

Johanna Driehaus^a, Aloys Hüttermann^a und Ulrich Storz^a

Humane Embryonale Stammzellen in Deutschland und Europa: Ein Überblick zur Gewinnung, Nutzung und Patentierung

_Originalartikel

a Patentanwälte Michalski Hüttermann & Partner, Düsseldorf

Zusammenfassung _English and French abstracts see p. 42

Die Erzeugung humaner embryonaler Stammzellen («hES-Zellen») sowie deren Verwendung und Patentierbarkeit werden zurzeit sowohl in der Politik als auch in der Öffentlichkeit kontrovers und emotional diskutiert. Nachfolgend wird zunächst erörtert, inwieweit hES-Zellen bzw. pluripotente Zellen heute für Forschungs- oder Therapie Zwecke verwendet werden können. Anschliessend wird erläutert inwiefern die gesetzlichen Regelungen sowohl in Deutschland als auch in Europa die Nutzung von hES-Zellen zulassen. Hierbei wird deutlich, dass die Kontroverse um dieses Thema trotz der gerade in Kraft getretenen Änderung des Stammzellgesetzes in Deutschland höchstwahrscheinlich wieder aufflammen wird. Abschliessend wird auf die Patentierbarkeit embryonaler Stammzellen vor allem hES-Zellen unter besonderer Berücksichtigung der Situation in Deutschland eingegangen. Insbesondere werden die Regelungen des Embryonenschutzgesetzes (EschG) und des Stammzellgesetz (StZG) denen des deutschen Patentgesetz gegenübergestellt, woraus man aus Sicht der Autoren eine doppelte Benachteiligung der humanen Stammzellforschung hierzulande ableiten könnte. Die mit der humanen Stammzellforschung verbundenen ethischen Probleme werden jedoch explizit nicht diskutiert.

Einleitung: Humane embryonale Stammzellen

Üblicherweise werden hES-Zellen aus befruchteten Eizellen gewonnen, die für die ursprünglich geplante *in vitro* Fertilisierung (IVF) nicht mehr verwendet werden können. Sobald die Eizelle zum Blastozysten herangereift ist, wird die innere Zellmasse enzymatisch isoliert. Aus ihr entstehen unter speziellen Kulturbedingungen humane embryonale Stammzellen (1), die sich charakteristischer Weise langfristig in Kultur vermehren lassen und ausserdem in viele verschiedene Körperzellen, darunter Herzzellen, Nervenzellen und Zellen des Immunsystems ausreifen («differenzieren») können (2).

Grundsätzlich unterscheidet man bei Stammzellen zwischen

- a. «totipotenten Stammzellen», also solchen Stammzellen, die sich zu einem vollständigen Organismus teilen und ausdifferenzieren können (d.h. sie sind in der Lage, eine Blastozyste mit äusserer Schicht, die sich zur Plazenta entwickelt, und innerer Zellmasse, die die drei Keimblätter und die Keimbahn ausbildet, zu entwickeln). Diese Zellen werden auch Blastomere genannt.
- b. «pluripotenten Stammzellen», deren Differenzierungsfähigkeit auf die drei Keimblätter und die Keimbahn begrenzt ist, also keinen gesamten Organismus mehr bilden können, und

- c. «multipotenten Stammzellen», die bereits so weit ausdifferenziert sind, dass sie sich lediglich noch in die verschiedenen Zelltypen eines Gewebetyps ausdifferenzieren können. Letztere werden auch als adulte Stammzellen bezeichnet, und können z.B. aus Nabelschnurblut gewonnen werden.

Embryonale Stammzellen, also Stammzellen der Gruppe b), sind ein begehrtes Forschungsobjekt zur Untersuchung von Entwicklungsprozessen im menschlichen Körper. Mittels spezieller Wachstums- und Differenzierungsfaktoren können hochreine Populationen einer Zellart gewonnen werden – eine Grundvoraussetzung für die klinische Verwendung von ES-Zellen (3). Obwohl sich die betreffende Forschung noch in den Anfängen befindet, werden grosse Hoffnungen in die Verwendung dieser Zellen für die Wiederherstellung defekter Gewebeabschnitte gesetzt, so z.B. zur Wiederherstellung nekrotischer Abschnitte des Herzmuskels nach einem Herzinfarkt oder dysfunktionaler Zellbereiche in der Bauchspeicheldrüse (Diabetes Typ I) (3). Bisher ist jedoch keine Therapie bekannt, die voraussichtlich innerhalb der nächsten Jahre bei Patienten zum Einsatz kommen wird. Infolge neuester Erkenntnisse im Bereich der Stammzellforschung ist zudem unklar, ob hES-Zellen auch in Zukunft die vielversprechendste Zellart für Zellersatztherapien darstellen werden.

So sind in jüngster Zeit unterschiedliche Wege zur Gewinnung von Zellen mit den Eigenschaften embryonaler, pluripotenter Stammzellen aufgezeigt worden. Beispielsweise ist es gelungen, Hautzellen der Maus durch Einschleusung von vier verschiedenen Genen so umzuprogrammieren, dass diese «induced pluripotent stem cells» (iPS) die Eigenschaften embryonaler, pluripotenter Stammzellen (zurück)gewinnen (4). Allerdings handelt es sich bei diesen vier Genen um Krebsgene, bzw. der Einschleusemechanismus könnte Krebs verursachen. Es kann daher noch nicht von einem endgültigen Durchbruch gesprochen werden. Allerdings wurde die Durchführbarkeit dieser Methode inzwischen auch an menschlichen Zellen demonstriert (5).

Ferner wurde 2006 gezeigt, dass sich pluripotente Stammzellen mit Eigenschaften von embryonalen Stammzellen aus dem Hoden einer Maus züchten lassen (6).

Verfahren wie diese würden die Verwendung von menschlichen Embryonen verzichtbar machen. Jedoch bleiben hES-Zellen solange der Massstab für pluripotente Zellen, bis in umfangreichen Test gezeigt werden kann, dass iPS Zellen bzw. pluripotente Zellen, die nicht unmittelbar aus einem Embryo stammen, sich nicht in klinisch relevanter Weise von hES-Zellen unterscheiden. Diese Vorgehensweise ist im Kontext des Skandals um die angebliche Gewinnung der ersten humanen Stammzellen aus einem geklonten menschlichen Embryo (7) zu sehen, denn die internationale Forschungsgemeinschaft möchte eine weitere vorschnelle Erfolgsmeldung dieser Tragweite auf jeden Fall verhindern.

IPS-Zellen könnten somit zwar eine interessante Perspektive eröffnen; sie sind zurzeit jedoch sowohl für die Praxis als auch für die Rechtsprechung noch nicht relevant.

Daher beschränkt sich die vorliegende Diskussion auf ES-Zellen und hES-Zellen.

Regelung zur Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen in Deutschland

In Deutschland unterliegen Arbeiten mit hES-Zellen dem Embryonenschutzgesetz sowie seit Juli 2002 dem Stammzellgesetz. Demnach ist die Etablierung von hES-Zelllinien in Deutschland strafrechtlich untersagt (§1 Abs. 6 ESchG, §1 Abs. 1 StZG). Darüber hinaus ist es laut Stammzellgesetz verboten, von Deutschland aus eine Gewinnung von embryonalen Stammzellen zu veranlassen (§1 Abs. 1 StZG). In Ausnahmefällen ist es erlaubt, hES-Zellen für Forschungszwecke einzuführen. Dies kann jedoch nur nach Antrag und Prüfung der Hocharrangigkeit des Forschungsvorhabens gemäss §5 Abs. 1 StZG geschehen. Ferner muss erwiesen sein, dass die hocharrangige Fragestellung, zu deren Klärung die hES-Zellen benötigt werden, zuvor bereits so weit wie möglich mit anderen verfügbaren Modellen vorgeklärt worden ist, und sich ein weiterer Erkenntnisgewinn nur mit Hilfe von hES-Zellen erzielen lässt (§5 StZG Abs. 2).

Vor der jüngsten Gesetzesänderung durften gemäss §4 Abs. 38 2 Nr. 1a StZG nur solche hES-Zellen nach Deutschland eingeführt werden, die vor dem 1. Januar 2002 im Ausland erzeugt worden waren; wobei diese zudem nur von

überzähligen IVF-Embryonen stammen durften (also nicht von menschlichen Embryonen, die durch den erstmals beim Klonchef Dolly 1996 gelungenen Zellkerntransfer (8) hergestellt wurden).

Die Prüfung wird von der «Zentralen Ethikkommission für Stammzellforschung» (ZES), bestehend aus Naturwissenschaftlern, Medizinerinnen und Geisteswissenschaftlern, nach dem StZG durchgeführt und an das Robert-Koch-Institut weitergeleitet, welches über die Anträge entscheidet. Seit Inkrafttreten des Stammzellgesetzes wurden 34 Forschungsanträge (Stand 12.09.2008) zum Import von hES-Zellen genehmigt.

Änderungsvorschläge

Die Regelungen des Stammzellgesetzes stellen einen Kompromiss dar, was von keiner der beteiligten Parteien, Institutionen und Interessengruppen bestritten wird. Es waren jedoch in der letzten Zeit immer öfter Stimmen zu hören, die auf eine Änderung des Stammzellgesetzes drängen.

So empfahl die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) in ihrer Stellungnahme zur Stammzellforschung in Deutschland vom Oktober 2006 (9) eine Änderung des Stammzellgesetzes. Es wurde der Wunsch geäußert, die Stichtagsregelung abzuschaffen, um deutschen Forschern auch neuere, im Ausland aus überzähligen IVF Embryonen hergestellte Stammzelllinien zugänglich zu machen. Begründet wurde dies damit, dass hES-Zelllinien vor dem geltenden Stichtag in der Regel in Anwesenheit von tierischen Nährzellen und fötalem Rinderseum kultiviert wurden. Durch diese Kultivierungsmethode ändert sich die Oberflächenstruktur der Zellen. Diese nehmen im Laufe der Zeit tierische Sialinsäure-Moleküle auf, gegen die die meisten Menschen Antikörper ausbilden (10). Daher käme es nach Transplantationen von aus älteren Stammzelllinien gewonnenen Zellen zu Abstossungsreaktionen; die Zellen sind also für den klinischen Einsatz nicht geeignet.

Weiter empfahl die DFG, dass die Einfuhr auch für diagnostische, präventive und therapeutische Zwecke erlaubt werden soll (11). Wäre der Gesetzgeber dieser Empfehlung gefolgt, wäre es möglich geworden, hES-Zellen einzuführen, die aus Embryonen mit bestimmten genetischen Defekten wie z.B. Muskeldystrophie gewonnen wurden, um die Krankheiten auf zellulärer Ebene zu erforschen und sowohl diagnostische als auch therapeutische Verfahren zu entwickeln.

Überdies forderte die DFG, die Strafandrohung für deutsche Wissenschaftler aufzuheben und den Geltungsbereich des Stammzellgesetzes eindeutig auf das Inland zu beschränken, um im Ausland forschende deutsche Wissenschaftler zu schützen (12).

Auf ihrem Parteitag in Hannover im Dezember 2007 hatte die CDU mit knapper Parteitagmehrheit beschlossen, die geltende Stichtagsregelung auf das Jahr 2007 zu verschieben.

Dieser Beschluss ist insbesondere von der katholischen Kirche, aber auch vom Bündnis90/die Grünen heftig kritisiert worden.¹ In der SPD wurden ähnliche Vorschläge diskutiert.

¹ s. u.a. Bischof Lehmann in «Die Zeit» 4/ 2008. Die katholische Kirche hatte im Gegensatz zur evangelischen Kirche auch die ursprüngliche Stichtagsregelung abgelehnt.

Am 11. April 2008 hat der deutsche Bundestag die Novellierung des Stammzellgesetzes beschlossen, welche eine einmalige Verschiebung des Stichtags auf den 1. Mai 2007 sowie eine Beschränkung der Strafandrohung auf das Inland vorsieht. Das Gesetz trat am 21.08.2008 in Kraft.

Die Rationale der ursprünglichen Stichtagsregelung, nämlich das Bestreben die willentliche Erzeugung von Embryonen zur anschliessenden Zerstörung und Herstellung von hES unmöglich zu machen, wird damit offensichtlich teilweise widerlegt. Zudem lassen sich auch jetzt schon für weitere Stichtagsverschiebungen in der Zukunft Argumente finden. Es ist vor diesem Hintergrund nicht ausgeschlossen, dass bereits in Erwartung weiterer Stichtagsverschiebungen auch in Zukunft Embryonen zur Herstellung von hES verwendet werden. Sollte diese Tendenz sich fortsetzen, würde eine Stichtagsregelung sich somit selbst *ad absurdum* führen.

Gleichwohl ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der eingangs erwähnten rasanten technischen Entwicklung im Bereich der Stammzellforschung sich einige der zuvor geschilderten Probleme schon bald als hinfällig erweisen könnten und somit nach ESchG wie StZG weitestgehend unbedenklich wären.

Überdies gelang es bereits, neue hES-Zellen vollständig ohne Nährzellen zu kultivieren (13). Auf diese Weise könnte die oben beschriebene Änderung der Oberflächenstruktur der kultivierten Zellen verhindert werden. Dies eröffnet Raum für eine «endgültige» Stichtagsregelung, bzw. entkräftet ein Argument für eine fortwährende Verschiebung eines Stichtags. Dennoch ist eine erneute Debatte über das Stammzellgesetz abzusehen, um zum Beispiel der Forderung Nachdruck zu verleihen hES-Zellen auch für diagnostische, präventive und therapeutische Zwecke einzuführen zu dürfen.

Regelung zur Forschung mit hES-Zellen in den EU-Mitgliedstaaten

Die Forschung an humanen embryonalen Stammzelllinien ist in den einzelnen europäischen Staaten höchst unterschiedlich geregelt. Dabei nimmt die deutsche Regelung etwa eine Mittelposition ein.

In einigen EU-Ländern (Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Grossbritannien, Niederlande, Schweden, Spanien) ist die Gewinnung von hES-Zellen aus Embryonen, die nicht mehr zur künstlichen Befruchtung verwendet werden, erlaubt. Darüber hinaus ist es in Belgien, Grossbritannien und Schweden auch zulässig, hES-Zellen durch Zellkerntransfer herzustellen (therapeutisches Klonen), wie es jüngst erstmals am Menschen demonstriert wurde (14). Hingegen ist es ausser in Deutschland auch in Italien, Litauen, Österreich und Polen verboten, hES zu gewinnen, wobei in den letzten drei Ländern auch der Import – und somit die Forschung als Ganzes – untersagt sind.

Patentierbarkeit von ES-Zellen

Neben der Forschung an ES-Zellen hat es schon seit mehreren Jahren auch Patentanträge auf ES-Zellen bzw. verwandte Verfahren gegeben. Zwar ist die Zahl dieser Patentanträge als gering zu bezeichnen.² Jedoch wirft die spezielle Problematik dieses Themas einige neuartige Fragestellungen auf. Grundsätzlich ist jedoch festzustellen, dass die überwiegende Zahl von Patentanträgen von Forschungsinstitutionen und Universitäten gestellt wurden, die pharmazeutische Industrie hat sich dieses Themas bisher weitgehend noch nicht angenommen.

Die Patentierbarkeit von Zellen allgemein

Sowohl die deutsche als auch die europäische Patentgesetzgebung erlaubt die Patentierung von isolierten Bestandteilen des menschlichen Körpers einschliesslich Zellen, wenn diese durch ein technisches Verfahren gewonnen wurden, und zwar selbst dann, wenn der Aufbau dieser Bestandteile mit dem Aufbau eines natürlichen Bestandteils identisch ist (§ 1a (2) PatG, Regel 29 EPÜ) (15).

Es gelten dabei jedoch die klassischen Patentierungsvoraussetzungen (Neuheit, erfinderische Tätigkeit, Technizität).

Einschub: Benutzungsrecht vs. Verbotungsrecht

Patente sind keine Benutzungsrechte, sondern Verbotungsrechte. Ein Patentinhaber erwirbt also mit der Patentierung seiner Erfindung nicht das Recht, den Gegenstand seiner Erfindung zu benutzen, sondern lediglich das Recht, einem Dritten die Nutzung des Gegenstands der Erfindung zu verbieten. Ob der Inhaber den Gegenstand der Erfindung überhaupt selbst nutzen darf, ist in den entsprechenden Gesetzen definiert, z.B. dem Embryonenschutzgesetz (ESchG), Stammzellengesetz (StZG), Strafgesetzbuch (StGB), Atomgesetz (AtG), Kriegswaffenkontrollgesetz (KWKG) oder dem Grundgesetz (GG). So ist es durchaus denkbar, dass ein Erfinder ein Patent auf eine Erfindung erteilt bekommt, diese aber nicht benutzen darf, weil die Benutzung gegen geltende Gesetze verstösst.

Zwar schliesst sowohl die deutsche als auch die europäische Gesetzgebung Erfindungen, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten verstossen würde, von der Patentierbarkeit aus (sog. Moralvorbehalt, § 2 Abs. 1 PatG, Art 53 a) EPÜ); hierfür reicht es jedoch nicht aus, dass die Verwertung der Erfindung durch Gesetze verboten ist. Es müssen weitere Umstände hinzukommen, die einen gravierenden Verstoss gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten hervorrufen. Solche Umstände liegen in der Regel darin begründet, dass eine gesetzeskonforme oder den Massstäben von öffentlicher Ordnung oder guten Sitten entsprechende Nutzung des Gegenstands der Erfin-

2 Die insgesamt eingereichten Patentanträge und erteilten Patente belaufen sich lt. Vrtovec und Vrtovec (s. nachfolgende Referenz) weltweit auf etwas über hundert, die europäischen Anmeldungen und Patente auf etwas über fünfzig. Letztere Zahl entspricht in etwa der Zahl an Anmeldungen, die auf anderen Gebieten der Technik an einem Tag beim Europäischen Patentamt eingereicht werden.

dung unter keinen Umständen denkbar ist. So schliesst das europäische Patentamt Antipersonenminen von der Patentierbarkeit aus (Prüfungsrichtlinien C IV 4.1). Ähnliches gilt z.B. für Briefbomben. Es dürfte einsehbar sein, dass embryonale Stammzellen in den seltensten Fällen diese Bedingungen erfüllen.

Patentierbarkeit embryonaler Stammzellen

Vor diesem Hintergrund könnte man sich die Auffassung zu Eigen machen, dass gesonderte Regeln zur Patentierbarkeit embryonaler Stammzellen nicht erforderlich sind, da die Nutzung besagter Zellen sowieso strengen Regel und Gesetzen unterliegt. Man könnte daher folgern, dass auf Erfindungen betreffend solche Zellen – wie auf andere Erfindungen auch – ruhigen Gewissens Patente erteilt werden könnten, wenn nur die klassischen Bedingungen (Neuheit, erfinderische Tätigkeit, Technizität) erfüllt sind. Diesen Gedanken konsequent weiterverfolgt könnte man folgern, dass die öffentliche Diskussion zur Patentierbarkeit embryonaler Stammzellen etwas überhitzt scheint, wo doch bereits die Herstellung, die Einfuhr und die Nutzung solcher Zellen strengsten Auflagen unterliegt.

Weder die deutsche noch die Europäische Patentgesetzgebung haben es jedoch dabei belassen. Vielmehr wurden in die deutsche wie die europäische Patentgesetzgebung zusätzlich konkrete Patentierungsausschlüsse betreffend embryonale Stammzellen eingeführt (§ 2 Abs. 2 PatG, Regel 28 EPÜ), wie sie für keinen anderen Technikbereich vorgesehen sind – nicht einmal für die oben genannten Antipersonenminen oder Briefbomben. Grundlage beider Regelungen ist letztlich die EU-Biopatentrichtlinie (EU 98/44/EC). Demnach werden Patente insbesondere nicht erteilt «für die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken.»

Weiterhin kennen beide Patentgesetzgebungen den Ausschluss von Patenten, die «gegen die guten Sitten verstossen». Jedoch ist dabei festzuhalten, dass dieser Patentierungsausschluss in der Praxis so gut wie nie zum Einsatz kommt, somit existiert in beiden Systemen auch keine als reichhaltig zu bezeichnende Rechtsprechung zu diesem Thema (16).

Die Situation in Deutschland

Obige Regelung im PatG benutzt den Term «Embryo» unter Verweis auf das ESchG. §8 (1) ESchG definiert den Begriff «Embryo» als «die bereits befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag».

§ 3 Nr. 2 StZG subsumiert weiterhin unter dem Begriff «embryonale Stammzellen» «alle aus Embryonen, die extrakorporal erzeugt und nicht zur Herbeiführung einer Schwanger-

schaft verwendet worden sind oder einer Frau vor Abschluss ihrer Einnistung in der Gebärmutter entnommen wurden, gewonnene pluripotente Stammzellen».

Auffallend ist hier, dass zwischen «pluripotenten Stammzellen» und «Embryonen» ein Unterschied gemacht wird.

Der oben beschriebene klassische Weg zur Gewinnung von hES umfasst die Verwendung von bei der IVF anfallenden, aus befruchteten Eizellen entwickelten Blastozysten. Diese lassen sich somit unter die «Embryo»-Definition sowohl des ESchG wie des StZG subsumieren. Verfahren, die nach «klassischem Weg» erhaltene hES verwenden, sind somit nicht patentfähig, da hier der Patentierungsausschuss des §2, Abs. 2 PatG greift.³

Anders ist die Situation bei «pluripotenten Stammzellen» (nach der Definition des §3, Nr. 2 StZG). Diese sind zumindest nach dieser Regelung keine Embryos. Der Patentierungsausschuss des §2, Abs. 2 PatG greift hier somit nicht. Adulte und multipotente Stammzellen sollten ebenfalls hiervon nicht erfasst sein.

Der deutsche Gesetzgeber unterscheidet also ausdrücklich zwischen «totipotenten Embryonen» (die damit unter den Schutzausschluss des § 2 Abs. 2 PatG fallen), und «pluripotenten embryonalen Stammzellen», die, wenn sie nicht aus einer befruchteten menschlichen Eizelle hergestellt bzw. abgeleitet sind, nicht unter den Schutzausschluss des § 2 Abs. 2 PatG fallen. Letztere sind somit grundsätzlich patentfähig.

Das deutsche Bundespatentgericht (BpatG) hat diese Auffassung im Jahre 2006 erstmals in einer Nichtigkeitsklage unter dem Aktenzeichen 3 Ni 42/04 die sich gegen das deutsche Patent DE19756864 richtete, bestätigt. Gegenstand des angegriffenen Patents waren isolierte, gereinigte Vorläuferzellen mit neuronalen oder glialen Eigenschaften aus embryonalen Stammzellen, sowie Verfahren zur Herstellung solcher Zellen. Das BpatG hat das angegriffene Patent insoweit für nichtig erklärt, soweit Zellen betroffen sind, die aus embryonalen Stammzellen von menschlichen Embryonen gewonnen werden. Bemerkenswert an dieser Entscheidung ist, dass sowohl der Patentierungsausschluss nach §2 Abs. 2, Nr. 3 («Verbrauch von Embryonen») wie auch nach §2 Abs. 1 («gute Sitten») gegen das Patent ins Feld geführt wurde.

Die Nichtigkeitsklärung bezieht sich allerdings explizit nicht auf Zellen, die aus embryonalen Stammzellen erhalten werden, welche ihrerseits aus menschlichen embryonalen Keimzellen gewonnen werden. Nach unserem Verständnis bezieht sich die Nichtigkeitsklärung damit auch nicht auf pluripotente Stammzellen, die ohne Zerstörung eines Embryos hergestellt worden sind.

Der Patentinhaber hat gegen die Entscheidung Berufung vor dem BGH eingelegt. Das Verfahren wird dort unter dem Aktenzeichen X ZR 58/07 geführt. Eine Entscheidung ist derzeit noch nicht absehbar, allerdings spricht vieles dafür, dass sich der BGH der Auffassung des BpatG anschliessen wird.

³ Die nach §2, Abs. 2, Nr. 3 für einen Ausschluss geforderte Verwendung zu «industriellen oder kommerziellen Zwecken» wird dabei vorausgesetzt und dürfte in der Praxis nur in sehr seltenen Fällen nicht gegeben sein.

Die Situation in Europa

Die Situation in Europa, also die Patentierungsvoraussetzungen vor dem europäischen Patentamt (EPA), stellen sich etwas anders dar.

Für Aufsehen hat hier das sogenannte «Edinburgh Patent» (Veröffentlichungsnummer EP0695351) gesorgt, das ursprünglich auf Verfahren zur Gewinnung von Säugetier-Stammzellen einschliesslich embryonaler Stammzellen gerichtet war. Da nach englischer Lesart der verwendete Begriff «mammal» auch Menschen umfasst, wurde gegen dieses Patent von verschiedenen Seiten Einspruch eingelegt mit der Begründung, die betreffenden Ansprüche verstieszen gegen die öffentliche Ordnung (Art 53 a) EPÜ). Im Laufe des erstinstanzlichen Verfahrens wurden die Ansprüche auf Verfahren zur Gewinnung und Anreicherung von tierischen Stammzellen, sowie entsprechend hergestellte Stammzellen eingeschränkt, embryonale Stammzellen jedoch dezidiert ausgeschlossen.

Der Inhaber hatte zunächst gegen diese Entscheidung Beschwerde eingelegt, diese im Jahr 2007 jedoch wieder zurückgezogen, so dass das Patent nunmehr in der eingeschränkten Form Bestand hat. Zuvor hatte die zuständige Beschwerdekammer beschlossen, lediglich über die Frage der ausreichenden Offenbarung der Erfindung zu entscheiden, so dass in diesem Verfahren zunächst keine endgültige Aussage über die Patentierbarkeit von Stammzellen gemacht worden war. Grund hierfür ist, dass bis vor kurzem unter dem Aktenzeichen G2/06 der Grossen Beschwerdekammer, also der höchsten Entscheidungsinstanz des EPA, eine Vorlagefrage anhängig war, die sich auf die Anmeldung EP0770125 bezog. Letztere war erstinstanzlich zurückgewiesen worden und befand sich im Anmelderbeschwerdeverfahren. Das EPA hatte daraufhin sämtliche Prüfungsverfahren betreffend embryonale Stammzellen unter Verweis auf den Ausgang dieser Sache ausgesetzt.

Die Vorlagefrage, die unter dem Aktenzeichen T1374/04 geführt wurde, behandelte ebenfalls die Frage, ob Ansprüche auf «Erzeugnisse» (hier: Stammzellen) patentierbar sein können, wenn für diese Erzeugnisse menschliche Embryonen verbraucht werden, auch wenn dieses Verfahren nicht in den Ansprüchen enthalten ist. Die Grosse Beschwerdekammer hat über diese Frage am 15. November 2008 entschieden und festgestellt, dass solche Ansprüche nicht patentierbar sind. Ferner führte die Kammer aus, dass es für den besagten Patentierungsausschluss unerheblich ist, ob zu einem späteren Zeitpunkt identische Zellen auch mit anderen Verfahren, die nicht den Verbrauch menschlicher Embryonen umfassen, herstellbar sind. Allerdings betonte die Kammer, dass ihre Entscheidung nicht grundsätzlich die Patentierbarkeit von Erfindungen betreffend humane Stammzellen verneint. Die Entscheidung sei in ihrer Wirkung auf solche Zellen bzw. Zellkulturen beschränkt, für deren Herstellung humane Embryonen zerstört werden müssen.

Gegenüberstellung der Regelungen des EschG/StZG und des Patentrechts

Bei einer Gegenüberstellung der Regelungen des EschG bzw. StZG einerseits und des (deutschen) Patentgesetzes ergibt sich kein einheitliches Bild. Vielmehr fällt auf, dass die Regelungen nicht zueinander kompatibel sind.

Nicht alle Forschungsergebnisse, die nach EschG bzw. StZG legal erworben wurden, sind patentierbar und umgekehrt. Diese Fragestellung wurde in oben zitierter BPatG-Entscheidung auch ausdrücklich angesprochen.⁴

Dies scheint zunächst widersprüchlich, erklärt sich aber zwanglos aus der Funktion des Patentrechts, da Patente – wie oben erwähnt – keine Benutzungsrechte sind, sondern Verbotungsrechte. Es bleibt gleichwohl fraglich, ob es Sinn macht, Erfindungen betreffend embryonale Stammzellen, deren Durchführung nach geltenden Gesetzen bereits verboten ist, überdies auch noch von der Patentierbarkeit auszuschliessen. Dies hiesse, dem technischen Gebiet der embryonalen Stammzellen eine Bedeutung zuzusprechen, die diesem nach Auffassung der Autoren eigentlich nicht zukommt.

Nachdem die Grosse Beschwerdekammer nunmehr in Fragen der Patentierbarkeit weitestgehend für Klarheit gesorgt hat, darf mit Spannung der Ausgang des Verfahrens X ZR 58/07 vor dem BGH erwartet werden.

Konklusion

Durch die Änderung des Stichtages des Stammzellgesetzes Anfang dieses Jahres wird deutlich, dass eine Forschung an hES-Zellen in Deutschland – trotz erheblicher Bedenken in einigen Teilen der Bevölkerung – stattfinden soll. Trotz anders lautender Beteuerungen ist vor diesem Hintergrund eine erneute Verschiebung des Stichtages absehbar, sollten hES-Zellen trotz der neuesten technischen Entwicklungen die aussichtsreichsten Kandidaten für zukünftige Zellersatztherapien bleiben.

Falls jedoch andere pluripotente Zellen (z.B. iPS-Zellen) genauso tauglich für klinische Anwendungen sind wie hES-Zellen, würden die Regelungen des StZG bzw. des EschG sich nicht mehr als hinderlich erweisen.

Auch die Patentierung von embryonalen Stammzellen und aus hES-Zellen gewonnenen Gewebes in Deutschland und Europa ist nicht möglich. Erneut wäre die Herstellung von Zellen mit den Eigenschaften embryonaler Stammzellen auf andere Weise eine Lösung ebenso wie die Verwendung von multipotenten Stammzellen.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass sie sich hinsichtlich dieses Artikels in keinem Interessenskonflikt befinden.

⁴ BPatG 3 Ni 42/04 Leitsatz: Das Patentierungsverbot des § 2 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 PatG wird nicht dadurch ausgeräumt, dass nach dem Stammzellgesetz die Einfuhr und Verwendung solcher menschlicher embryonaler Stammzellen, die im Herkunftsland vor dem 1.1.2002 gewonnen wurden, unter sehr strengen Voraussetzungen für hochrangige Forschungszwecke erlaubt ist.

Abstract**Human embryonic stem cells in Germany and Europe: an overview of derivation, utilization, and patenting.**

The derivation of human embryonic stem cells (hESC), as well as their utilization, and patentability are currently raising controversy and emotions in both the political and public sphere. In this context, we first outline to what degree hESC, or pluripotent cells can in practice be used for research or therapeutic goals today. We then outline the legal framework in Germany and Europe, and the degree to which it allows the use of hESC. Despite the recently implemented change in Germany's stem cell law, it seems likely that the controversy will persist there. Finally, we explore the patentability of embryonic stem cells, especially hESC, with a specific focus on the German situation. We contrast the regulations contained in the embryo protection law and the stem cell law with those of the patent law. In our view, a double obstacle to research with human stem cells could be derived from this regulatory framework. This paper explicitly leaves ethical issues relating to hESC research outside its scope.

Résumé**Les cellules souches embryonnaires humaines en Allemagne et en Europe: un survol de leur dérivation, utilisation, et brevetage.**

La dérivation de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) ainsi que leur utilisation et leur brevetage donnent actuellement lieu à des controverses émotionnelles tant au niveau politique que dans la sphère publique. Dans ce contexte, nous esquissons dans quelles limites les CSEh, ou les cellules pluripotentes, peuvent actuellement être utilisées dans la pratique à des fins de recherche ou de thérapie. Nous explorons ensuite dans quelle mesure le contexte légal en Allemagne et en Europe autorise l'utilisation de CSEh. Malgré les changements récents apportés en Allemagne à la loi sur les cellules souches, il semble vraisemblable que la controverse y persiste. Finalement, nous abordons la question des brevets sur les cellules souches, plus spécifiquement dans le contexte allemand. Une mise en contraste des cadres de la loi sur la protection des embryons et de la loi sur les cellules souches d'une part, et de la loi sur les brevets d'autre part souligne, d'après les auteurs, un double obstacle à la recherche sur les cellules souches humaines. Cet article laisse explicitement de côté les problèmes éthiques liés à la recherche avec des cellules souches humaines.

Korrespondenz

Dr. Ulrich Storz
Patentanwälte Michalski, Hüttermann & Partner
Neuer Zollhof 2
D-40211 Düsseldorf

e-mail: storz@mhpatent.de

Eingang des Manuskripts: 12.08.2008
Eingang des überarbeiteten Manuskripts: 15.09.2008
Annahme des Manuskripts: 15.10.2008

Literatur

1. Internetseiten der National Institutes of Health: <http://stemcells.nih.gov/>. Accessed 13.04.2009
2. Wobus A, Boheler K, Embryonic stem cells: Prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev* 2005; 85: 635–78
3. Conti L, Pollard S, Gorba T, Reitano E, Toselli M, Biella G, Sun Y, Sazone S, Ying Q, Cattaneo E, Smith A, Niche-Independent Symmetrical Self-Renewal of a Mammalian Tissue Stem Cell, *PLoS Bio* 2005;3: e283.
4. Takahashi K, Yamanaka S, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, *Cell* 2006;126: 663–76.
5. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA, Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, *Science* 2007;318(5858):1917–20
6. Guan K, Nayernia K, Maier LS, Wagner S, Dressel R, Lee JH, Nolte J, Wolf F, Li M, Engel W, Hasenfuss G, Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis, *Nature* 2006; 440: 1199
7. Hwang WS, Ryz YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, Jeon HY, Lee BC, Kang SK, Kim SJ, Ahn C, Hwang JH, Park KY, Cibelli JB, Moon SY, Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst: *Science* 2004; 303: 1669–74.
8. Campbell K, McWhir J, Ritchie W, Wilmut I, Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line, *Nature* 1996; 380: 64–6, and French AJ, Adams CA, Anderson LS, Kitchen JR, Hughes MR, Wood SH, Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer (SCNT) with adult fibroblasts. *Stem Cells* 2008; 10.1634/stemcells.2007-0252
9. Deutsche Forschungsgesellschaft Oktober 2006: Stellungnahme zur Stammzellforschung in Deutschland – Möglichkeiten und Perspektiven
10. Martin M, Muotri A, Gage F, Varki A, Human embryonic stem cells express an immunogenetic nonhuman sialic acid, *Nat Med* 2005; 11; 228–232
11. Stellungnahme DFG 2006 Seite 3 Abs. 3
12. Stellungnahme DFG 2006 Seite 3 Abs. 4
13. Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, Lu S, Lanza R, Human embryonic stem cells derived without feeder cells, *Lancet* 2005; 365: 1636–41.
14. French AJ, Adams CA, Anderson LS, Kitchen JR, Hughes MR, Wood SH, Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer (SCNT) with adult fibroblasts. *Stem Cells* 2008; 10.1634/stemcells.2007-0252
15. Vrotvec KT, Vrotvec B, Is Totipotency of a Human Cell a Sufficient Reason to Exclude its Patentability under the European Law? *Stem cells* 2007; 25: 3026–8
16. s. hierzu Busse, Rn 18 zu §2 u. Benkard, Rn 6 zu §2.