pour alors*

fournir un gène recombinant complet" est lue en liaison avec la caractéristique "une partie d'un gène".

8. L'intimé a également fait valoir que, dans le procédé selon le document (E18), le site d'insertion dans le locus de la globine β ne contient pas d'ADN de complément - contrairement à ce qui est exigé dans la revendication. De l'avis de la Chambre, la caractéristique "*contenant l'ADN de complément*" ne peut être interprétée par l'homme du métier qu'en corrélation avec l'insertion ou la substitution d'une partie d'un gène pour la reconstitution de la totalité du gène ("*pour alors fournir un gène recombinant complet*"). Si les séquences insérées comprennent déjà - comme cela est décrit dans le document (E18) - un gène complet, l'ADN de complément n'est alors pas nécessaire.

9. L'argument de l'intimé concernant l'orientation inverse des séquences homologues flanquantes décrites dans le document (E18) n'a pas pu convaincre la Chambre. La revendication 2 ne comporte aucune restriction concernant l'orientation des séquences flanquantes. Au contraire, cette revendication comprend aussi bien des procédés destinés à la substitution de séquences ADN dans le génome d'une cellule eucaryote que des procédés destinés à l'insertion de telles séquences dans ledit génome. Comme l'intimé l'a exposé de manière détaillée dans le cadre de la procédure orale, la substitution et l'intégration de séquences d'ADN exigent l'orientation différente des séquences homologues flanquantes (voir par exemple la figure 1 dans le document (E1) à laquelle s'est référé l'intimé), ce qui était connu de l'homme du métier à la date de priorité. L'orientation des séquences flanquantes ne saurait par conséquent servir à

délimiter la revendication par rapport à ce qui a été divulgué dans le document (E18).

10. Pour les motifs précédemment cités, aucune des caractéristiques distinctives invoquées par l'intimé ne suffit pour établir la nouveauté par rapport au document (E18). L'objet de la revendication 2 n'est donc pas nouveau dans la mesure où il se rapporte à des procédés dans lesquels la totalité d'un gène est introduite dans le génome.
11. En ce qui concerne la revendication 1, la division d'opposition a estimé que la caractéristique négative "*à condition que lorsque l'ADN d'insertion est constitué d'une séquence codante, il ne s'agit pas de la séquence codante d'un gène codant pour un agent de sélection*" représentait une caractéristique distinctive supplémentaire par rapport au document (E18) car la séquence codante du gène neo intégré conformément au document (E18) code pour un agent de sélection.
12. La Chambre ne saurait se rallier à l'avis de la division d'opposition. La caractéristique négative susmentionnée, qui est divulguée par les pièces initiales de la demande (cf. page 9, lignes 7 à 11) et qui a été rajoutée dans la revendication 1 au cours de la procédure d'examen, exclut de la revendication les procédés dans lesquels la séquence codante code pour un agent de sélection, **à condition** que la séquence d'ADN d'insertion soit une séquence codante, cette à dire la partie codante d'un gène **sans les séquences du promoteur** ("*séquence codante dépourvue de promoteur*" ; cf. page 9, lignes 9 à 10 des pièces initiales de la demande). Cette condition n'étant pas remplie dans le procédé selon le document (E18), vu

que la séquence du gène *neo* insérée contient bien des séquences du promoteur du même gène, la caractéristique "*à condition que...*" dans la revendication 1 n'entre pas en ligne de compte pour l'appréciation de la nouveauté au regard du document (E18). En l'absence de caractéristiques distinctives (voir également les points 4 à 9 supra), l'objet de la revendication 1 n'est donc pas nouveau au regard du document (E18).

13. En conclusion, les revendications 1 et 2 selon la requête principale ne satisfont pas aux exigences de l'article 54(1) et (2) CBE. La décision de la division d'opposition doit par conséquent être annulée.

Requête auxiliaire n° 1

14. La requête auxiliaire n° 1 déposée pendant la procédure orale (revendications 1 à 13 modifiées) représente selon la Chambre une tentative sérieuse faite par l'intimé pour s'opposer à la révocation du brevet litigieux pour absence de nouveauté par rapport au document (E18). C'est pourquoi la Chambre a décidé, contrairement à l'avis de la requérante, d'admettre l'introduction dans la procédure des revendications modifiées conformément à cette requête.

Articles 123(2) et (3), 84 et 54 CBE

15. La revendication 1 de cette requête résulte de la combinaison des revendications 2, 3 et 4 du brevet tel que délivré et porte uniquement sur le mode de réalisation dans lequel l'ADN d'insertion est constitué par une partie d'un gène. Toutes les autres modifications sont de nature restrictive (cf. point XV,

dernier paragraphe). Les modifications apportées aux revendications satisfont aux exigences de l'article 123(2) et (3) CBE et n'appellent aucune objection de manque de clarté (article 84 CBE). Toute incohérence rédactionnelle éventuelle peut être éliminée dans le cadre de la poursuite de l'examen par la division d'opposition.

16. La requérante n'a pas contesté la nouveauté de l'objet des revendications 1 à 13 par rapport au document (E18). La Chambre ne voit, elle non plus, aucune raison de le faire.

Activité inventive (article 56 CBE)

17. La Chambre a uniquement examiné si l'objet de la revendication 1 selon la requête auxiliaire n° 1, qui découle des revendications 2, 3 et 4 du brevet tel que délivré, implique une activité inventive au regard des documents (E18) et (E19) pris en considération dans la décision de la division d'opposition, laquelle avait conclu à l'existence d'une activité inventive.
18. Si l'on se base sur le document (E18) constituant l'état de la technique le plus proche, le problème à résoudre consiste à susciter ou induire ou amplifier la transcription d'un gène dans une cellule eucaryote par insertion ciblée d'une séquence d'ADN dans le génome d'une cellule eucaryote par recombinaison homologue.
19. Ce problème est résolu à l'aide d'un procédé conformément à la revendication 1. Dans ce procédé, l'ADN d'insertion est constitué par une partie d'un gène et contient soit une séquence codante dépourvue

d'élément de régulation, soit une séquence régulatrice, les séquences flanquantes étant choisies afin de permettre par recombinaison homologue, selon le cas, soit l'expression de la séquence codante de l'ADN d'insertion entier sous le contrôle des séquences régulatrices du gène receveur, soit l'expression d'une séquence codante du gène receveur sous le contrôle de séquences régulatrices de l'ADN d'insertion.

20. Aucun des documents (E18) et (E19) ne mentionne la possibilité de diriger la transcription d'un gène par insertion ciblée d'une séquence d'ADN codante ou régulatrice dans le génome d'une cellule eucaryote par recombinaison homologue. Les auteurs du document (E18) prennent certes en considération la possibilité de corriger par recombinaison homologue entre un ADN exogène et le gène dans le chromosome les mutations nocives dans le locus de la globine β de patients souffrant de thalassémie ou de drépanocytose. Ce document ne donne toutefois aucune indication concrète sur un contrôle possible de la transcription, et encore moins une proposition sur la manière dont devraient pour ce faire être aménagés l'ADN d'insertion et les séquences homologues flanquantes. Une telle indication ne figure pas non plus dans le document (E19) qui porte sur la mutagenèse du gène *Hox 1.1* de *Drosophila melanogaster* par insertion ciblée d'un oligonucléotide long de 20 paires de bases dans la boîte homéotique de la séquence codante.

21. La Chambre conclut pour ces raisons que l'objet de la revendication 1 selon la requête auxiliaire n° 1 déposée lors de la procédure orale n'était pas évident pour

l'homme du métier au regard uniquement des documents (E18) et (E19).

Renvoi à la division d'opposition

22. Sur requête de l'intimé, la Chambre a décidé de renvoyer l'affaire devant la division d'opposition pour suite à donner (article 111 CBE).

23. La Chambre rappelle qu'en vertu de l'article 111(2) CBE, la division d'opposition, pour ce qui concerne la requête auxiliaire n° 1, est uniquement liée par les motifs et le dispositif de la décision de la Chambre concernant la nouveauté des revendications 1 à 13 et l'activité inventive de l'objet de la revendication 1 au regard des documents (E18) et (E19). La Chambre ayant uniquement examiné ces deux documents, la division d'opposition devra examiner les autres documents de l'état de la technique cités par l'opposante pendant la procédure d'opposition qui a précédé.

24. La division d'opposition aura également à déterminer si et dans quelle mesure elle devra tenir compte des observations présentées par les tiers au cours de la procédure de recours et des documents de l'état de la technique qui y sont mentionnés et que l'opposante fait siens. Dans l'exercice du pouvoir d'appréciation qui lui est conféré par l'article 114(1) CBE, la division d'opposition pourra également examiner si la protection revendiquée pour l'objet des revendications 5 et 13 est compatible avec l'article 53 a) CBE, compte tenu de l'interprétation que donne l'homme du métier du terme "animaux" qui figure dans la revendication 13 et du fait que les revendications citées portent sur l'utilisation

de "cellules souches embryonnaires (E.S.)"
(cf. règle 23quinquies c) CBE).

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.
2. L'affaire est renvoyée à la division d'opposition pour suite à donner sur la base de la requête auxiliaire n° 1, déposée pendant la procédure orale.

Le Greffier :

Le Président :

A. Wolinski

L. Galligani