

Patente in Genomik und Humangenetik

Jahresrückblick auf Genomik und Humangenetik

Vol. 11:383-425 (Veröffentlichungsdatum des Bandes 22. September 2010)

Erstveröffentlichung online als Review in Advance am 29. Juni 2010

<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141811>

Robert Cook-Deegan und Christopher Heaney

Institut für Genomwissenschaften und -politik, Duke University, Durham, North Carolina 27708; E- Mail: gelp@duke.edu

[PDF Herunterladen](#) [Artikelmetriken](#)

- [Nachdrucke](#)
- [Zitat herunterladen](#)

Abschnitte

- [ABSTRAKT](#)
- [SCHLÜSSELWÖRTER](#)
- [HINTERGRUND](#)
- [DNA-PATENTE INTERAGIEREN MIT GESELLSCHAFTLICHEN UND POLITISCHEN INTERESSEN](#)
- [DIE ENTSTEHUNG VON GENOMISCHEN PATENTEN](#)
- [DIE VIELFALT VON DNA-PATENTEN: PATENTGESCHICHTEN](#)
- [OFFENLEGUNGSERKLÄRUNG](#)
- [BESTÄTIGUNGEN](#)
- [ZITIERTER LITERATUR](#)

Abstrakt

Genomik und Humangenetik sind wissenschaftlich grundlegend und wirtschaftlich wertvoll. Diese Bereiche gewannen an Bedeutung in einer

Ära des Wachstums der staatlichen und gemeinnützigen Forschungsfinanzierung und des noch größeren Wachstums der privat finanzierten Forschung und Entwicklung in der Biotechnologie und Pharmazie. Patente auf DNA-Technologien sind ein zentrales Merkmal dieser Geschichte und veranschaulichen, wie sich das Patentrecht an aufkommende Genomtechnologien anpasst – und manchmal nicht anpasst. Bei Instrumenten und therapeutischen Proteinen haben Patente weitgehend ihre traditionelle Rolle gespielt, um Investitionen in die Technik und Produktentwicklung zu veranlassen, einschließlich teurer klinischer Forschung nach der Entdeckung, um die Sicherheit und Wirksamkeit nachzuweisen. Patente auf Methoden und DNA-Sequenzen, die für klinische Gentests relevant sind, zeigen weniger Hinweise auf Vorteile und mehr Hinweise auf Probleme und Hindernisse, weitgehend auf universitäre Exklusivlizenzierungspraktiken zurückzuführen. Die Ganzgenomsequenzierung wird mit der Ungewissheit über die Verletzung erteilter Patente konfrontiert sein, aber die Rechtsprechung tendiert dazu, die breitesten und möglicherweise problematischsten Patentansprüche aufrechtzuerhalten.

Schlüsselwörter

[geistiges Eigentum](#) , [Lizenzierung](#) , [DNA-Patente](#) , [Genpatente](#) , [Open Source](#) , [Recht](#)

HINTERGRUND

Im April 2009 erteilte das US-Patent- und Markenamt (USPTO) das 50.000ste US-Patent, das in die DNA-Patentdatenbank der Georgetown University aufgenommen wurde. Diese Datenbank enthält Patente, die Ansprüche erheben, in denen Begriffe erwähnt werden, die für Nukleinsäuren spezifisch sind (z. B. DNA, RNA, Nukleotid, Plasmid usw.) (**70**). Die Spezifität vieler Begriffe, die nur für Nukleinsäurestrukturen gelten, ermöglicht die Überwachung von Patenten, die der Forschung in Genetik und Genomik entsprechen und weitgehend daraus hervorgehen. Patente sind seit den 1970er Jahren ein Teil der Geschichte des Aufstiegs von Genetik und Genomik, und zwar nicht nur, weil sie gezählt werden können, sondern auch, weil Wissenschaft und

Wirtschaft eng miteinander verflochten sind, ein Kapitel in der Geschichte der modernen Biotechnologie in der Medizin und Landwirtschaft, Energie, Umwelt und andere Wirtschaftsbereiche. Die ersten DNA-Patente wurden in den 1970er Jahren erteilt, aber die Zahl stieg Mitte der 1990er Jahre stark an, als molekulargenetische Techniken begannen, patentierbare Erfindungen hervorzubringen (**Abbildung 1**).

Abbildung 1 US-Patente: DNA-Patente und Patentanmeldungen nach Jahr, 1984–2008. Die DNA-Patentdatenbank enthält Patente, die durch Durchsuchen der Delphion-Patentdatenbank

(<http://www.delphion.com>) mit einem auf der Website der DNA-Patentdatenbank veröffentlichten Algorithmus erhalten wurden, der nach erteilten US-Patenten (seit 1971) und veröffentlichten Anmeldungen (seit 2001) sucht) in US-Patentklassen, die sich auf Genetik und Genomik beziehen, sowie Ansprüche, die Wörter enthalten, die spezifisch für Nukleinsäuren, Genetik und Genomik sind. Das Jahr 1984 ist das erste Jahr, für das sich mehr als 100 erteilte Patente in der DNA-Patentdatenbank befinden. Daten aus Referenz**70**.

Vollständige Auflösung herunterladen PPT herunterladen

Was ist ein Patent? Wer erteilt ein Patent?

Ein Patent ist ein von einer staatlichen Stelle ausgestelltes Dokument, das das Recht verleiht, andere davon auszuschließen, eine im Patent beanspruchte Erfindung herzustellen, zu verwenden, zu verkaufen, zu importieren oder zum Verkauf anzubieten. Dieses Recht wird von den nationalen Gerichten durchgesetzt. Ein Patent ist im Grunde eine Lizenz, jemanden wegen der unerlaubten Herstellung, Nutzung oder des Verkaufs einer Erfindung zu verklagen.

Patentämter erteilen Patente als Antwort auf Patentanmeldungen. Die Verfahrensregeln unterscheiden sich etwas, aber die Kriterien für die Erteilung von Patenten sind weltweit weitgehend ähnlich. Eine Erfindung muss ein patentierbarer Gegenstand sein. Die US-Definition ist „jeder neue und nützliche Prozess, jede neue Maschine, Herstellung oder Zusammensetzung von Stoffen oder jede neue und nützliche Verbesserung davon“ (**1**). Eine Erfindung muss außerdem drei Kriterien

für die Patentierbarkeit erfüllen: (*a*) Neuheit, (*b*) Nicht-Naheliegen (der europäische Begriff ist erfinderische Tätigkeit) und (*c*) Nützlichkeit (oder in Europa und den meisten anderen Gerichtsbarkeiten, gewerbliche Anwendbarkeit). Darüber hinaus muss ein Patent eine Erfindung so detailliert beschreiben, dass eine „Person mit durchschnittlichem Fachwissen“ in der Lage ist, sie ohne „unangemessenes Experimentieren“ herzustellen und zu nutzen. Das Patent muss „ermöglichend“ und die „schriftliche Beschreibung“ ausreichend sein.

Das Verfahren zur Sicherstellung, dass diese Kriterien erfüllt sind, ist die Patentprüfung. Ein internationaler Konsens über allgemeine Patentkriterien führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer einheitlichen Auslegung und Umsetzung in allen Rechtsordnungen. Die Genomik ist einer der Bereiche, in denen Patentkriterien am unterschiedlichsten ausgelegt werden, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führt. Die Vereinigten Staaten gewähren weitaus mehr DNA-Sequenz-basierte Patente (**117,118**), zum Beispiel (**Figur 2**) und erlaubt im Allgemeinen breitere Ansprüche als die anderen Patentämter, die große Biotechnologiemärkte in Japan und Europa bedienen. Diese Patente werden in den Vereinigten Staaten auch deutlich schneller erteilt als in Europa, das wiederum etwas schneller ist als Japan (**118**, Feige. 7, p. 21).

Abbildung 2 Familien erteilter Patente in den Vereinigten Staaten, Europa und Japan. Die Abbildung zeigt Unterschiede zwischen Patentämtern in Familien von DNA-Sequenz-basierten Patenten. Eine Patentfamilie ist die Sammlung von Patentanmeldungen und erteilten Patenten, die sich aus einer einzigen Erfindung ergeben, die normalerweise aus derselben ursprünglichen Anmeldung stammt. Hopkinset al. (117) „verwendete die Datenbanken GENESEQ und World Patent Index von Thomson Scientific , um Patentfamilien zu identifizieren, die menschliche DNA und/oder andere Nukleinsäuresequenzen beanspruchen, die zwischen 1980 und 2003 veröffentlicht wurden. Andere Daten (z. B. Rechtsstatus erteilter Patente) wurden von den Online-Datenbanken des US-Patent- und Markenamts und des Europäischen Patentamts bezogen“ (117,

p. 185). Daten aus Referenz**118** mit Genehmigung der Autoren verwendet.

Vollständige Auflösung herunterladen PPT herunterladen

Unterschiede in der Patentpraxis können für Wissenschaftler, die in Genetik und Genomik arbeiten, wichtig sein. In den Vereinigten Staaten geht ein Patent an den ersten Erfinder. Wenn sich Patente oder Patentanmeldungen überschneiden und der Ersterfinder streitig ist, leitet das Patentamt ein sogenanntes Interferenzverfahren mit komplizierten Regeln zur Entscheidung über die Priorität der Erfindung ein. Interferenzen sind bei Biotechnologepatenten mehr als doppelt so häufig wie bei jeder anderen Patentklasse, sechsmal häufiger als bei Patenten im Durchschnitt (**146**). Die Vereinigten Staaten gewähren auch eine Frist von einem Jahr ab der Veröffentlichung von Informationen, die für einen Patentanspruch relevant sind, während jede öffentliche Offenlegung zum „Stand der Technik“ wird, der Patentansprüche in anderen Gerichtsbarkeiten zunichte machen kann.

Mehrere internationale Verträge harmonisieren Verfahrensregeln weltweit. Der Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens von 1970 führte internationale Praktiken ein, sodass eine Patentanmeldung, die in einer Rechtsordnung eingereicht wurde, in anderen weiterverfolgt werden kann. Mit dem Europäischen Patentübereinkommen von 1973 wurde das Europäische Patentamt (EPA) geschaffen. Das Übereinkommen umfasst einige Länder, die nicht zur Europäischen Union gehören (z. B. die Schweiz, die Türkei und Norwegen). Das EPA kann ein in den Unterzeichnerstaaten gültiges Patent erteilen, aber diese Patente müssen auch von den Mitgliedsstaaten während der nationalen Phase formell anerkannt werden, und Rechtsstreitigkeiten werden zumindest derzeit ausschließlich vor nationalen Gerichten geführt. Im Dezember 2009 unterstützten die Minister der Europäischen Union den Übergang zur Prozessführung bei Patentstreitigkeiten in einem transeuropäischen Gerichtssystem, **206**). 1976 gründete Afrika die African Regional Intellectual Property Organization.

Das TRIPS-Abkommen (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights) von 1995 verpflichtete die Unterzeichnerstaaten,

Patentstandards einzuführen, die hauptsächlich dem Modell der entwickelten Länder eines starken Patentschutzes nachempfunden sind (**198,199**), einschließlich der Patentierung von Medizinprodukten, die zuvor in vielen Ländern ausgeschlossen und nur durch Verfahrenspatente oder gar nicht geschützt waren (**144,198,199**). Die Länder einigten sich auf einen Zeitplan, um ihre nationalen Gesetze TRIPS-konform zu machen, wobei die entwickelten Volkswirtschaften zuerst, dann die Länder mit mittlerem Einkommen und die Länder mit geringen Ressourcen die längste Zeit haben, um sich daran zu halten.

Brody gab einen Überblick über die umfassende jahrzehntelange Debatte über die Patentierung von Biotechnologie in Europa, die zur Biotechnologie-Richtlinie von 1998 geführt hat (**39**). Gold und Gallochat erklärten, wie die Richtlinie zu einem wichtigen Element des europäischen Patentrechts wurde, das die nationalen Regierungen trotz einiger Widerstände und Streitereien über einige Elemente zur Einhaltung verpflichtet (**101**). Die Biotechnologie-Richtlinie erlaubt ausdrücklich die Patentierung von Genen, jedoch mit etwas höheren Schwellenwerten für die Patentierbarkeit als beispielsweise das US-Recht, das verlangt, dass Ansprüche auf DNA-Sequenzen, die ein Protein codieren, auch die Funktion dieses Proteins und eine industrielle Anwendung angeben (**82,101**).

Das Ergebnis für Wissenschaftler ist, dass Patentverfahren und -regeln auf der ganzen Welt im Allgemeinen ähnlich sind, aber es gibt wichtige Unterschiede, und Entscheidungen darüber, ob, wann und wo patentiert wird, erfordern oft Fachwissen; Wissenschaftler, die nicht bereit sind, umfangreiche Studien durchzuführen, sind gut beraten, sich an das Technologielizenzbüro ihrer Institution oder eine andere Quelle dieses Wissens zu wenden.

Zwei weitere Merkmale des europäischen Rechts sind besonders relevant für Patente in den Bereichen Genetik und Genomik. Moralische Einwände werden ausdrücklich als Grund anerkannt, Patentrechte nach europäischem Recht nicht zu erteilen. Das EPA verfügt auch über einen administrativen Mechanismus zur Anfechtung eines Patents nach dessen Erteilung, den so genannten Einspruch, der im US-Recht nicht

existiert. Das US-Patentsystem hat zwei Verfahren zur erneuten Prüfung innerhalb des Patentamts, aber die Anfechtungsgründe sind enger gefasst. Diese Verfahrensfragen können die Ergebnisse verändern. Durch das europäische Einspruchsverfahren wurden beispielsweise Patentansprüche im Zusammenhang mit Gentests für Brust- und Eierstockkrebs im Vergleich zu analogen Patenten in den USA erheblich eingeengt.

In den Vereinigten Staaten anhängige Patentreformgesetze könnten einige der Unterschiede zwischen den Vorschriften in den Vereinigten Staaten und anderen Gerichtsbarkeiten verringern. Sowohl das Repräsentantenhaus als auch der Senat des 111. Kongresses erwägen Gesetze, die denen ähneln, die das Repräsentantenhaus (aber nicht der Senat) auf dem 110. Kongress (2007–2008) verabschiedet hat. Zwei Bestimmungen, die für genetische und genomische Erfindungen besonders relevant sind, sind (*a*) die Verlagerung vom aktuellen US-Standard „erster Erfinder“ zu „erster Erfinder, der die Anmeldung vornimmt“, wie im Rest der Welt; und (*b*) Einrichtung eines Mechanismus zur Anfechtung von Patentansprüchen näher am europäischen Einspruchsverfahren.

Warum erteilen Regierungen Patente?

Die in der Patentklausel gewährten Verfassungsrechte sind keine Menschenrechte, sondern Instrumentenrechte oder Privilegien. Die Verfassungspatentklausel ist eine Ermächtigung für den Kongress, Erfindern das Recht zu geben, andere vorübergehend auszuschließen, als Gegenleistung für die Veröffentlichung ihrer Entdeckungen. DNA-Patente sind relativ neu, neue Technologien jedoch nicht. DNA-Patente wurden nach gesetzlichen Vorschriften erteilt, die viele neue Technologien des Industriezeitalters berücksichtigten.

Bugbee (**41**) führt das erste Erfindungspatent auf Florenz im Jahr 1421 und das erste Patentgesetz auf Venedig im Jahr 1474 zurück, wodurch ein Verfahren zur Gewährung exklusiver Rechte für 10 Jahre in dem von Venedig kontrollierten Gebiet als Gegenleistung für die öffentliche Offenlegung eingeführt wurde (**161**). Das englische Parlament verabschiedete 1624 das Statute of Monopoles, nicht um ein neues

Recht zu schaffen, sondern um die Macht des Königs einzuschränken, Monopole als Einkommensquellen und politische Patronage zu gewähren (**161**). Das Parlament bewahrte Erfindungspatente, verlagerte die Entscheidung jedoch auf Gerichte des Common Law (**149**). Erfindungspatente sollten das Gemeinwohl fördern und monarchische Launen durch eine prinzipientreue Rechtsstaatlichkeit ersetzen.

Das europäische Patentrecht beeinflusste die Debatte in einer neuen Republik und führte zur Patent- und Urheberrechtsklausel in der US-Verfassung, die den Kongress ausdrücklich ermächtigte, „den Fortschritt der Wissenschaft und der nützlichen Künste zu fördern, indem sie Autoren und Erfindern für begrenzte Zeit das Exklusivrecht zusichert Recht auf ihre jeweiligen Schriften und Entdeckungen“ (**210**). Der Kongress verabschiedete auf der Grundlage dieser Ermächtigung ein Patentgesetz, und Thomas Jefferson war der erste Commissioner of Patents. Die letzte große Reform des Patentgesetzes fand 1952 statt. Eine strukturelle Änderung – die Bildung eines Court of Appeals for the Federal Circuit (CAFC) zur Anhörung von Patenten, internationalem Handel, Veteranenleistungen, Bundesverträgen und bestimmten anderen spezialisierten Arten von Berufungen – fand 1982 statt und zentralisierte Berufungen bei einem einzigen Gericht, im Gegensatz zu den meisten anderen zivilrechtlichen Berufungen, die über regionale Berufungsgerichte laufen.

Wandel der US-Rechtsprechung

Das Patentrecht und die Struktur der Gerichte waren während der „Genom-Ära“ von 1980 bis heute ziemlich stabil, aber die Auslegung des Patentrechts in Bezug auf Genetik und Genomik ändert sich als Reaktion auf Technologie und die vor die Gerichte gebrachten realen Erfahrungen in Form von konkreten Fällen. Die Jurisprudenz ist wie die Wissenschaft organisch und verändert sich, wenn auch durch einen völlig anderen Prozess und auf einer anderen Zeitskala.

Patentfähigkeit.

Einige wenige anhängige oder kürzlich entschiedene Fälle sind besonders relevant für Genetik und Genomik. Die CAFC entschied im

September 2009 einen Fall, *Prometheus v. Mayo* (**184**), gegen die beim US Supreme Court Berufung eingelegt wird, der noch nicht entschieden hat, ob er sie annimmt. Es handelt sich nicht um einen Genpatentfall, sondern um medizinische Tests, d. h. um die Verabreichung eines Medikaments und die Messung der Metaboliten des Medikaments zur Steuerung der Behandlung. Je nachdem, was entschieden wird, und die Gründe für die Entscheidung, könnte dies Auswirkungen auf DNA-Patente haben, insbesondere für diagnostische Anwendungen. Das zentrale Merkmal des Falls ist, was patentierbar ist [dh ob die beanspruchte Patentsache 35 USC 101 (**1**)]. Die Patentansprüche wurden vom Bundesbezirksgericht für ungültig erklärt und CAFC hob seine Entscheidung auf. Der Oberste Gerichtshof befasste sich zuvor mit einem anderen medizinischen Testfall, *Lab Corp. v. Metabolite*, der ähnliche Fragen aufwarf, entschied jedoch im Juni 2006, dass seiner Prüfung der Berufung „unvorbereitet stattgegeben“ worden war (**136**). Drei Richter, angeführt von Richter Breyer, waren anderer Meinung. Das Bezirksgericht in *Prometheus* fand Breyers Widerspruch „überzeugend“, als es die Patentansprüche für ungültig erklärte. In seiner Umkehrung sagte der CAFC ausdrücklich, Breyers Dissens sei „kein Kontrollrecht“ (**184**, p. 1082). Dieses Tauziehen zwischen den drei Ebenen der Bundesgerichte um die Grenzen dessen, was in einem Fall über medizinische Tests patentierbar ist, könnte vom Obersten Gerichtshof entschieden werden.

Der Oberste Gerichtshof der USA hat mündliche Verhandlungen gehört und wird bald einen weiteren wegweisenden Fall über Patente für „Geschäftsmethoden“ entscheiden, bei dem es wiederum darum geht, was patentierbar ist. *Bilski v. Kappos* befasst sich mit Patentierungsmethoden von Finanz-Hedgefonds (**35**), nicht Genomik, aber es wird genau beobachtet, weil es die Linie verschieben oder neue Regeln für die Entscheidung festlegen könnte, welche Methoden patentiert werden können, wie zum Beispiel solche, die DNA-Sequenzen mit Merkmalen, genetischen Risiken oder Krankheiten korrelieren.

Offensichtlichkeit.

Der Board of Patent Appeals and Interferences entschied *Ex parte Kubin* im Jahr 2007 (**83**), ein Fall, in dem Technologien zum Klonen von

Genen aus bekannten Protein-Aminosäuresequenzen eingesetzt werden. Bis zu dieser Entscheidung galt eine Nukleinsäuresequenz für Patentzwecke als „nicht naheliegend“, bis ihre Sequenz gemäß einer CAFC-Regel aus einem Fall von 1995 spezifiziert wurde (**124**). Yamanaka fragte, ob *Kubin* „ein Sargnagel für Patente auf DNA-Sequenzen“ sei (**231**), aber der Fall macht tatsächlich nur die Patente angreifbar, die darauf beruhen, ein Gen für ein Protein geklont zu haben, dessen Struktur im September 2000 bereits bekannt war. Er betrifft nicht DNA-Sequenzpatente für neu gefundene Gene, deren Funktionen vorher nicht bekannt waren, die Mehrheit von Erfindungen im Zeitalter der Genomik. *Kubin* basierte auf einem neuen Präzedenzfall des Obersten Gerichtshofs, der den Gerichten mehr Ermessensspielraum bei der Entscheidung über „Offensichtlichkeit“ einräumte (**135**).

Ermessensspielraum des Gerichts im Unterlassungsanspruch.

Goldstein weist darauf hin, dass eine weitere Entscheidung des US Supreme Court, *eBay gegen MercExchange* (**73**), könnte die Gendiagnostik beeinträchtigen, insbesondere Tests, die mehrere Komponenten umfassen (**102**). Die Frage war, ob ein Patentinhaber einen mutmaßlichen Rechtsverletzer daran hindern kann, eine komplexe Erfindung zu machen und zu verkaufen, von der nur ein kleiner Teil durch das Patent abgedeckt ist. Das Landgericht verneinte, der Verstoß rechtfertige keine einstweilige Verfügung; Die CAFC sagte ja, sowohl die Bezirks- als auch die Berufungsgerichte lehnen mehr oder weniger automatisch eine einstweilige Verfügung ab und erteilen sie dann. Der Oberste Gerichtshof sagte, dass die Gerichte bei der Erteilung einstweiliger Verfügungen nach eigenem Ermessen vorgehen und einen Vier-Wege-Test festlegen sollten. Vor diesem Fall konnten sich diejenigen, die Patente durchsetzen, auf eine einstweilige Verfügung verlassen, und dieser Fall schwächt den Anreiz für diejenigen, die Patente auf kleine Komponenten besitzen, durchzuhalten oder zu klagen. In der Genetik und Genomik gilt dies für Technologien wie Mikroarrays, die viele DNA-Sequenzen verwenden, und für komplexe Instrumente, die viele verschiedene patentierte Komponenten verkörpern.

Wem gehören DNA-Patente?

Figur 3 zeigt die Top 30 Institutionen, die Patente in der DNA-Patentdatenbank halten. Darunter sind

- (*ein*) Agrarindustrie- und Chemieunternehmen (Monsanto und DuPont)
- (*b*) US-Regierung (weitgehend zurückzuführen auf das große intramurale Forschungsprogramm an den National Institutes of Health)
- (*c*) Öffentliche und private Universitäten (Universitäten von Kalifornien und Texas, Johns Hopkins, Harvard, Stanford, MIT usw.)
- (*d*) Pharmaunternehmen (Novartis, Glaxo SmithKline, Pfizer, Merck, SanofiAventis, Takeda, Bayer, Novo Nordisk, Lilly usw.)
- (*e*) Etablierte Biotechnologiefirmen (Genentech, Amgen, Genzyme, ISIS usw.)
- (*f*) Firmen, die gegründet wurden, um genomische Technologien zu nutzen (Incyte, Human Genome Sciences usw.)
- (*g*) Hersteller von Instrumenten und DNA-Chips (Life Technologies, Affymetrix, Becton, Dickinson usw.)
- (*h*) Akademische Forschungsinstitute (Institut Pasteur; Salk, Scripps und Ludwig Institute; Cold Spring Harbor Laboratories etc.)
- (*ich*) Krankenhäuser mit Forschungseinheiten (z. B. Massachusetts General Hospital)

Abbildung 3 Top-DNA-Patentinhaber in den USA. Die Autoren stellten eine Liste von Zessionaren mit mindestens 100 Patenten zusammen, kombinierten verschiedene Namen für denselben Zessionar und aktualisierten Namen, um Unternehmensfusionen und -übernahmen widerzuspiegeln. Die Patentzahlen stammen aus der Delphion-Patentdatenbank für US-Patente, die am 26. Oktober 2009 erteilt wurden, unter Verwendung des DNA-Patentdatenbankalgorithmus (70). Daten aus Referenz70. [Vollständige Auflösung herunterladen](#) [PPT herunterladen](#)

Die Mischung aus großen und kleinen, neuen und alten Firmen würde sich in anderen Arten von Patenten wiederfinden. Die Zahl der gemeinnützigen Institutionen (Regierung, Universitäten, Forschungsinstitute und Krankenhäuser) ist jedoch sehr ungewöhnlich. Insgesamt sind weniger als 3 % der US-Patente im Besitz akademischer Einrichtungen, verglichen mit 39 % in einer umfassenden Analyse aller DNA-Patente, die in den Vereinigten Staaten von 1980–

1993 erteilt wurden (S. McCormack, R. Cook-Deegan, unveröffentlichte Daten). . Die Teilmenge der DNA-Patente, die Sequenzen beanspruchen, bestätigt dieses Muster, wobei Eigentümer des öffentlichen Sektors (gemeinnützige Organisationen) bis Mitte der 1990er Jahre etwa die Hälfte und von 2000 bis 2003 mehr als ein Drittel ausmachten (**118**, Feige. 8, p. 23). Akademische Einrichtungen sind eine weitaus wichtigere Interessengruppe für Patentinhaber in Genetik und Genomik als im Allgemeinen.

DNA-PATENTE INTERAGIEREN MIT GESELLSCHAFTLICHEN UND POLITISCHEN INTERESSEN

Humangenetik und Genomik unterscheiden sich von vielen anderen Bereichen der Forschung und Entwicklung (F&E) durch die Art der nachgelagerten Produkte und durch ein starkes allgemeines Interesse an und Besorgnis darüber, wie die Wissenschaft betrieben wird, wie sie angewendet wird und wie fair ihr Nutzen ist verteilt. Die Forschung selbst berührt das menschliche Leben direkt, und oft sind Menschen oder ihre Zellen Gegenstand der Forschung. Das Eigentum an Daten, Materialien und Kontrolle geht über in Wem gehört das? Fragen, die in Bezug auf Gene zugespitzter sind als in Bezug auf Computer oder Mobiltelefone. Fairness und Zugang sind wichtige Werte im Gesundheitswesen und im Gesundheitswesen.

Nur wenige Wochen nachdem der Oberste Gerichtshof der USA 1980 *Diamond gegen Chakrabarty* entschieden und damit Patente auf lebende Organismen zugelassen hatte, unterzeichneten die Generalsekretäre der drei größten US-amerikanischen Religionsgemeinschaften gemeinsam einen Brief an Präsident Jimmy Carter, in dem sie Fragen und Bedenken äußerten:

Wer bestimmt, wie dem menschlichen Wohl am besten gedient ist, wenn neue Lebensformen entwickelt werden? Wer soll genetische Experimente und ihre Ergebnisse kontrollieren, die unermessliche Auswirkungen auf das Überleben der Menschheit haben

könnten? Wer wird direkt oder indirekt davon profitieren und wer trägt die nachteiligen Folgen?

Das sind keine gewöhnlichen Fragen. Dies sind moralische, ethische und religiöse Fragen. Sie befassen sich mit der grundlegenden Natur des menschlichen Lebens und der Würde und dem Wert des einzelnen Menschen.

Mit der Entscheidung des Obersten Gerichtshofs, Patente auf neue Lebensformen zuzulassen – ein Zweck, der noch nicht vorstellbar war, als Patentgesetze geschrieben wurden – ist es offensichtlich, dass diese Gesetze überprüft werden müssen. (Randall C., National Council of Churches, Mandelbaum B., Synagogue Council of America, Kelly T., US Catholic Conference. Brief an Präsident Jimmy Carter. Siehe Referenz**187**.)

Medienaufmerksamkeit und Richtlinienberichte

Patente in Genetik und Genomik haben Kontroversen ausgelöst. Eine Medieninhaltsanalyse von Kontroversen über Genpatente in englischsprachigen Zeitungen zeigte, dass Patente auf die Gene *BRCA1* und *BRCA2*, die mit dem erblichen Risiko von Brust- und Eierstockkrebs in Verbindung gebracht werden, bei weitem am auffälligsten waren (**Abbildung 4 a**). Selbst in den Vereinigten Staaten, wo der Patentinhaber Myriad Genetics seinen Sitz hatte, war die Medienberichterstattung überwiegend negativ. In Australien, Großbritannien und insbesondere Kanada, wo Myriad mit der Patentdurchsetzung drohte, war die Berichterstattung überwiegend negativ (**45**).

Abbildung 4 Verweise in Zeitungsartikeln und politischen Berichten auf genetische Bedingungen, Gene und damit verbundene Kontroversen. Verweise auf Genpatente in englischsprachigen Zeitungen und Politikberichten, nach Gen oder nach Unternehmen. Caulfield und Kollegen (45) durchsuchte englischsprachige Medien in Australien, Kanada, dem Vereinigten

Königreich und den Vereinigten Staaten für den Zeitraum 1994–2006 nach Geschichten über Genpatente. (*a*) Die Anzahl der Zeitungsartikel, die bestimmte Krankheiten, Gene oder Kontroversen erwähnten, wurde gezählt. (*b*) In einem anderen Artikel beschreiben Caulfield und Kollegen (**46**) suchte nach expliziten Verweisen auf bestimmte Genpatente und Firmen in englischsprachigen Politikberichten, die sich mit Genpatenten von 2002–2006 befassten. Dargestellt ist, wie oft bestimmte Patente und Firmen in diesen Berichten erwähnt wurden (ohne irrelevante oder synonyme Verwendungen von Begriffen). Die Anzahl der Verweise in Richtlinienberichten auf Myriad Genetics und BRCA1/2 werden hier kombiniert, wurden jedoch in den beiden Caulfield et al. Veröffentlichungen (**45,46**); Hinweise in Politikberichten auf verschiedene Muskeldystrophien wurden ebenfalls separat berichtet, hier jedoch zusammengefasst. Daten aus Referenzen**45**und**46**mit Genehmigung verwendet.

Vollständige Auflösung herunterladen PPT herunterladen

Caulfield et al. (**46**) überprüfte Erwähnungen von Patentkontroversen in 18 politischen Berichten aus der ganzen Welt und stellte erneut fest, dass die *BRCA*- Patentkontroverse andere bei weitem überflügelte (**Abbildung 4 b**). Der Bericht der Regierung von Ontario aus dem Jahr 2002 (**173**) zum Beispiel wurde eindeutig durch die öffentlichkeitswirksame Kontroverse um Myriad Genetics und Gesetze, die in Frankreich und Belgien im Schatten von *BRCA* verabschiedet wurden, angeheizt. Gold & Carbones (**100**)-Fallstudie zeigt, wie die Spannungen über die Patentierung von Genen von einer schwelenden Besorgnis zu einer Kontroverse führten und dazu führten, dass Myriads Patente als eine Frage der Politik und politischen Strategie bewusst missachtet wurden. Shobita Parthasarathy zeichnet ein ähnliches Bild der Zurückdrängung im Vereinigten Königreich, wo der National Health Service war

Myriads potenzieller Hauptkunde (**180**). Eine im Mai 2009 gegen Myriad und Mitangeklagte erhobene Klage wurde nicht von einem Konkurrenzunternehmen, sondern von einem Konsortium medizinischer Organisationen und Einzelkläger eingereicht und von der American Civil Liberties Union gesponsert (**24**).

BRCA mag der größte Streitpunkt sein, aber die Aufmerksamkeit der Politik für DNA-Patente ging vor der Einführung von *BRCA*-Gentests durch Myriad Genetics. Tatsächlich reichte es bis in die frühen 1980er Jahre zurück, mit dem Aufkommen der Biotechnologie und der *Chakrabarty*-Entscheidung von 1980. Das Congressional Office of Technology Assessment (OTA) veröffentlichte *Impacts of Applied Genetics* im Jahr 1981, *Commercial Biotechnology: An International Analysis* im Jahr 1984, *Patenting Life* im Jahr 1989 und *Biotechnology in a Global Economy* im Jahr 1991 (**167,168,169,170**). Jeder OTA-Bericht hatte mindestens ein Kapitel über Patente, und der Bericht von 1989 war ausschließlich diesem Thema gewidmet. Ein weiterer OTA-Bericht konzentrierte sich direkt auf DNA-Patente, *das Human Genome Project und die Patentierung von DNA-Sequenzen*. Es wurde 1994 zur endgültigen Überarbeitung und Veröffentlichung freigegeben (**171**), aber der Kongress hat OTA 1995 defundiert und dieser Bericht wurde nie veröffentlicht (**141**).

Grundsatzberichte über DNA-Patente wurden in vielen anderen Ländern erstellt. Der Nuffield Council on Bioethics des Vereinigten Königreichs und die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung in Paris veröffentlichten 2002 Berichte, die Public Health Genetics Unit des Vereinigten Königreichs 2003, der dänische Ethikrat und die australische Rechtsreformkommission 2004 sowie die Weltgesundheitsorganisation im Jahr 2005 (**27,64,166,174,209,230**).

Im Jahr 2006 veröffentlichte der National Research Council (NRC, der operative Arm der US-amerikanischen National Academy of Sciences) einen Bericht über die Patentierung von Genomik und Proteomik (**163**). Der Beratende Ausschuss des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft (US-Gesundheitsministerium) setzte daraufhin eine Arbeitsgruppe zu den Auswirkungen der Patentierung und Lizenzierung auf den klinischen Zugang zu Gentests ein. Diese Initiative sollte den NRC-Bericht von 2006 ergänzen, der die Diagnostik berührt hatte, aber hauptsächlich die Auswirkungen auf die Forschung betonte.

Neue Gesetze und gesetzgeberische Tätigkeit

Mitglieder des Kongresses und ausländischer Parlamente haben Gesetzesänderungen vorgenommen, die von Bedenken hinsichtlich DNA-Patenten beeinflusst wurden. Frankreich und Belgien schufen Zwangslizenzierungsbehörden, die direkt von Bedenken hinsichtlich Gentests für Brustkrebs beeinflusst wurden (**214,215,216,221**), und die Schweiz hat einen etwas anderen Mechanismus für die Zwangslizenzierung, der auf genetische Diagnostik und Therapeutika angewendet werden könnte (**95**).

In den Vereinigten Staaten wurden seit 1992 mehrere Gesetzentwürfe zu DNA-Patenten eingeführt, von denen jedoch keine in Kraft getreten ist. Im März 1992 schlug Senator Mark O. Hatfield ein dreijähriges Moratorium für Patente vor, die Patentrechte auf „menschliches Gewebe, Flüssigkeit, Zelle, Gen oder Gensequenz (gentechnisch verändert oder anderweitig)“ beanspruchen, bis der Kongress eine Reihe von Berichten prüfen könnte (**213**). Die Vertreter Lynn Rivers und David Weldon brachten im März 2002 einen Gesetzentwurf, HR 3967, ein, um Forschung und genetische Diagnostik von der Haftung für Patentverletzungen auszunehmen (was bedeutet, dass solche Verwendungen zulässig wären) und die frühzeitige Offenlegung von DNA-Sequenzinformationen in Patentanmeldungen anzuordnen (**211**). Die Vertreter Xavier Becerra und David Weldon stellten im Februar 2007 HR 977 vor, einen kurzen Gesetzentwurf, der festlegt, dass „kein Patent für eine Nukleotidsequenz oder ihre Funktionen oder Korrelationen oder die darin spezifizierten natürlich vorkommenden Produkte erlangt werden darf“ (**212**). Die Einführung des Becerra-Weldon-Gesetzes folgte den Bemühungen des Schriftstellers Michael Crichton und der Rechtswissenschaftlerin Lori Andrews, die sich nach der Veröffentlichung von Crichtons vorletztem Roman *Next* im Jahr 2006 zusammenschlossen. *Next* konzentrierte sich auf Unternehmenskorruption im Zusammenhang mit Genpatenten, die auf Myriad Genetics und Brustkrebs anspielten Gentests und enthielt einen Sachbuch-Anhang, der ein Ende der Genpatente und die Aufhebung des Bayh-Dole-Gesetzes forderte (**62**). Crichtons Kommentar der *New York Times* vom Februar 2007, „Patenting Life“, begann mit den Worten: „Sie oder jemand, den Sie lieben, können aufgrund eines Genpatents sterben, das von vornherein nie hätte erteilt werden dürfen“ (**63**). Das

war starkes Material, das geeignet war, die Aufmerksamkeit derjenigen zu erregen, die politische Entscheidungen treffen.

Der Beratende Ausschuss des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft (SACGHS) genehmigte im Oktober 2009 eine Reihe von Empfehlungen zur Patentierung, Lizenzierung und Verwendung von DNA-Patenten, die für klinische Gentests relevant sind, und ein vollständiger Bericht wurde im Frühjahr 2010 genehmigt (**196,197**).

DIE ENTSTEHUNG VON GENOMISCHEN PATENTEN

Genetik und Genomik: In die Biotechnologie hineingeboren

Ab Anfang der 1980er-Jahre wuchsen die heiße Wissenschaft in der Molekularbiologie und das Versprechen von Wohlstand und Arbeitsplätzen durch die Biotechnologie Hand in Hand. Molekulargenetik, Biotechnologie und Erwartungen an die wirtschaftliche Entwicklung waren Teile eines Pakets. Humangenetik und Genomik gewannen als Teil dieser Geschichte an Bedeutung. Humangenetik und Genomik passen genau in Pasteurs Quadranten, in dem Forschung sowohl konzeptionell als auch wissenschaftlich wichtig war, aber gleichzeitig einen offensichtlichen und vorhersehbaren praktischen Nutzen hatte (**205**) und oft Handelswert.

Juni 1980: *Diamond gegen Chakrabarty*

Im Juni 1980 fällte der Oberste Gerichtshof der USA eine 5-4-Entscheidung in *Diamond gegen Chakrabarty* (**66,130**). Das US-Patentamt hatte die Patentanmeldung von General Electric abgelehnt, weil es eine Lebensform beanspruchte, ein Bakterium, das selektiv gezüchtet wurde, um Petrochemikalien zu metabolisieren und Ölverschmutzungen zu verdauen. Der Oberste Gerichtshof entschied, dass es sich um eine Erfindung handelt, die zum Patentschutz berechtigt ist. Dieser Fall wurde inmitten einer sehr öffentlichen nationalen Diskussion über rekombinante DNA und Befürchtungen vor biologischen Gefahren entschieden, die durch das Einfügen von Genen in lebende Organismen entstehen (**92,133**), sondern auch, weil Erfolge beim Klonen von Genen das Versprechen der Biotechnologie zeigten.

Obwohl das modifizierte Pseudomonas-Bakterium von Chakrabarty nicht aus rekombinanter DNA hergestellt wurde, wurde die Entscheidung des Obersten Gerichtshofs dennoch als starkes Signal dafür gewertet, dass auf diese Weise hergestellte Produkte und Organismen patentierbar sind. Universitäten, pharmazeutische Unternehmen und Start-up-Unternehmen mit einer Beteiligung an der aufstrebenden Biotechnologie-„Industrie“ mischten sich mit Stellungnahmen ein und befürworteten im Allgemeinen die Ausweitung der Patentrechte auf das Chakrabarty-Bakterium (**130**). Patente auf zugrunde liegende Verfahren wie das Cohen-Boyer-Klonen und die Axel-Cotransformation wurden seit mehreren Jahren geprüft, und die ersten Genpatentanmeldungen, einschließlich Insulin und Wachstumshormon, waren bereits eingereicht worden.

Der 14. Oktober 1980 war bedeutsam in der verwobenen Geschichte der rekombinanten DNA, der DNA-Sequenzierung und der kommerziellen Biotechnologie. Walter Gilbert und Frederick Sanger erhielten den Nobelpreis für ihre jeweiligen DNA-Sequenzierungsmethoden und Paul Berg für seine Arbeiten zur rekombinanten DNA. Herb Boyer, dessen Labor an der University of California, San Francisco (UCSF) stark an der DNA-Klontechnologie beteiligt war, war zusammen mit dem Risikokapitalgeber Robert Swanson Mitbegründer von Genentech. Boyer drängte sich mit anderen zum Börsengang von Genentech (erster Verkauf von öffentlich gehandelten Aktien) und erinnerte sich an den *San Francisco Chronicle* von jenem Tag: „... die Schlagzeile war ‚Genentech erschüttert die Wall Street‘ und darunter ist ein Foto von Paul Berg, ‚Berg gewinnt den Nobelpreis Preis‘“ (**99**). Die moderne Ära der Molekulargenetik stellte Wissenschaft von Nobelqualität neben eine große Geschäftsgeschichte.

DNA-Patente vor Chakrabarty

Das US-Patent 3,615,654 war wohl das erste Nukleinsäurepatent, das ein Verfahren zur Behandlung von Zellen mit flüssigem Ammoniak abdeckte und dadurch die Protein- und Nukleinsäurezusammensetzung der Zellen veränderte; RNA wurde in den letzten drei Ansprüchen ausdrücklich erwähnt (**30**). In ähnlicher Weise betrafen die meisten frühen DNA-Patente Lebensmittel oder die chemische Behandlung von

Zellen. Nur sehr wenige der 159 Patente, die zwischen 1971 und 1980 erteilt wurden und Nukleinsäuren erwähnen, verwendeten tatsächlich molekularbiologische Methoden. Einige wenige sagten jedoch die Flut von DNA-Patenten voraus, die bald aus der Molekularbiologie kommen würden. Peter Gilham und Herbert Weith von der Purdue University zum Beispiel sicherten sich 1973 ein Patent, das tatsächlich eine Methode zur DNA-Sequenzierung war, obwohl es sich nie als praktisch erwies (**98,195**). Die Johns Hopkins University erhielt 1977 ein Patent auf Nukleinsäuren, die die Interferonproduktion induzierten (**208**). Doch solche Patente lösten keine öffentliche Debatte über Patente und Biotechnologie aus. Das änderte sich im Dezember 1980.

Neue molekulargenetische Technologien standen im Mittelpunkt mit dem US-Patent 4.237.224, dem ersten von drei Patenten, die Stanley Cohen von der Stanford University und Herbert Boyer von der UCSF erteilt wurden und rekombinante DNA-Methoden abdecken (**52**). Nur 10 Tage später, am 12. Dezember 1980, verabschiedete der US-Kongress das Bayh-Dole-Gesetz. Diese Ereignisse waren weitgehend unabhängig, wurden aber von derselben politischen Strömung getragen.

Cohen-Boyer-Patente und sich ändernde Normen der Patentierung von Universitäten

Das Cohen-Boyer-Patent bildete den Höhepunkt einer siebenjährigen Geschichte (**120,191,192**). Stanley Cohen aus Stanford und Herbert Boyer von der UCSF trafen sich im November 1972 in einem Waikiki Beach Café, um Brainstormings über die Konstruktion von Plasmiden oder ringförmigen DNA-Molekülen, die sich in Bakterien replizierten, aus DNA-Stücken verschiedener Organismen durchzuführen. Sie veröffentlichten das erste derartige chimäre Plasmid im November 1973 zusammen mit Annie Chang und Robert Helling (**53**).

Niels Reimers in Stanford sah eine Gelegenheit, eine leistungsstarke neue Technologie mit offensichtlichen kommerziellen Auswirkungen zu patentieren und zu lizenzieren. Reimers versuchte, das Patent- und Lizenzportfolio von Stanford zu einem Ansporn für Innovationen und einer Einkommensquelle der Universität zu entwickeln. Die Patententscheidung war in vierfacher Hinsicht verhängnisvoll. Mit der

Patentierung einer Methode, die für die Molekularbiologie und ihre Anwendungen von zentraler Bedeutung ist, wurde der Grundstein gelegt, es warf die Frage auf, wer die Patentrechte von staatlich finanzierten Erfindungen kontrollieren würde, es führte zu einer neuartigen Lizenzierungsstrategie, und diese Lizenzierung brachte Einnahmen in Höhe von einer Viertelmilliarde Dollar ein. Unter Molekularbiologen signalisierte es auch einen Normwandel. DNA-Sequenzierungsmethoden, die ungefähr zur gleichen Zeit von Maxam und Gilbert in Harvard und von Sanger und Coulson in Cambridge, Großbritannien, entwickelt wurden, wurden nicht patentiert, hätten es aber sicherlich sein können. Das Purdue-Patent von 1973 für ein DNA-Verfahren zeigte, dass ein solches Patent erhalten werden konnte. Dennoch sagten Walter Gilbert und Frederick Sanger, die Jahre später interviewt wurden, dass sie nicht daran dachten, ihre DNA-Sequenzierungsmethoden zu patentieren, weil sie sie als grundlegende Forschungsmethoden betrachteten (**97**; R. Cook-Deegan, persönliche Mitteilung). Ebenso war das pBR322-Plasmid, das viele Jahre lang ein Arbeitspferd für das Klonen von Genen wurde, ein immens cleveres Stück Technik von Fernando Bolivar und Ray Rodriguez von der UCSF, aber es wurde nicht patentiert. Doch die Methode der rekombinanten DNA, die es verkörperte, wurde im gleichen Zeitraum an derselben Universität patentiert. Die Normen unter Wissenschaftlern und Universitäten darüber, was patentiert werden sollte, änderten sich, aber sie waren nicht einheitlich oder konsistent.

Start-ups, Produkte und Einnahmen trugen dazu bei, kommerzielle Anwendungen der Molekularbiologie voranzutreiben. Stanford generierte schließlich 468 Lizenzen für 2.442 Produkte, bevor seine Cohen-Boyer-Patente ausliefen. Die Einnahmen in Höhe von 255 Millionen US-Dollar, die für Stanford und die University of California generiert wurden, bevor die Patente 1997 ausliefen, erschlossen die Umsätze in Höhe von 35 Milliarden US-Dollar mit rekombinanten DNA-Produkten (**84**, insb. S. 1803–5). Stanford beantragte keine Lizenzen von akademischen Forschungseinrichtungen und schuf damit eine De-facto-Befreiung für die akademische Forschung. Seine Lizenzen basierten auf der Herstellung kommerzieller Endprodukte. Stanford hielt die Lizenzgebühren und Vorauszahlungen relativ niedrig, um die

Lizenzierung zu fördern und kommerzielle Lizenznehmer von Rechtsstreitigkeiten abzuhalten. Einige Jahre später wandte die Columbia University eine ähnliche Strategie mit ihrer rekombinanten DNA-Technologie zur Kointransformation an, die geschätzte Einnahmen in Höhe von 790 Millionen US-Dollar generierte (**56**).

Das Bayh-Dole-Framework

Die National Institutes of Health (NIH) und die National Science Foundation (NSF) finanzierten die Forschung, die zu den Cohen-Boyer-Patenten führte. Dies warf die Frage auf: Wem würden die Patentrechte gehören: den Erfindern, ihren Universitäten oder der Bundesregierung, die die Forschung finanziert hat? Im Zuge der Patentanmeldungen bat Stanford die NIH und die NSF um Erlaubnis, die Patentrechte zu behalten. Der NIH-Direktor, Donald Fredrickson, sandte einen Brief an viele Universitätspräsidenten und Verwaltungsbeamte, um Rat zu suchen (**91**). Sowohl das NIH als auch die NSF hatten sich bemüht, ihren Stipendiaten und Auftragnehmern Patentrechte auf staatlich finanzierte Erfindungen zu gewähren, und es überrascht nicht, dass diese Politik in den meisten Antworten auf Dr. Fredricksons Brief vertreten wurde (**162**). Das NIH erteilte Stanford die Erlaubnis zum Patentieren, legte jedoch fest, dass die Technologie nicht exklusiv und umfassend lizenziert werden sollte, damit sie weit verbreitet werden konnte, wobei eine exklusive Lizenzierung nur dann erfolgen sollte, wenn dies fehlschlug oder anderweitig gerechtfertigt wäre (**90**). Das NIH verfolgte einen ähnlichen Weg mit der Columbia University für ihre Cotransformationspatente (**147**).

Am 12. Dezember 1980 verabschiedete der Kongress Public Law 99-517, das Stipendiaten und Auftragnehmern die Möglichkeit einräumte, Patente zu beantragen (**2**, wie in Referenz implementiert **3**). Dieses Gesetz gab Institutionen wie Universitäten, gemeinnützigen Forschungsinstituten und kleinen Unternehmen die erste Möglichkeit, Patentrechte auf Erfindungen zu erwerben, die aus Bundesmitteln stammen. Dies wurde später durch Exekutivverordnung auf größere Unternehmen ausgedehnt (**188**). Das Gesetz wurde nach seinen Sponsoren im Senat, Birch Bayh und Robert Dole, als Bayh-Dole Act bekannt. Zweck des Gesetzes war es, „durch das Patentwesen die

Verwertung von Erfindungen aus der bundesstaatlich geförderten Forschung zu fördern“ (**2**, Sek. 200). Es legte mutmaßliche Eigentumsregeln fest, räumte Stipendiaten- oder Auftragnehmerinstitutionen das Recht ein, das Eigentum an Erfindungen zu behalten, die aus Bundesmitteln stammen, und es schuf viel konsistentere Richtlinien unter den vielen Bundesförderagenturen.

Die ursprüngliche Cohen-Boyer-Patentanmeldung wurde 1974 eingereicht, und das erste Patent wurde am 2. Dezember 1980 erteilt. Während dieser Zeit waren die Praktiken der Bundesbehörden in Bezug auf den Patentbesitz uneinheitlich. Während die Cohen-Boyer-Patente das NIH und die NSF betrafen, deren Politik weitgehend übereinstimmend war, könnten andere Forschungsarbeiten eine Finanzierung durch das Verteidigungsministerium oder das Energieministerium (DOE) erfordern, wo der staatliche Besitz der resultierenden Patente häufiger die Norm war. Forschungseinrichtungen mussten Patentrechte mit jeder Förderagentur aushandeln, während sie beim Patentamt die Patente beantragten, was die Kosten und die Komplexität erhöhte. Durch die Vereinfachung und Konsistenz des Prozesses ermutigte der Bayh-Dole Act Forschungseinrichtungen, ihre Erfindungen zu patentieren und zu lizenzieren.

Die Idee hinter dem Bayh-Dole-Gesetz nahm 1978 Wurzeln. Es wurde in einer lahmen Entensitzung des Kongresses verabschiedet, einen Monat nachdem Birch Bayh seinen Wiederwahlkampf verloren hatte, und teilweise als Gefallen für den scheidenden Senator (**204**). Ein Hauptargument für das neue Gesetz war, dass die Bundesregierung ohne Anreize für Forschungseinrichtungen Erfindungen dahinsiechen lasse. Die Befürworter von Bayh-Dole zitierten die 28.000 Patente, die der US-Regierung gehören, aber selten von ihr lizenziert werden. Die Beweise hinter dieser Behauptung waren dürftig, da die meisten Patente aus der Verteidigungsforschung stammten, bei der Auftragnehmer Exklusivrechte abgelehnt hatten (**76**). Die stärkeren Argumente bezogen sich auf Konsistenz und Einfachheit in den Regeln für die Patentierung von Erfindungen aus staatlich finanzierter Forschung; und natürlich würden sich auch Forschungseinrichtungen über das Geld freuen. Die

Vertrauenskrise in Bezug auf die wirtschaftliche Wettbewerbsfähigkeit der USA wurde auch zu einem Schlachtruf für die Befürworter des Gesetzentwurfs, wobei die Bayh-Dole-Anreize eine Möglichkeit darstellten, den innovativen Wert der großen amerikanischen Forschungsuniversitäten zu erschließen (**34**).

Das Bayh-Dole-Gesetz war weniger der Hauptgrund für eine Revolution als vielmehr die Kodifizierung aufkommender Praktiken. Während die rekombinante DNA von Cohen-Boyer, die Axel-Cotransformation und andere Schlüssel-DNA-Technologien, die in der akademischen Forschung auftauchten, vor Bayh-Doles Erlass datierten, ähnelte das Eigentum an den relevanten Patenten dem, was nach seiner Verabschiedung geschehen wäre. Das Bayh-Dole-Gesetz vereinfachte die Regeln, als sich die Molekularbiologie in der Biotechnologie als wertvoll erwies, und bereitete die Voraussetzungen für eine akademisch-industrielle Gegenseitigkeit in der Genetik und Genomik vor. Die lukrative Lizenzierung rekombinanter DNA-Technologien an Stanford, dem UC-System und Columbia wurde zu einem Lehrbeispiel für andere Universitäten.

Diese Technologien waren nie in Gefahr, in akademischen oder staatlichen Labors zu verkümmern (**57,152**). Sie stellten einen erfolgreichen Technologietransfer von der universitären Forschung zur kommerziellen Anwendung dar, und ein Teil des „Transfers“ erregte beträchtliche Aufmerksamkeit: der Fluss von Dollars an Universitäten auf der Grundlage ihrer Patentlizenzen. Dies war nicht die Begründung des Bayh-Dole-Gesetzes, aber die Politik belohnte gesellschaftlich nützliche Aktivitäten bei den zuständigen Institutionen und entschädigte auch die Erfinder. Die Begründung der gerechten Wüsten war in der Bayh-Dole-Debatte nicht prominent, aber sie hätte eine explizite Grundlage für politische Entscheidungen sein können und sollen, basierend auf Beweisen, die glaubwürdiger sind als die Argumente der „schmachtenden Erfindung“ (**56**).

In den 1980er und 1990er Jahren richteten viele weitere Universitäten Technologielizenzierungsbüros ein, und die Zahl der Patente an akademische Einrichtungen stieg dramatisch an, insbesondere in den

Biowissenschaften (**51,151,152**). Das Vorhandensein von Personal und Fachwissen erhöhte die Neigung zum Patentieren, da die Infrastruktur vorhanden war. Wissenschaftler sahen Vorteile darin, ihre Entdeckungen in reale Anwendungen umzusetzen, und ein Teil des daraus resultierenden Geldes kam ihnen und ihren Institutionen zugute, um Forschung und Bildung zu unterstützen. Aus solchen Übersetzungsaktivitäten erwuchsen Arbeitsplätze und Wohlstand.

Zunehmende Verbindungen zwischen Universitäten und Industrie provozierten eine Debatte, die oft als Kampf um die Seele der akademischen Forschung dargestellt wurde, eine dichotome Wahl zwischen Einnahmen, Kommerzialisierung und Wirtschaftswachstum einerseits und dem uneigennütigen Streben nach reiner Wissenschaft als öffentlichem Gut andererseits das andere. Viele Fakultäten und Verwaltungsbeamte an Universitäten und viele Wissenschaftler und Unternehmensleiter in der Industrie lehnten diesen dichotomen Rahmen jedoch ab und arbeiteten daran, beide Hände zum Klatschen zu bringen. Die politischen Entscheidungsträger wollten die Arbeitsplätze und den Wohlstand der Biotechnologie, aber sie wollten auch eine neutrale und objektive Gesundheitsforschung, die von Steuerzahlern finanziert wird.

Eric Campbell, David Blumenthal und ihre Kollegen befragten Wissenschaftler in den Jahren 1985, 1995 und 2007. Sie kamen zu dem Schluss, dass „Beziehungen [zur Industrie] am häufigsten unter produktiven, hochrangigen Fakultätsmitgliedern sind, die einen wesentlichen Beitrag zu ihrer Forschungsgemeinschaft leisten“, gemessen an Veröffentlichungen, Zusammenarbeit mit nationalen Organisationen und andere Indikatoren (**232**, p. 1822). Mehr als die Hälfte der Befragten in der Umfrage von 2007 hatte einen Industrieverband. Die Industriepartner entscheiden sich bewusst für die Zusammenarbeit mit auffällig produktiven Forschern von internationalem Format. In den aufeinanderfolgenden Umfragen nahmen die Meldungen über Geschäftsgeheimnisse sowohl im Laufe der Zeit als auch mit dem Grad der Finanzierung durch die Industrie zu, ebenso wie die Meldungen über Verzögerungen bei der Veröffentlichung. Aber entgegen der Intuition sank die

Industriefinanzierung für die Forschung als Bruchteil der Gesamtfinanzierung unter den Befragten. Unter der Untergruppe der Wissenschaftler in biotechnologischen Bereichen „gaben 1985 23 % der Fakultätsmitglieder ... an, Hauptprüfer von Forschungsprojekten zu sein, die von der Industrie finanziert wurden, verglichen mit 21 % im Jahr 1995 und 17 % im Jahr 2007“, mit a paralleler Rückgang der Finanzierung von 7,4 % ihrer gesamten Forschungsbudgets im Jahr 1985 auf 6,1 % im Jahr 2007 (**232**, p. 1821). Angesichts der Tatsache, dass der Einsatz von Molekularbiologie in der Industrie kontinuierlich zunahm, warum der Rückgang der akademischen Finanzierung in der Umfrage? Unternehmen haben F&E internalisiert; kleine Start-up-Firmen führten einige F&E-Aktivitäten durch, die zuvor an akademischen Zentren durchgeführt wurden; Verlagerung der klinischen Forschung in private Auftragsforschungsinstitute; und Universitäten außerhalb der Vereinigten Staaten wuchsen als Alternative.

Die klassischen Technologietransfer-Geschichten beinhalten eine Forschungsentdeckung, die durch ein breites und komplexes F&E-Netzwerk, das private Unternehmen umfasst, in ein Produkt oder eine Dienstleistung umgewandelt wird. Akademische Einrichtungen stellen im Allgemeinen keine Medikamente oder wissenschaftlichen Instrumente über das Prototypenstadium hinaus her. Um akademische Forschungsergebnisse für kommerzielle Partner nutzbar zu machen, sind Patentierung und Lizenzierung jedoch in der Regel weniger wichtig als Publikationen und „Open Science“ (**54**). In bestimmten Fällen sind Patente jedoch wichtig. Patentrechte sind ein Mechanismus zur Weitergabe einer Entdeckung mit Rechten, die spätere private F&E-Investitionen ermöglichen, aber sie stellen auch Anforderungen, Informationen geheim zu halten, zumindest bis Patentanmeldungen eingereicht werden. Akademische Wissenschaftler können Glieder in einer privaten F&E-Kette sein, in der Mertonsche Normen der offenen Wissenschaft mit Forderungen kollidieren, Daten geschützt zu halten. In Umfragen unter Proteomics und Genomics fanden Walsh und Kollegen Patente weit unten auf der Liste der Innovationshindernisse, und nur wenige Wissenschaftler überprüften, ob sie in ihrer Forschung möglicherweise Patente verletzen (**225,226**). Patente per se

verursachten Reibungsverluste waren geringer als beim Austausch von Forschungsmaterialien.

Als sich der neue institutionelle Rahmen etablierte, wurde in mehreren Büchern und Artikeln das Gespenst der Korruption heraufbeschworen, als die Universitäten ihre Verbindungen zur Privatwirtschaft intensivierten (**36,103,134,183,227**). Der Wirtschaftstheoretiker Richard Nelson, der einen pragmatischeren Ansatz verfolgte, wies auf den einzigartigen Wert von Open Science hin, wie sie an akademischen Einrichtungen praktiziert wird (**164**), ein Plädoyer für den sozialen Auftrag der Universität und gemeinsam mit der Rechtswissenschaftlerin Rebecca Eisenberg die Forderung, „den Wert der öffentlichen Wissenschaft als umfassend wertvoll zu bekräftigen ... nicht nur auf die Produkte oder Technologien beschränkt, die sie hervorbringt“, die patentiert und lizenziert werden können (**79**, p. 1392).

Gene patentieren

Unter den frühen DNA-Patenten und in der Biotechnologie im Allgemeinen waren mehrere Technologien besonders auffällig, darunter rekombinante DNA-Klonierung, DNA- und RNA-Sequenzierung, Synthese von DNA- und RNA-Molekülen, Polymerase-Kettenreaktion (PCR), Zellfusionstechniken zur Herstellung monoklonaler Antikörper, und Computerwerkzeuge zur Analyse von Daten aus der molekulargenetischen Analyse.

Zusätzlich zu den oben erwähnten lukrativen rekombinanten DNA-Verfahrenspatenten beanspruchten einige der wertvollsten frühen DNA-Patente DNA-Moleküle, die die Aminosäuresequenz von Proteinen mit bekanntem therapeutischen Wert (z. B. Insulin oder Wachstumshormon) spezifizierten, oder waren Patente, die Verfahren oder Sequenzen abdeckten Varianten (Mutationen) im Zusammenhang mit Krankheiten. Diese werden oft als Genpatente bezeichnet, obwohl dieser Begriff auf viele verschiedene Arten verwendet wird. Andere DNA-Patente betrafen grundlegende Methoden, die in der Forschung, der Herstellung von Medikamenten, Impfstoffen, wissenschaftlichen Instrumenten zur Untersuchung der DNA und algorithmischen Methoden zur Interpretation genomischer Daten verwendet

werden. Tatsächlich erhebt die Mehrheit der Patente in der DNA-Patentdatenbank keine Ansprüche auf spezifische DNA-Sequenzen, aber DNA-Sequenzpatenten wurde beträchtliche Aufmerksamkeit geschenkt.

Genpatente der ersten Generation

Genpatente der ersten Generation waren wertvoll, weil sie die Produktion von therapeutischen Proteinen wie Insulin, Wachstumshormon, Gewebe-Plasminogen-Aktivator und Blutgerinnungsfaktoren ermöglichten. Diese Patente betrafen DNA-Sequenzen, die durch Klonen eines Gens für ein bekanntes Protein entdeckt wurden. Geklonte DNA-Konstrukte wurden dann in Zellen eingefügt, um die Proteine schneller, in größeren Mengen, mit höherer Reinheit und zu geringeren Kosten als frühere Verfahren zu produzieren, die auf der Extraktion und Reinigung der Proteine aus großen Mengen von Bauchspeicheldrüsengewebe, gesammelten Hypophysen oder anderen beruhten gepoolte Blutentnahmen. Der Patentschutz war wertvoll wegen des langen und kostspieligen Weges, der der Genentdeckung folgte, von der Aufskalierung für die kommerzielle Produktion, dem Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen Studien bis hin zum Verkauf und Vertrieb auf medizinischen Märkten.

Das Vorhandensein einer patentierten DNA-Sequenz hinderte Konkurrenten daran, das gleiche Protein therapeutisch durch rekombinante DNA herzustellen. Genpatente waren in der Tat eine Erweiterung des Geschäftsmodells von Pharmazeutika mit kleinen Molekülen, mit starkem Patentschutz der DNA, die ein therapeutisches Protein codiert, und nicht mit einem Patent auf das Arzneimittelmolekül selbst. Gerichte auf der ganzen Welt haben dieselbe Begründung übernommen, basierend auf Patenten, die „isolierte“ DNA-Moleküle abdecken, die wertvolle therapeutische Proteine codieren. [Tatsächlich wurden Insulin und Wachstumshormon aus historischen Gründen auch von der Food and Drug Administration (FDA) als Arzneimittel reguliert, obwohl die meisten späteren Produkte in einem anderen Teil der FDA mit etwas anderen Regeln als „Biologika“ behandelt wurden (**128**).] Mehrere frühe Genpatentgeschichten werden im ersten Teil von Baruch Brodys klassischer Trilogie von Artikeln über die Patentierung von Biotechnologie in den Vereinigten Staaten und Europa (**37,38,39**).

Die rekombinante DNA-Technologie war entscheidend für die Herstellung wertvoller therapeutischer Proteine, die als Arzneimittel verwendet werden. Insulin war das erste rekombinante DNA-Produkt, das für die Vermarktung als Humulin® von Eli Lilly zugelassen wurde. Es wurde zuerst im Vereinigten Königreich und dann 1982 von der FDA zugelassen (**12**). Das Endprodukt stützte sich auf die Forschung und Entwicklung der UCSF, des Biotechnologie-Start-ups Genentech und des etablierten Pharmaunternehmens Lilly, das bereits den US-Markt für Insulin dominierte, aber zukünftige Engpässe bei Insulin aus tierischer Bauchspeicheldrüse vorhersah. Stephen Halls 1987 erschienenes Buch *Invisible Frontiers* erzählt diese lebhafte Geschichte (**105**), die Sally Smith Hughes in ihrem demnächst erscheinenden Buch über die Geburt der Biotechnologie in der San Francisco Bay Area (**121**).

Die Frühgeschichte der Biotechnologie ist durchzogen von Patentkonflikten. So brachen beispielsweise sechs Klagen zwischen UCSF, Genentech und Lilly wegen Insulin aus. Diese wurden zu einem einzigen Fall zusammengefasst, der vor einem Bundesbezirksgericht in Indiana verhandelt wurde (**189**) und Berufung beim Court of Appeals for the Federal Circuit (**190**). *Die Wissenschaft* bemerkte: „Dieser böartige Kampf konzentriert sich auf eine bahnbrechende Entdeckung von UCSF-Biologen zu Beginn des Biotechnologie-Zeitalters: das erste erfolgreiche Klonen des Ratten-Insulin-Gens“ (**142**, p. 1028). So war das erste Produkt rekombinanter DNA Gegenstand eines Rechtsstreits, der über 30 Millionen US-Dollar kostete und bis 1997 andauerte, zwei Jahrzehnte nach den Klonierungsexperimenten, wobei die endgültige Berufung im selben Jahr entschieden wurde, in dem die Cohen-Boyer-Patente ausliefen (**142,143**). Am Ende wurden die Ansprüche der UCSF auf Humaninsulin nicht bestätigt, und Lilly musste keine Lizenzgebühren zurückzahlen. Das Gericht widerlegte Behauptungen über Ratteninsulin nicht, entschied aber, dass sich die Behauptungen nicht auf Humaninsulin erstreckten – und es keinen großen kommerziellen Insulinmarkt für diabetische Ratten gab. Der Fall *UC gegen Lilly* konzentrierte sich auf einen technologischen Meilenstein beim Klonen von Genen und wurde selbst zu einem rechtlichen Meilenstein: Er schuf Präzedenzfälle bei der Prüfung von Patenten auf DNA-Sequenzen durch Patentämter und führte zu größerer Spezifität in der

„schriftlichen Beschreibung“ solcher Erfindungen und Anhebung der Schwelle zum Nachweis eines „glaubwürdigen, substanziellen und spezifischen“ Nutzens (**67,68,69**).

Mit dem Klonen von Somatostatin, Insulin und Wachstumshormon begann eine Reihe von Produkten, die aus der Anwendung der Molekularbiologie auf Produkte und Dienstleistungen, zunächst in der Medizin und Landwirtschaft, hervorgingen. Diese frühen Erfolge öffneten eine Schleuse. Die Zahl der DNA-Patente wuchs. Unter ihnen erregten Genpatente besondere Aufmerksamkeit.

Studien zu Genpatenten und Rechtsstreitigkeiten

Kyle Jensen und Fiona Murray verknüpften in Patenten beanspruchte DNA-Sequenzen mit RefSeq- und GENE-Datenbanken. Sie fanden heraus, dass Sequenzen von 4.382 der 23.688 bekannten Gene in diesen Datenbanken (20 %) in einem Patentanspruch erwähnt wurden (**126**). Die größte Einzelsammlung in diesem Datensatz gehörte Incyte, dessen Patente größtenteils sequenzbasierte Sonden waren. Michael Crichtons Behauptung in *der New York Times*, dass „ein Fünftel der Gene in Ihrem Körper in Privatbesitz sind“, hat den Fall bei weitem übertrieben (**63**). Die Strategie führte zu einer Unterzählung, da einige „Genpatente“ fehlten, die keine Ansprüche auf DNA-Sequenzen in der Art und Weise erhoben, wie sie beprobt wurden. Noch wichtiger ist, dass die Ansprüche auf Sequenzen im Datensatz weit reichten, von Genen in voller Länge, die wertvolle Proteine codieren, über Diagnostika bis hin zu Ansprüchen auf Sonden oder Forschungswerkzeuge, die kein exklusives Eigentum an einem Gen in einem sinnvollen Sinne verliehen.

Jordan Paradise und ein Team von Kollegen aus Wissenschaft und Recht prüften 1.167 Ansprüche aus 74 Patenten auf Gene, die mit neun genetischen Krankheiten in Verbindung stehen. Ihr Team bewertete, ob die Patentkriterien erfüllt waren (**177**), im Wesentlichen ein Versuch, die Angemessenheit des US-Patentprüfungsverfahrens für Genpatente von klinischer Relevanz zu bewerten. Sie kamen zu dem Schluss, dass 448 (38 %) der Anträge ein Problem hatten. Sie fanden beispielsweise heraus, dass Patente oft weit mehr beanspruchten, als tatsächlich erfunden worden war. Eine solche Studie weist zwar darauf hin, dass ein

Problem vorliegen könnte, hat jedoch keine rechtliche Autorität, und die einzige Möglichkeit, das Ausmaß des Problems zu überprüfen, wäre entweder eine erneute Prüfung dieser Patente oder die Anfechtung solcher Patente in einem Verletzungsverfahren.

Der Rechtswissenschaftler Christopher Holman erstellte eine Datenbank mit Genpatentklagen in den Vereinigten Staaten (**114,115**) (**Abbildung 5**). Bis Anfang 2007 fand er 31 Fälle. Die Häufigkeit von Rechtsstreitigkeiten war vergleichbar mit anderen Bereichen von Patentstreitigkeiten. Innerhalb von DNA-Patenten wurden viele weitere Klagen mit Sequenzen, die therapeutische Proteine kodieren, tatsächlich vor Gericht gestellt, während alle Fälle in der Diagnostik sehr früh beigelegt wurden und keiner vor Gericht ging. Das Urteil vom März 2010 von Richter Robert Sweet, dass Patentansprüche auf *BRCA*-Gene für ungültig erklärt wurden, war das erste Urteil in einem Patentverletzungsfall für diagnostische Gene (**26**). Nur sieben von Holmans einunddreißig Fällen betrafen Patente, die im Datensatz von Jensen und Murray identifiziert wurden, und keiner dieser Fälle wurde zugunsten des Patentinhabers entschieden. Diese Studie deutete darauf hin, dass, während einige therapeutische Genpatente vollständig vor Gericht verhandelt und getestet worden waren, Ansprüche, die für die Diagnose relevant waren, dies bis zum *BRCA nicht getan hatten* Fall. Dies ist zum Teil auf die Prozesskosten zurückzuführen, bei denen es sich im Allgemeinen um hohe Einsätze handelt, wobei die Fälle oft mindestens eine Million Dollar kosten. Vielleicht sind die Kosten eines Rechtsstreits gerechtfertigt, wenn es um milliardenschwere therapeutische Proteine geht, aber die Durchsetzung von Patenten für Diagnostika wurde im Allgemeinen durch einfache Schreiben vermittelt, in denen Labore darauf hingewiesen wurden, dass sie Patente verletzen könnten (Meldeschriften) oder Unterlassungsschreiben testen. Solche Schreiben haben in der Regel ausgereicht, um mit niedrigen Margen arbeitende Universitäts- und Referenzlabors aus dem Markt zu drängen, anstatt Patentansprüche anzufechten.

Abbildung 5 Fälle und Ergebnisse von Patentstreitigkeiten über menschliche Gene. Christopher Holman durchsuchte die Datenbanken von Lexis-Nexis (<http://www.lexis.com>) und

Bundesgerichtsverfahren nach Patentstreitigkeiten, die entweder den Begriff SEQ ID NO in den Ansprüchen oder Begriffe enthielten, die in der Abfrage der DNA-Patentdatenbank in den Ansprüchen oder in der Zusammenfassung verwendet wurden. Er durchsuchte auch das Westlaw Intellectual Property Docket (<http://www.westlaw.com>) nach Patentstreitigkeiten in der Patentdatenbank von Jensen & Murray (J&M Patents), die Begriffe aus der DNA-Patentdatenbank in der Zusammenfassung enthielten. Die Anzahl der in J&M Patents identifizierten Patente ist in Klammern angegeben (**126**). Daten bis April 2007 stammen aus Referenz**115** und mit Genehmigung des Autors verwendet. Holmans Daten enthalten nicht den anhängigen Fall bezüglich *BRCA*-Sequenzen und Testmethoden (**24,26**).

[Vollständige Auflösung herunterladen](#) **[PPT herunterladen](#)**

DIE VIELFALT VON DNA-PATENTEN: PATENTGESCHICHTEN

Studien über aggregierte Patentdaten bereichern die Debatte, aber die ganze Vielfalt der Art und Weise, wie Patente – und ihre Abwesenheit – technologische Innovationen beeinflussen, kommt auch in detaillierteren Schilderungen spezifischer Fälle zum Vorschein. Die folgenden Zusammenfassungen vervollständigen die oben angeführten aggregierten Statistiken.

Erythropoietin

Die Geschichte von Erythropoietin (Epo) umfasst ein therapeutisches Protein im Wert von mehreren Milliarden Dollar, den Aufstieg von Amgen als Unternehmen, das auf rekombinanter DNA-Technologie aufbaut, und drei Wellen von Patentstreitigkeiten. H. Franklin Bunn stellte im *New England Journal of Medicine* fest, dass „rekombinantes menschliches Erythropoietin die bisher wohl erfolgreichste therapeutische Anwendung der rekombinanten DNA-Technologie ist“ (**42**, p. 1901).

Amgen wurde auf einem Geschäftsmodell der Sequenzierung von Genen gegründet, die für Proteintherapeutika kodieren (**37**). Epo, ein Hormon, das die Produktion roter Blutkörperchen stimuliert, versprach, bei der Behandlung von Anämie aufgrund von Nierenerkrankungen, Diabetes

und einigen Krebsarten nützlich zu sein (**106**). Amgen klonte das Gen für Epo und entwickelte Epogen[®], das im dritten Quartal 2009 einen Nettoumsatz von 663 Millionen US-Dollar generierte. Ein modifiziertes Epo-Produkt der zweiten Generation, Aranesp[®], brachte Amgen in diesem Quartal weitere 685 Millionen US-Dollar ein. Epogen[®] und Aranesp[®] sind durch US-Patente geschützt, die 2012–2015 bzw. 2024 auslaufen. In Europa laufen die Patente 2010 und 2014 aus (**87**). Allein Epogen[®] hat seit 1989 einen Umsatz von 25 Milliarden US-Dollar erwirtschaftet (**181**). Auf Märkten außerhalb der USA, mit Ausnahme von Kanada, sieht sich Aranesp[®] der Konkurrenz durch Biosimilars gegenüber, behält aber einen Marktanteil von 53 % (**14**).

Trotz der jüngsten Schwierigkeiten von Amgen mit enttäuschenden Studienergebnissen und Vorwürfen, negative Studienergebnisse zu verschleiern (**224**) verdeutlicht die Prozesshistorie die Macht von Patenten in der Biotechnologie. Amgen gewann Ende der 1980er Jahre mit dem Genetics Institute ein Patentrennen um alles oder nichts. 1987 erhielt das Genetics Institute ein Patent auf gereinigtes EPO und ein auf Flüssigchromatographie basierendes Verfahren zu seiner Herstellung. Einige Monate später erhielt Amgen ein Patent, das die genetische Sequenz für Erythropoetin und ein rekombinantes DNA-Verfahren zu seiner Herstellung beansprucht (**37**). Amgen verklagte das Genetics Institute und seinen amerikanischen Lizenznehmer Chugai Pharmaceutical Corp. Zunächst stellte ein Bundesbezirksgericht in Massachusetts fest, dass Amgen und das Genetics Institute jeweils gültige Patente besaßen, die sich gegenseitig verletzten (**fünfzehn**). Wie *Nature* schrieb: „Beobachter erwarteten, dass das [Berufungsgericht für den Bundesberufungsgerichtshof] in Washington, DC, das Urteil von Massachusetts aufrechterhalten würde und dass die anhaltende Pattsituation die Unternehmen zu einer gegenseitigen Lizenzierung zwingen würde“ (**96**, p. 99). Das Gericht bestätigte stattdessen die Patente von Amgen und erklärte die des Genetics Institute für ungültig (**16**). Amgen erwarb die exklusiven Rechte zur Herstellung von Epo auf dem amerikanischen Markt und sah, wie seine Aktien an einem Tag um 12 % stiegen. Genetics Institute zahlte Schadensersatz in Höhe von 14 Millionen US-Dollar (**37**).

Die nächste Herausforderung kam von Transkaryotic Therapies (TKT) und Hoechst Marion Roussel (HMR). Sie stellten Epo her, indem sie Promotoren neben endogenen *EPO*-Genen einfügten, um die Patente von Amgen zu umgehen (**37**). TKT behauptete, seine Methode erfordere „keine Kenntnis der Gensequenz“ (**223**, p. 532). In den Vereinigten Staaten setzte sich Amgen durch, als TKT und HMR untersagt wurden, die Patente von Amgen zu verletzen (**17,87**). Im Vereinigten Königreich kam das House of Lords, das Patentbeschwerden verhandelt, zu der gegenteiligen Entscheidung (**132**). Amgen hat die Vermarktung von Epogen® in Europa eingestellt (**87**).

Eine dritte Welle von Patentstreitigkeiten begann 2009 bezüglich pegyliertem Epo, einer Formulierung von Epo, die den Proteinabbau verlangsamt und die Zeit zwischen den Dosen verlängert. Amgen verklagte Hoffmann-La Roche im Jahr 2005, und Roche leitete eine Gegenklage ein. Am 15. September 2009 verwies das US Court of Appeals for the Federal Circuit den Fall zur Wiederaufnahme des Verfahrens an den District of Massachusetts zurück (**18**). Seit Dezember 2009 kann Roche sein rechtsverletzendes Produkt nicht mehr in die Vereinigten Staaten importieren (**13**).

Das Klonen und Patentieren von Erythropoietin und Modifikationen davon haben Amgens lukrativste Produkte hervorgebracht, und der Sieg in Patentverletzungsverfahren war entscheidend für seinen finanziellen Erfolg. In dieser Hinsicht ähnelt die Epo-Geschichte Patentstreitigkeiten um niedermolekulare Medikamente. Ein weiteres Merkmal der Geschichte ist, dass Amgen klein begann und groß wurde, weil Patente es vor dem Wettbewerb mit Pharmagiganten schützten, die den zukünftigen Wert rekombinanter DNA-Produkte nur langsam erkannten. Amgen, Genentech, Genzyme und andere Biotechnologieunternehmen der ersten Generation teilen diese Abhängigkeit von Genpatenten als Teil ihres Kerngeschäfts.

Polymerase Kettenreaktion

Die PCR-Methode wurde hauptsächlich von Kary Mullis bei Cetus Corp. erfunden, beginnend 1983 (**155,185**). Cetus patentierte das Verfahren (US-Patente 4.683.202 und 4.683.195) (**154,157**) und verkaufte Rechte

für die meisten Verwendungszwecke (außer DNA-Forensik) für 300 Millionen US-Dollar an Hoffman-La Roche, als Cetus 1991 mit Chiron fusionierte früherer Lizenzvertrag. PCR erzielte für seine Rechteinhaber Einnahmen in Höhe von schätzungsweise 2 Milliarden US-Dollar, bevor seine ursprünglichen Patente 2005 ausliefen (**85**).

PCR ist eine Technik zur schnellen, zuverlässigen, einfachen und relativ kostengünstigen Herstellung von Kopien von DNA-Segmenten. Es verbreitete sich wie ein Lauffeuer in der molekularbiologischen Forschung und fand auch praktische Anwendungen in der Diagnostik, DNA-Forensik, pharmazeutischen und biotechnologischen F&E und vielen anderen Bereichen. Die wissenschaftliche Gemeinschaft liebte die Methode, drängte jedoch einige der Wege zurück, mit denen Cetus versuchte, seine Patentrechte zu nutzen. Cetus versuchte zunächst, sich zukünftige Rechte an Entdeckungen zu sichern, die mit PCR gemacht wurden, aber Wissenschaftler und andere protestierten lautstark. Die Patente auf das PCR-Verfahren waren mit Instrumenten zum Erhitzen und Kühlen von Reaktionsmischungen in „Thermocycler“-Instrumenten, einem Teil des Prozesses, und mit einem zusätzlichen Patent verbunden, das Cetus für hitzestabile DNA-Replikationsenzyme erhielt, die die Technik erheblich vereinfachten zu verwenden (US-Patent 4,889,818) (**93**). Die meisten Einnahmequellen stammen nicht aus der Möglichkeit, die Anwendung der Methode direkt zu überwachen, sondern aus der Bindung von Lizenzen an die Reagenzien (z. B. *Taq*-Polymerase, entwickelt aus Bakterien, die in den heißen Quellen des Yellowstone-Nationalparks, Wyoming, wachsen) und Lizenzen für den Thermocycler Instrumente.

PCR hat eine gequälte Rechtsgeschichte. 1989 reichte DuPont eine Klage gegen Cetus ein, in der behauptet wurde, dass seine PCR-Patente die Patentkriterien der Neuheit und Nichtoffensichtlichkeit nicht erfüllten. Daraufhin leitete das Patentamt eine erneute Prüfung der Patente ein. Frühere Veröffentlichungen von Gobind Khorana vom MIT wurden dem Patentamt zur Kenntnis gebracht, aber das Patentamt erteilte die Patente erneut, nachdem es zu dem Schluss gekommen war, dass einige Schlüsselmerkmale der PCR, einschließlich der exponentiellen Amplifikation, im Stand der Technik nicht offenbart

worden waren. Eine Jury fand im Februar 1991 für Cetus (**156**). Wie oben erwähnt, klagte Kodak 1991, um den Verkauf von PCR-Rechten an Hoffman-La Roche zu blockieren, verlor jedoch.

Patentkämpfe brachen an zwei weiteren Fronten aus. 1992 verklagte Roche Promega Corp. wegen Verletzung ihres Patents für *Taq*-Polymerase (**85,111**). Promega verkaufte das Enzym unter einer Nicht-PCR-Lizenz, und Roche beschuldigte es, eine Rechtsverletzung herbeigeführt zu haben. Als Beweis erstellte Roche 1995 eine Liste von Wissenschaftlern, deren Veröffentlichungen auf die Verwendung von PCR hinweisen. Anstatt die direkten Verletzer bei Forschungseinrichtungen zu verklagen, verklagte Roche die Firma, die ihnen das Enzym ohne PCR-Nutzungslizenz verkaufte. Dies wurde ein sehr komplizierter Fall. Das ursprüngliche Urteil lautete, dass das Patent von Cetus auf das Enzym ungültig sei, aber im Berufungsverfahren wurde das teilweise rückgängig gemacht (**112**) und an das Amtsgericht zurückverwiesen. Richter Vaughn Walker bestätigte die Ungültigerklärung des *Taq*-Patents im Mai 2004 (**113**). Zu diesem Zeitpunkt war ein modifiziertes Enzym das hauptsächlich in der PCR verwendete Enzym geworden, und die ursprünglichen PCR-Patente standen kurz vor dem Ablauf. Der andere Kampf drehte sich um die Lizenzierung von Thermocycler-Instrumenten für die PCR. Im Juni 1998 verklagte Roche MJ Research wegen des Verkaufs von PCR-Geräten ohne Lizenz. Applied Biosystems Inc. (ABI, ehemals Applied Biosystems) schloss sich Roche in dem Fall an, der 2004 vor Gericht ging. Eine Jury stellte eine Verletzung fest, und der Richter verdoppelte den Schadenersatz wegen vorsätzlicher Verletzung (**22**).

Das Ergebnis der PCR-Patentgeschichte ist, dass in einem kleinen Biotechnologieunternehmen eine sehr weit verbreitete Methode entdeckt und patentiert wurde. Die Methode selbst war schwer auf Verstöße zu überwachen. Die meisten Einnahmen, die den Patenten zuzurechnen sind, stammten entweder von großen Firmen, die Partnerschaften eingegangen sind, um Rechte an der Erfindung zu teilen, oder aus dem Verkauf von Endprodukten, die zusätzliche Patente auf ein Enzym und die in der PCR verwendeten Thermocycler-Instrumente verkörperten. Die Patentrechte waren aus geschäftlicher

Sicht wichtig, und die Technik verbreitete sich weit in der wissenschaftlichen Gemeinschaft, aber erst nach anfänglichem Widerstand gegen die Bemühungen von Cetus, Durchgriffsrechte auf zukünftige Entdeckungen zu sichern, führte dazu, dass Cetus sich zurückzog. Nachdem es die meisten PCR-Rechte erworben hatte, lizenzierte Hoffmann-La Roche seine Produkte in einer Weise, die eine breite Nutzung ermöglichte. Patentstreitigkeiten unterstrichen die Geschichte, *Taq*-Polymerase nicht. Es ist einfach unmöglich zu wissen, ob Patente die Annahme und Kommerzialisierung von PCR unterstützten oder behinderten, aber empirische Studien deuten darauf hin, dass jede Auswirkung auf den Fortschritt der Wissenschaft, die der Patentierung zuzuschreiben ist, bescheiden sein muss, da das Muster wissenschaftlicher Arbeiten, die die Verwendung von PCR zitieren, ähnlich ist zu anderen grundlegenden molekularbiologischen Methoden der Zeit (**85**).

Von ESTs zu SNPs und der HapMap über Bermuda

Ein Kampf um Patente war Teil eines größeren Krieges um die Durchführung des Human Genome Project. Die Geschichte begann mit einer Debatte darüber, wie und welche DNA sequenziert werden sollte, als das Human Genome Project 1990 offiziell in Gang kam: Beginnen Sie mit der Sequenzierung proteinkodierender Regionen (cDNAs, die von mRNAs abgeleitet sind) oder kartieren und sequenzieren Sie genomische DNA? Eine weitere Debatte betraf die Frage, ob die Sanger- und Maxam-Gilbert-Sequenzierungsmethoden weiter verwendet oder die neuen automatisierten Sequenzierungsmaschinen verwendet werden sollten. Und wie viel Sequenzierung im Vergleich zu Charakterisierung und Kartierung sollte finanziert werden?

Expressed Sequence Tags (ESTs).

J. Craig Venter leitete im Rahmen des intramuralen Forschungsprogramms des NIH ein Labor zur Untersuchung von Neurotransmitter-Rezeptorgenen. Sein Labor war ein früher Anwender des automatisierten DNA-Sequenzierungsinstruments ABI, das aus dem Caltech-Prototyp entwickelt wurde. Venter schlug zunächst vor, Teile des X-Chromosoms und dann andere genreiche Regionen zu sequenzieren, wie zum Beispiel die Spitze von Chromosom 4, wo das

Gen der Huntington-Krankheit bekannt war, aber die verantwortlichen Mutationen mussten noch entdeckt werden. Venter verlagerte seine Hauptbemühungen dann auf die Sequenzierung kurzer Segmente von proteinkodierenden Regionen, um Gene schnell mit für sie einzigartigen Sequenzen zu markieren. Im Juni 1991 beschrieben Mark Adams und Kollegen die Extraktion von 600 proteinkodierenden Sequenzen aus dem menschlichen Gehirn und die Bestimmung ihrer DNA-Sequenz als exprimierte Sequenz-Tags (ESTs) (**4,218**). Einen Monat später gab Venter in einer Senatsbesprechung öffentlich bekannt, dass die ESTs Gegenstand einer Patentanmeldung seien (US-Patent 07/716831) (**220**), eingereicht einen Tag vor der Veröffentlichung des EST-Artikels vom Juni 1991. Eine Kontroverse brach aus, als *Science* im Oktober 1991 einen Nachrichtenbeitrag über diese Patente veröffentlichte (**58**, S. 311–19;**193**). Der Streit drehte sich hauptsächlich um die Politik der Durchführung des Humangenomprojekts, aber eine Komponente dieser Auseinandersetzung konzentrierte sich auf die EST-Patentanmeldungen und die jeweiligen Rollen des öffentlichen und des privaten Sektors (**33,75**).

Die NIH-EST-Patentkontroverse hat die wissenschaftliche Gemeinschaft aufgerüttelt. Der für die Einreichung der NIH-Patentanmeldungen zuständige Anwalt, Reid Adler, verteidigte seine Klage in *Science* neben einem kontrapunktischen Artikel des Genentech-Patentanwalts Tom Kiley (**8,131**). NIH-Direktorin Bernadine Healy unterstützte die Patentanmeldung im *New England Journal of Medicine* und argumentierte, dass sie die Kommerzialisierungsoptionen des NIH offen halten müsse (**107**). Als Harold Varmus die Zügel als NIH-Direktor übernahm, brachte er eine Geschichte der Beschäftigung mit Patentfragen durch die National Academy of Sciences mit. Er beauftragte die Patentwissenschaftler Rebecca Eisenberg und Robert Merges, ihm Ratschläge zu geben, was mit den EST-Patentanmeldungen des NIH zu tun sei. In einem genau begründeten 52-seitigen Dokument forderten sie Varmus auf, die Patente nur zu verfolgen, wenn er der Meinung war, dass sie die Kommerzialisierung vorantreiben würden, ohne die Wissenschaft zu behindern, und sie legten Argumente vor, warum die Aussichten auf eine Kommerzialisierung gering, aber die Möglichkeiten zur Behinderung der Wissenschaft real waren (**78**). Varmus befolgte ihren Rat.

Die Kontroverse um EST-Patente beruhigte sich für mehrere Jahre, als die NIH 1994 ihre EST-Patentanmeldungen aufgab, erwachte aber drei Jahre später wieder zum Leben, als das US-Patentamt signalisierte, dass es im Begriff sei, Patente auf ESTs zu erteilen. Die Ankündigung erfolgte auf einem Symposium über Genpatente im Februar 1997 (44). Die untersuchten Patente stammten nicht von den NIH, sondern von Unternehmen, die die DNA-Sequenzierung von Genfragmenten in ihre Geschäftsstrategien aufgenommen hatten. John Doll vom USPTO veröffentlichte einen Artikel in *Science*, in dem er die Begründung erläuterte (71). Die wissenschaftliche Gemeinschaft hatte jedoch nichts davon. Varmus schickte einen Brief des NIH an den Patentkommissar, in dem er für starke Beweise für die Nützlichkeit bei der Erteilung von DNA-Sequenzpatenten plädierte (217), und Bruce Alberts schrieb als Präsident der National Academy of Sciences (11). Die Besorgnis über ESTs konvergierte mit der CAFC-Entscheidung von 1997 in *UC v. Lilly* (190), die auch Bedenken hinsichtlich der Schwellenwerte für die Nützlichkeit und der spezifischen schriftlichen Beschreibungsanforderungen für sequenzbasierte Patente aufkommen ließ. Das Ergebnis waren neue Prüfungsrichtlinien, die 1999 offiziell vorgeschlagen und Anfang 2001 schließlich im *Federal Register* veröffentlicht wurden und die einen „spezifischen, substantiellen und glaubwürdigen“ Nachweis der Nützlichkeit erforderten (67) und verstärkte den schriftlichen Beschreibungsstandard (68). Im Oktober 1998 erteilte das USPTO mindestens ein Patent, das US-Patent 5,817,479 (28), an Genen, die mehrere Kinaseproteine codieren, und diese Wirkung erregte einige Aufmerksamkeit (194), aber es kam zu keiner größeren Kontroverse – zweifellos, weil die Patente nicht gegen Forscher durchgesetzt wurden.

Die EST-Kontroverse, kommerzielle Genomik und Praktiken des Datenaustauschs.

Die Kontroverse um das EST-Patent hatte mehrere Folgen, von denen viele heilsam, aber völlig unvorhersehbar und unbeabsichtigt waren. Eine Folge war, dass es das Interesse der Wirtschaft an der Genomik weckte. Randall Scott arbeitete bei Incyte, einem kleinen Biotech-Startup, das hauptsächlich Auftragsforschung für Genentech durchführte. Die EST-Patentkontroverse lenkte seine Aufmerksamkeit

auf das Potenzial der Sequenzierung proteinkodierender Regionen und der Patentierung aller oder Teile von Genen als Geschäftsstrategie, und Incyte überarbeitete seine Forschung und Entwicklung in diesem Sinne. Wallace Steinberg, ein Angel-Investor, erfuhr ebenfalls von Craig Venter aufgrund der EST-Patentkontroverse. Er wandte sich an Venter und lockte ihn schließlich in den privaten Sektor, um eine gemeinnützige Forschungsorganisation, das Institute for Genomic Research (TIGR), zu gründen, das sich auf die Sequenzierung konzentrieren würde, aber Patentrechte an ein gewinnorientiertes Unternehmen, Human Genome Sciences (HGS), übertragen würde. Sowohl die Strategien von Incyte als auch von HGS konzentrierten sich auf die Sequenzierung proteinkodierender DNA, die Einreichung von Patenten und entweder die Entwicklung von Produkten oder die Lizenzierung von Rechten. Die EST-Kontroverse führte direkt dazu, dass diese Unternehmen begannen, sich auf die Genomik zu konzentrieren.

Die EST-Patentkontroverse machte auch deutlich, dass die Organisationen, die das Human Genome Project finanzieren, explizit darüber nachdenken müssen, wann und wie sie DNA-Sequenzdaten und andere Informationen austauschen und was mit Patenten auf Forschung zu tun ist, die durch das Human Genome Project finanziert wird. Die Gemeinschaften von *Caenorhabditis elegans* und Hefegenomik wurden in einer Bewegung zur Wahrung der Freiheit, in der Genomik tätig zu werden, aktiviert, und ihr Modell, wie man Wissenschaft betreibt, schwappte auf das Human Genome Project über (20,21). Förderorganisationen und Wissenschaftler erkannten, dass sie systematische Strategien zur Pflege wissenschaftlicher Gemeingüter brauchten, damit sie nicht die Kontrolle über ihre Wissenschaft an diejenigen verlieren, die Patente besitzen. Vier Beispiele für solche kollektiven Maßnahmen veranschaulichen, wie Normen der offenen Wissenschaft eingeführt wurden: (*a*) die von Merck und dem DOE finanzierten öffentlich zugänglichen EST-Sequenzierungsprojekte, (*b*) die Bermuda-Regeln für den schnellen Austausch von Sequenzdaten, (*c*) die SNP Konsortium und (*d*) das HapMap-Projekt.

Public-Domain-cDNA-Sequenzierung von Merck.

Als sich 1991–1993 Human Genome Sciences, Incyte und andere genomische Start-up-Unternehmen zu gründen begannen, ¹Alan Williamson bei Merck war besorgt über die Ausbreitung von Patenten auf DNA-Fragmente, Protein-codierende Gene in voller Länge und andere Eingaben für die pharmazeutische Forschung und Entwicklung. Merck beschloss, die Washington University in Saint Louis, eines der größten DNA-Sequenzierungszentren, zu finanzieren, um proteinkodierende Regionen zu identifizieren und zu sequenzieren und sie öffentlich zugänglich zu machen, wo sie nicht patentiert werden könnten und darüber hinaus andere von der Patentierung abhalten würden. Merck finanzierte diese Initiative mit der Überlegung, dass sie die Wissenschaft beschleunigen, die Handlungsfreiheit bewahren, bei Wissenschaftlern, mit denen Merck viele gemeinsame F&E-Projekte hatte, guten Willen aufbauen und kleine Start-ups zumindest teilweise daran hindern würde, wichtige Genpatente zu kontrollieren, die sie nutzen könnten Gewinnen Sie Einnahmen von Unternehmen wie Merck (**228,229**). Drei dieser vier Vorteile würden auch konkurrierenden Pharma- und Biotechnologieunternehmen zugute kommen. Die charakteristischen Elemente von Merck waren Markenbildung, Wohlwollen und enge, informelle Arbeitsbeziehungen mit führenden Genomwissenschaftlern. Merck finanzierte diese Bemühungen durch einen gemeinnützigen Arm, was bedeutete, dass es keinen besonderen Zugang zu den resultierenden Daten hatte, aber diese Offenheit entsprach dem Zweck der Bemühungen. Die resultierende Datenbank wurde zu einer wissenschaftlichen Ressource nicht nur für Merck und akademische Forscher, sondern auch für biotechnologische und pharmazeutische Forschung und Entwicklung (**94**). Es kostete Merck mehrere Millionen Dollar, die Sequenzierung zu finanzieren, aber die Bereitstellung der Daten für die Öffentlichkeit sollte zukünftige Kosten vermeiden, falls Merck jedes Mal, wenn es eine verwendet, mit Incyte, Human Genome Sciences, einer Universität oder einem anderen Patentinhaber verhandeln müsste. Gen. Eisenberg bemerkte die anomale, auf den Kopf gestellte Welt, in der ein Pharmaunternehmen Open Science finanziert, die das NIH nicht finanziert (**74**, p. 561). Und doch machte es Sinn.

Bermuda-Regeln.

Die Angst vor privaten Einrichtungen, die Gene sequenzieren und patentieren, veranlasste die Geldgeber des Humangenomprojekts schnell dazu, die öffentliche Domäne energisch zu schützen, als die DNA-Sequenzierung Mitte der 1990er Jahre einen immer wichtigeren Platz im Humangenomprojekt einnahm. Der Wellcome Trust leitete 1996 ein Treffen auf Bermuda, um Prinzipien unter den Hochdurchsatz-Sequenzierungszentren zu schmieden, die anfangen, Daten schnell zu produzieren. Die Teilnehmer des Treffens einigten sich darauf, die Sequenzdaten innerhalb eines Tages verfügbar zu machen, sobald eine zusammenhängende Strecke von 1.000 Nukleotiden zusammengesetzt wurde. Diese Politik hatte zwei Hauptgründe: (*a*) sie verringerte Bedenken unter kleinen Laborbenutzern der Daten, dass hochkapitalisierte Zentren zuerst die saftigen Teile des Genoms untersuchen würden und kleineren Unternehmen nur die Krümel überlassen würden, und (*b*) verhinderte es effektiv einen Patentstau bei Genen und anderen Sequenzen, da die Veröffentlichung von Daten die Patentierung der Sequenzen ausschließen würde. Es würde nicht unbedingt Patente auf Gene und andere Sequenzen blockieren, wenn jemand eine Funktion findet und etwas Erfinderisches, Neues und Nützliches tut, aber es würde die Art von sequenzbasierten Patenten wie die ESTs verhindern, die das NIH zu patentieren versucht hatte, und sequenzbasierte Patente, für die bekanntermaßen Human Genome Sciences, Incyte, Ohtsuka und andere Firmen Anträge stellten.

Das SNP-Konsortium.

Selbst als die DNA-Sequenzierung hochgefahren wurde, brachen Microarray-Technologien auf die Bühne. Patrick Brown in Stanford, Edwin Southern in Edinburgh und dann Oxford, das Stanford-Spin-out-Unternehmen Affymetrix und andere Gruppen begannen, Technologien zu entwickeln, um viele tausend (schließlich Millionen) von Sequenzen mit DNA aus Proben vieler Arten (einzelne Genotypen, Gen Expressionsprofile, Tumorproben etc.). Gleichzeitig wurden Techniken zur Identifizierung von Einzelnukleotid-DNA-Sequenzunterschieden oder Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) schnell weiterentwickelt. Mehrere Unternehmen signalisierten, dass sie beabsichtigten, solche SNPs zu identifizieren und zu patentieren, und erneut führte die Aussicht auf ein Dickicht von Patentrechten, die unter unzähligen Patentinhabern atomisiert oder noch schlimmer von einer

einzigsten Firma gehalten werden, zu einer Vereinbarung zur Bildung einer öffentlich-privaten Partnerschaft, das SNP-Konsortium, SNPs zu entdecken und zu charakterisieren und sicherzustellen, dass sie gemeinfrei bleiben. Da bereits private Akteure im Rennen waren, deren Aktivitäten aber ohne ihre Kooperation nicht zuverlässig überwacht werden konnten, entwarf das Konsortium einen aufwändigen IP-Prozess.

Viele SNPs wurden systematisch in Hochdurchsatzzentren entdeckt, die vorläufige Patentanmeldungen einreichten, um Prioritätsdaten und die Stellung als Erfinder festzulegen, falls andere später Patentanmeldungen für dieselben SNPs einreichten. Dies gab den Patentanmeldern die Möglichkeit, Daten auszutauschen, ohne Rechte als Erfinder zu verlieren. Sie hielten die Daten geheim, bis die SNPs charakterisiert und den Chromosomen zugeordnet waren. Zu diesem Zeitpunkt konnten sie entweder in gesetzliche Erfindungsregistrierungen umgewandelt werden (die keine Exklusivität gewährten, aber andere daran hinderten, Patente zu erhalten) oder einfach aufgegeben und so die Daten freigegeben werden die öffentliche Domäne (**221**). Dies war ein sehr kreativer, aber mühsamer und relativ teurer Weg, um die Freiheit zu gewährleisten, SNPs in der Zukunft zu verwenden.

Internationale HapMap-Regeln.

Eine letzte bemerkenswerte Strategie war die mit der Human Haplotype Map (HapMap) verbundene Richtlinie zur gemeinsamen Nutzung von Daten. Haplotypen sind Cluster von DNA-Markern, die dazu neigen, zusammen vererbt zu werden, da der DNA-Austausch während der meiotischen Zellteilung in jeder Generation relativ selten ist, und daher werden Marker, die nahe beieinander liegen, dazu neigen, zusammen als Blöcke vererbt zu werden. Die HapMap war ein Versuch, genügend Marker im gesamten menschlichen Genom zu identifizieren, um die Vererbung von DNA aus chromosomalen Regionen verfolgen zu können. Dies erforderte die Probenahme von Individuen in vielen Populationen, um nach DNA-Varianten zu suchen, die als Marker verwendet werden sollten. Das HapMap-Projekt war von Natur aus groß angelegt und kollektiv. Es wurde von vielen Agenturen und Organisationen finanziert, die am Human Genome Project beteiligt

waren, ergänzt durch neue Partner (**125**).² Die Förderung von Forschung und Nutzung von Daten erfordert die Zustimmung zu einer Reihe von Regeln zur gemeinsamen Nutzung von Daten. Zu den Regeln gehörte, keine Patente auf Haplotypen oder SNPs anzustreben und Daten nicht mit anderen zu teilen, die der Lizenz nicht zugestimmt haben. Dadurch wurde die Handlungsfreiheit gewahrt, aber es gab einige Unklarheiten darüber, welche Arten von Patenten zulässig sein könnten. Die ursprünglichen Regeln schlossen auch alle Patentanreize aus, die erforderlich sein könnten, um kommerzielle Verwendungen der SNPs und Haplotypen zu entwickeln (**80;186**, S. 215–216). Die strengen HapMap-Regeln wurden gelockert, um die Nutzung und selektive Patentierung zu ermöglichen, sobald es genügend SNPs im öffentlichen Bereich gab und die Erkenntnis dämmerte, dass private Investitionen in die Kommerzialisierung in einigen Fällen wünschenswert sein könnten und mit Patentanreizen leichter anzuziehen wären.

Celera und das Great Genome Race von 2000

Im Mai 1998 wurde das Human Genome Project zu einer Art Rennen zwischen den öffentlichen Bemühungen, die von Regierungen und gemeinnützigen Philanthropen finanziert wurden, und einem neuen Start-up-Unternehmen, das später im selben Jahr den Namen Celera annahm. Viele Ereignisse führten zu dieser Entstehung einer privat finanzierten, großangelegten Sequenzierungsbemühung von Unternehmen, aber zwei sind besonders hervorzuheben. Einer war der Erfolg bei der Kartierung vollständiger Genomsequenzen von Bakterien und anderen ganzen Organismen. Die Veröffentlichung des *Hemophilus influenzae* Genom im Juni 1995 war ein Wendepunkt. Es wurde sofort als leistungsstarkes Werkzeug zur Untersuchung dieses bakteriellen Krankheitserregers und auch als Demonstration der sogenannten Whole-Genome-Shotgun-Sequenzierungsstrategie erkannt. Die Shotgun-Sequenzierung des gesamten Genoms begann mit der Generierung von Massen von DNA-Sequenzdaten und der Abhängigkeit von der Computerzusammenstellung der Sequenz aus überlappenden Sequenzablesungen. Dies stand im Gegensatz zu einer Map-First-Strategie, die sich erst nach Zwischenschritten der Zusammenstellung genomischer Karten und der Ausrichtung von DNA-Fragmenten der DNA-Sequenzierung zuwandte.

Eine zweite Generation automatisierter DNA-Sequenzierungsgeräte war ein weiterer Faktor, der dazu beitrug. Das Arbeitspferd von ABI, das Prism 377, dominierte 1997 den DNA-Sequenzierungsmarkt, wurde jedoch von einem neuen Konkurrenten, MegaBACE, einem Kapillargel-Sequenzierer des Silicon Valley-Start-ups Molecular Dynamics (das damals gerade von Amersham Pharmacia übernommen wurde) bedroht. Kapillargele verbrauchten weniger DNA, generierten Daten viel schneller und sammelten mehr Daten pro Lauf. Die Idee, 200 der von ABI geplanten neuen Instrumente zu verwenden, um das gesamte Genom in drei Jahren zu sequenzieren, entstand aus einer Vorstandssitzung im November 1997 (**201**, S. 64–67). Mike Hunkapiller von ABI war die Person, die Craig Venter bei TIGR die Idee vorstellte. Nicholas Wade erhielt exklusiv von der *New York Times* die Absicht, das menschliche Genom in einem gewinnorientierten Unternehmen zu sequenzieren (**222**). Venter trat von TIGR zurück, um das neue Unternehmen zu leiten, das die neuen ABI-Kapillargel-Sequenzierungsinstrumente zunächst zur Sequenzierung des *Drosophila*-Genoms und dann des menschlichen Genoms einsetzte, parallel zu den öffentlich finanzierten Bemühungen.

Von der ersten Ankündigung über die Gründung eines neuen Unternehmens zur Sequenzierung des Genoms durch Shotgun-Sequenzierung des gesamten Genoms im Mai 1998 bis zur Ankündigung eines Entwurfs einer menschlichen Genomsequenz im Juni 2000, bei der Craig Venter und Francis Collins Präsident Bill Clinton im Weißen Haus flankierten, und bis zur Doppelveröffentlichung von Entwürfen genomischer Sequenzen im Februar 2001 in *Science* and *Nature* (**137,219**), wurde die Geschichte trotz wiederholter Dementis der beteiligten Personen als Rennen umrahmt – und dieses Rennen war die größte Geschichte in der gesamten Wissenschaft. Es wurde oft berichtet, dass ein Unternehmen, das darauf bedacht sei, das menschliche Genom zu patentieren, gegen die öffentlich finanzierten Bemühungen antritt, die Patente meiden, aber auf beiden Seiten dieser Gleichung war wenig Wahrheit. Die Hochdurchsatz-Sequenzierungszentren hielten sich an die Bermuda-Regeln, die eine direkte Patentierung ausschlossen, aber viele andere Genjagden wurden zur gleichen Zeit in der Wissenschaft durchgeführt, und Universitäten suchten nach DNA-Patenten. Celera reichte

Patentanmeldungen ein, aber Craig Venter erwarb insgesamt 15 US-Patente, die meisten davon aus seiner Zeit bei TIGR, und die meisten nach vier Jahren aufgegeben (**65**; Websuche von R. Cook-Deegan durchgeführt am 4. Dezember 2009).

Die Bemühungen von Incyte, Human Genome Sciences und anderen Unternehmen, Gene zu identifizieren, zu sequenzieren und zu patentieren, waren viel relevanter für die Besorgnis über Patentierungshindernisse für genomische Sequenzdaten als das Sequenzierungsprogramm von Celera. Die anfängliche Angst, dass das Genom eingesperrt und patentiert wird, war ein häufiges Thema bei Treffen von Genomwissenschaftlern und erhöhte die Aufmerksamkeit für Normen für den Datenaustausch dramatisch, was den Fortschritt beschleunigte. Im Privatsektor hat die weit verbreitete Verfügbarkeit von Genomsequenzdaten zweifellos auch die proprietären Instinkte der Unternehmensbemühungen gezügelt. Die Bemühungen, die Ergebnisse des Sequenzierungsprogramms von Celera zu veröffentlichen, waren Quellen enormer Konflikte innerhalb von Celera, ebenso wie sie es zwischen TIGR und seiner Muttergesellschaft Human Genome Sciences (**201,218**). Eine solide öffentlich finanzierte Quelle von DNA-Sequenzdaten trieb sowohl die weitere Veröffentlichung privat generierter Sequenzdaten an, um Behauptungen darüber zu überprüfen, als auch sicherzustellen, dass das Geschäftsgeheimnis keine Option zum Schutz von Informationen über genomische Sequenzen wäre. Der zuverlässigste Schutz für proprietäre Genomdaten wurden Patente, und der öffentlichkeitswirksame Wettlauf um die Sequenzierung des Genoms war zweifellos ein Anreiz, DNA-Patentanmeldungen einzureichen. Die Flut von Daten legte auch die Messlatte dafür höher, was ein Erfinder vorweisen musste, um Nützlichkeit, Nichtoffensichtlichkeit und Neuheit zu beweisen.

Patente und Instrumente, die in der Genomik verwendet werden

Patente haben eine wichtige Rolle bei der Entwicklung mehrerer Instrumente gespielt, die in der Genetik- und Genomforschung und ihren Anwendungen verwendet werden. Die zur Durchführung des Humangenomprojekts verwendeten DNA-Sequenzierungsinstrumente basierten auf der nicht patentierten Sanger-

Sequenzierungsmethode. Die Instrumente zur Automatisierung der DNA-Sequenzierung erforderten jedoch eine beträchtliche technische Entwicklung, z. B. das Auffinden von vierfarbigen fluoreszierenden Markierungen für DNA-Moleküle, optische Nachweisverfahren, elektrophoretische Trenntechniken und Softwarealgorithmen zur Interpretation von Rohdaten in DNA-Sequenzinformationen. Viele DNA-Sequenzierungsinstrumente wurden entwickelt, aber die dominierende Technologie für das Human Genome Project entstand aus einem Instrument, das bei Caltech als Prototyp entwickelt und von ABI (jetzt Teil von Life Technologies) hergestellt wurde (**59,116,203**). Dies war eine klassische Universitäts-Spin-off-Geschichte, bei der Caltech-Forschung zu einer patentierten Methode führte, die ursprünglich exklusiv an ABI lizenziert wurde, als es sich um ein aufstrebendes Biotech-Startup-Unternehmen handelte. Die Geschichte verlief jedoch nicht ohne Konflikte. Zwischen den Instrumentenentwicklern ABI, DuPont, Amersham und EG&G sowie japanischen Firmen kam es zu anfänglichen Auseinandersetzungen um die Marktbeherrschung. Henry Huang, der Caltech verließ, wo er an frühen Bemühungen zur Automatisierung der DNA-Sequenzierung beteiligt war, klagte, weil er als Erfinder von vier Patenten ausgeschlossen wurde. Im Februar 2004 verlor er entscheidend vor Gericht (**110**).

Die frühe Geschichte von Affymetrix ist ebenfalls eine Spin-off-Geschichte einer Universität, die sich auf die Anpassung von Lithographietechniken konzentriert, die zur Herstellung von Halbleiterchips für die Verwendung als DNA-Mikroarrays verwendet werden. Patente auf die Methoden waren der Schlüssel zur Geschichte, ebenso wie Bundeszuschüsse zur Förderung der kommerziellen Entwicklung der im Entstehen begriffenen Technologie. Diese Geschichte im Silicon Valley umfasste Stanford, das Advanced Technology Program und eine Reihe von Start-ups, aus denen Affymetrix, Perlegen, 23 und Me sowie andere Genomikunternehmen hervorgingen, die sich im fruchtbaren genomischen Boden der San Francisco Bay Area niederließen (**138**).

David Walts Einblicke in Mikroperlen und faseroptische Detektionsmethoden an der Tufts University führten zu mehreren

patentierten Erfindungen, die zur Entstehung von Illumina beitrugen. Illumina begann als Mikroarray-Technologieunternehmen und hat sich seitdem zu einem führenden Unternehmen in der DNA-Sequenzierungstechnologie entwickelt, teilweise durch die Übernahme von Solexa. Die frühe Geschichte von Illumina umfasste Tufts-Patente, die ausschließlich über ein Inkubatorconsortium aus mehreren Universitäten in Massachusetts lizenziert wurden, bevor Tufts sein eigenes Büro für Technologielizenzen gründete (**179**). Sowohl Affymetrix als auch Illumina sind klassische Bayh-Dole-Geschichten von staatlich finanzierter Universitätsforschung, die zu patentierten Technologien führte, die ausschließlich an Start-up-Unternehmen lizenziert wurden, die Instrumente herstellten, die für die Forschung wertvoll waren. Der anfängliche Markt für ihre Instrumente war eine Kombination aus akademischen Forschungslabors und F&E-Labors von Biotechnologie- und Pharmaunternehmen. Affymetrix und Illumina kultivierten dann kommerzielle Anwendungen wie Diagnostik und Forensik.

Rechtsstreitigkeiten sind unter Genomik-Instrumentierungsfirmen und zwischen ihnen und größeren etablierten Firmen üblich. Einige dieser rechtlichen Konflikte drehen sich um bestimmte Patente. Oxford Gene Technologies, das über exklusive Lizenzen für Microarray-Patente von Edwin Southern verfügte, gewann im Jahr 2000 US- und UK-Klagen gegen Affymetrix (**9,165,175,176**). Die Firmen einigten sich, während ein separates Verfahren zur Anfechtung der Gültigkeit der Patentansprüche von Oxford im Gange war. Affymetrix hat 2001 Streitigkeiten mit HySeq und Incyte beigelegt (**140,207**). Affymetrix und Illumina sind wegen Microarray-Technologie in eine langjährige Reihe von Klagen gegeneinander verwickelt, einschließlich einer im Mai 2009 eingeleiteten laufenden Klage. Illumina und ABI (jetzt Life Technologies) haben mehrere laufende Verletzungsklagen gegeneinander wegen DNA-Sequenzierungspatenten , eingereicht von Dezember 2006 bis Oktober 2009 (**86,88,89,123,139**).

Patentstreitigkeiten sind weit verbreitet, und Patente für DNA-Sequenzierungsinstrumente und Microarray-Technologien sind heiß umkämpft. Wenig von diesem Konflikt ist jedoch von den Wirtschaftsteilen der Nachrichtenmedien auf die Titelseiten oder in die

wissenschaftlichen Zeitschriften übergeschwappt, im krassen Gegensatz zu den äußerst öffentlichen Streitigkeiten über die DNA-Diagnostik, die ironischerweise relativ wenige tatsächliche Rechtsstreitigkeiten nach sich gezogen haben. Der Grund für Rechtsstreitigkeiten liegt darin, dass Patente im Messgerätegeschäft zu Werkzeugen geworden sind, um Einnahmequellen von Wettbewerbern zu erschließen, und die Auszahlung für beide Seiten ausreicht, um einen Streit vor Gericht zu rechtfertigen. Affymetrix, Illumina, Life Technologies und andere Unternehmen bleiben trotz Siegen und Verlusten vor Gericht in ihren Märkten aktiv; Keiner hat sich vollständig vom Markt zurückgezogen. Darüber hinaus, Die meisten Klagen finden zwischen konkurrierenden Firmen statt, die um Märkte kämpfen, im Gegensatz zu den Abmahnungen oder Unterlassungserklärungen in der Gendiagnostik, die am öffentlichsten und umstrittensten waren, wenn sie sich gegen universitäre Gentestdienste richteten, und die in der Regel zum Rückzug führten vom Markt. Das heißt, in Instrumenten wurden Patente in ihrer gewohnten Rolle zur Lösung von Streitigkeiten zwischen gewinnorientierten Unternehmen eingesetzt, die um zukünftige Gewinne konkurrieren. Patentklagen haben in der Regel einen Konkurrenten nicht vollständig ausgeschaltet. Darüber hinaus haben Patentstreitigkeiten im Allgemeinen geklärt, wer mit dem Verkauf von Instrumenten Geld verdient, und nicht, wer den Zugang zu einer lebensrettenden Technologie kontrolliert. Bei den Kämpfen ging es um Geld, nicht um den Zugang zu klinischen Patienten oder den Fortschritt der Forschung.

Die Anticommons-Debatte

Nur zwei Wochen vor der Bekanntgabe der Gründung von Celera veröffentlichte *Science* einen der wegweisenden Artikel über die DNA-Patentierung in den Annalen der Wissenschaft. Michael Heller und Rebecca Eisenberg beschrieben, wie sich mit der Patentierung vieler Erfindungen weit vor der endgültigen Anwendung eine „Anticommons“ bilden könnte (**109**). Die Idee entstand aus Hellers breiterer Theorie, die aus der Untersuchung des Übergangs Russlands vom Kommunismus zur Marktwirtschaft abgeleitet wurde (**108**) und erhielt theoretische Unterstützung von den Wirtschaftsnobelpreisträgern James Buchanan und Yong Yoon (**40**). Wenn geistiges Eigentum zu fragmentiert wäre,

könnte es schwierig werden, alle Teile zu sammeln, die für die praktische Anwendung erforderlich sind. Dies war eine andere Sorge als einzelne Patente, die andere blockieren könnten, da Gene als endliche Objekte der Natur nicht umgangen werden können, wenn sie patentiert werden. Es war auch getrennt von Bedenken hinsichtlich eines breiten Patentumfangs, bei dem Ansprüche über das hinausgingen, was ein Erfinder tatsächlich entdeckt, auf die Praxis reduziert und in einem Patent beschrieben hatte, und somit übertrieben, und sich auf mehr intellektuelles Gebiet einzäunte, als das Patentrecht theoretisch zulassen sollte.

Die Anticommons-Idee fing Feuer und wurde unter Gelehrten und Wissenschaftlern, die sich Sorgen um DNA-Patente machten, ausführlich diskutiert. Es entstand eine Mini-Literatur. Murray und Stern fanden eine leichte hemmende Wirkung der Patentierung auf spätere Veröffentlichungen in *Nature Biotechnology* (**158**). Eine andere Analyse verwendete 2.647 patentierte Sequenzen, eine Teilmenge des oben zitierten Datensatzes von Jensen & Murray, und suchte nach Auswirkungen auf zukünftige Zitate in der wissenschaftlichen Literatur, nachdem ein Patent erteilt wurde. Huang und Murray fanden bei solchen Zitaten einen Rückgang von 5 % (17 % bei einer weniger strengen Metrik). Der Rückgang der Zitate war größer bei Krebs im Vergleich zu Nicht-Krebsgenen, bei krankheitsassoziierten Genen im Vergleich zu nicht krankheitsassoziierten Genen und bei Genen, die in Mendelian Inheritance in Man aufgeführt sind, im Vergleich zu den nicht aufgeführten, was die Autoren zu der Schlussfolgerung veranlasste: „Je unmittelbarer je nützlicher und relevanter und kommerzialisierbarer das patentierte (genetische) Wissen ist, desto negativer wirkt sich die Erteilung eines Genpatents auf nachfolgende veröffentlichte Zitierungen aus“ (**119**).

Walsh und Cohen befragten Wissenschaftler und stellten fest, dass nur wenige überprüften, ob sie Patente verletzten, und nur wenige Prozent berichteten von einer Auswirkung von Patenten auf ihre wissenschaftlichen Projekte. In dem Maße, in dem es in der Forschung zu Reibungen kam, war dies eher auf Materialtransfervereinbarungen für materielle Forschungsreagenzien zurückzuführen (**225,226**). Es war

schwierig, empirische Beweise für eine erhebliche Verlangsamung des Fortschritts der Genomik zu finden (46). Und eine wissenschaftliche Literatur, die sich über theoretische Gründe angesammelt hat, skeptisch gegenüber einem großen Anticommons-Effekt zu sein (z. **6,7,200**). David Adelman bemerkte zum Beispiel, dass „Forschungsmöglichkeiten die Kapazitäten der wissenschaftlichen Gemeinschaft bei weitem übersteigen. Es ist diese grundlegende Dynamik, die die Biotech-Wissenschaft in wichtiger Hinsicht zu einer effektiv unbegrenzten, nicht überlasteten gemeinsamen Ressource macht“ (5, p. 987).

Der Streit ist damit aber noch nicht beendet. Wissenschaftler haben hauptsächlich die Forschung nach Hinweisen auf Anticommons-Effekte durchsucht. Forschung ist in der Tat ein Markt für genomische Forschungsinstrumente, aber es ist nicht der Ort, an dem Schwierigkeiten bei der Zusammenstellung von Rechtsansprüchen für den Eintritt in kommerzielle Märkte ihre größten Auswirkungen haben würden. Wer will Wissenschaftler verklagen, weil sie forschen? Patentinhaber können von der Forschung mit ihren Erfindungen profitieren. Wie hoch wären die Schäden? Stärkere Anticommons-Effekte wären weiter nachgelagert zu erwarten, da auf Investitionen in Innovationen verzichtet wird, die patentierte Erfindungen als Input erfordern. Eisenberg überprüfte die Beweise noch einmal und kam zu dem Schluss, dass es in den meisten Forschungsarbeiten (mit Ausnahme von transgenen Tieren) nur wenige Anti-Commons-Effekte gab, aber dass es in der Diagnostik einige Hinweise auf Schwierigkeiten beim Erwerb von Rechten und Auswirkungen auf den Markteintritt gab. Darüber hinaus könnte die Situation metastabil sein, denn der Hauptgrund dafür, dass akademische Wissenschaftler keine Probleme mit Patenten haben, ist, dass sie sie ignorieren. Sie plädiert dafür, „das Patentgesetz so anzupassen, dass es die Norm widerspiegelt, anstatt sich auf die Nichteinhaltung und Nichtdurchsetzung nach geltendem Recht zu verlassen“ (77, p. 1097).

In diesem Rahmen sind die Auswirkungen von Patentdickicht und Anticommons-Effekten auf Innovation und Zugang eher in klinischen

Gentests als in der Forschung zu finden. Wir kehren nun zu Gentests zurück, um die Beweise genauer zu untersuchen.

BRCA : Ein Ausreißer

Das Ausmaß der öffentlichen Aufregung über genetische Diagnosetests hat erst kürzlich zu Patentstreitigkeiten geführt. Wie oben erwähnt, haben öffentliche Medien und politische Berichte die häufigen Rechtsstreitigkeiten bei Instrumenten und Therapeutika kaum bemerkt, aber sie haben den genetischen diagnostischen Kontroversen und potenziellen Forschungshindernissen große Aufmerksamkeit gewidmet, hauptsächlich aufgrund der direkten Auswirkungen auf Patienten und der überzeugenden persönlichen Geschichten potenzieller Benutzer, und Geschäftsmodelle von Alleinanbietern, die umstrittene nationale Monopole unter Gentestfirmen verleihen. *Besonders auffällig waren BRCA-Tests zur genetischen Anfälligkeit für Brust- und Eierstockkrebs. BRCA* wurde wiederholt in der Verabschiedung von Gesetzen zur Schaffung einer Zwangslizenzbehörde und zur Ausweitung der Ausnahmeregelungen für Forschungszwecke in Europa zitiert (**214,215,216**), war bei weitem die am häufigsten zitierte Genpatent-Kontroverse in Medienberichten und politischen Berichten (**45,46**), war Gegenstand von zwei von fünf Fällen von Patentstreitigkeiten im Diagnostikbereich, die von Holman (**114,115**) und ist nun Gegenstand des ersten genetischen Diagnosefalls, der vor einem US-Richter verhandelt wird. Es führte zu einem bemerkenswerten Urteil von Richter Robert Sweet vom Bundesbezirksgericht Manhattan in New York, das unten erörtert wird und in einem *158 - seitigen* Urteil, das am 29. , 2010 (**26**).

Was ist das Besondere an *BRCA*, dass es eine so heftige öffentliche Debatte auslöst? Mehrere Merkmale sind für den Fall charakteristisch. *BRCA*-Gene waren Gegenstand eines besonders intensiven Rennens, um die mit dem Krebsrisiko verbundenen Gene zu entdecken und sie dann zu patentieren. Das Rennen wurde im Herbst 1990 gestartet, als Mary-Claire King eine genetische Verbindung zwischen dem Krebsrisiko und Markern auf Chromosom 17 in Familien mit vielen Fällen von Brust- und Eierstockkrebs fand, was mit der dominanten Mendelschen Vererbung in diesen Familien übereinstimmt

(**104**). Ein solches familiäres Risiko macht nur 5–10 % aller Brustkrebserkrankungen aus, aber einen deutlich höheren Anteil der Fälle, die vor dem 50. Lebensjahr auftreten (**104**). Mutationen in dem Gen, das als *BRCA1* bekannt wurde, wurden 1994 identifiziert, und Mutationen in einem zweiten Gen auf Chromosom 13 (*BRCA2*) wurden im folgenden Jahr gefunden. Ein Team der University of Utah und Myriad Genetics überquerte die Ziellinie kurz vor anderen Konkurrenten für *BRCA1*, und der Sieger des *BRCA2*-Rennens ist bis heute umstritten (**61,100**).

Die mit diesen Rennen verbundene Patentgeschichte ist kompliziert. Das folgende Konto ist zusammengefasst von Gold & Carbone (**100**) und Cook-Deegan et al. (**61**). Nachdem die Patente von Myriad/Utah zunächst weggelassen wurden, kamen zwei Wissenschaftler des National Institute of Environmental Health Sciences (Teil des NIH) als Miterfinder hinzu. Das NIH übertrug die Verwaltung der Patente dann Utah, das seinen *BRCA*-Patentbestand exklusiv an Myriad lizenzierte. Das erste für *BRCA1* erteilte Patent war ein US-Patent von Oncormed, das auch Patente lizenzierte, die aus der Arbeit von Mary-Claire King an der University of California hervorgingen. Myriad hat seine eigenen Patente auf *BRCA1 erhalten*. Oncormed verklagte Myriad (**172**) und Myriad konterten (**159**). Myriad verklagte auch die University of Pennsylvania (Penn) (**160**), das bereits *BRCA*-Gentests anbot, als Myriad auf den Markt kam. In der Tat, basierend auf Informationen, die aus einer Umfrage unter Laborleitern von Mildred Cho und Kollegen (**50**) war Penn nicht das einzige Labor, das Myriad mit einem *BRCA*-Test auf den Markt brachte. Penn und acht weitere Labors, die meisten von ihnen klinische Testdienste an Universitäten, boten ebenfalls *BRCA*-Tests an und stellten sie als Reaktion auf Myriads Klagen und Unterlassungserklärungen ein (**50**, tbl. 2).

Penn trug 1999 die Hauptlast eines anderen verwandten Konflikts, als es anbot, Gentests für klinische Studien des National Cancer Institute (NCI) und andere staatlich finanzierte klinische Forschung durchzuführen. Myriad erhob Einwände, und NCI-Direktor Richard Klausner unterzeichnete eine Absichtserklärung mit Myriad, die sicherstellte, dass Myriad die meisten *BRCA*-Tests für solche klinische

Forschung durchführen würde. Andere Labors könnten ihre eigenen BRCA-Tests nur dann durchführen, wenn sie nur für Patienten in der Einrichtung selbst durchgeführt würden (dh Penn könnte *BRCA*-Tests für Penn durchführen, aber nicht als Dienstleistung für andere Forschungszentren) und wenn die Testergebnisse nicht an die Forschung zurückgegeben würden Teilnehmer (**145**). Im Gegenzug bot Myriad einen hohen Rabatt für *BRCA*-Tests an, die für die akademische Forschung durchgeführt wurden.

Myriad etablierte sich somit als einziger Anbieter von *BRCA*-Tests in den Vereinigten Staaten, indem es seine Patente durchsetzte oder mit Durchsetzung drohte. Dieses Geschäftsmodell des alleinigen Anbieters hat in keiner anderen Gerichtsbarkeit funktioniert, selbst wenn Patente mit ähnlichem Umfang wie US-Patente erteilt wurden (**100,180**).

In Kanada lizenzierte Myriad seine Rechte an MDS, ein Privatunternehmen, das Myriad mit Industry Canada dazu ermutigte, mit dem Säbel zu rasseln und mit der Durchsetzung von Patenten gegen die Gesundheitsbehörden der Provinzen zu drohen. Im Jahr 2001 schickte Myriad Unterlassungserklärungen an Gesundheitsministerien in vier Provinzen: Québec, Ontario, British Columbia und Alberta. Tony Clement, Gesundheitsminister von Ontario und damit Leiter des größten potenziellen Einzelkunden von MDS/Myriad in Kanada, beriet sich mit dem Premierminister von Ontario, Mike Harris, und sie beschlossen, zurückzuschlagen. Myriad forderte ein Treffen mit Clement und brachte zwei Drohbriefe zu dem Treffen mit – einen vom US-Botschafter in Kanada, der auf Handelssanktionen anspielte, und einen weiteren von Senator Orrin Hatch aus Utah (Myriads Heimatstaat), der andeutete, dass er die Situation genau „beobachte“. und hatte die USA alarmiert Handelsvertreter. Auch die Biotechnology Industry Organization drohte mit der Absage ihres geplanten Jahrestreffens in Toronto (**100**, S. S51–53). Dieser ungeschickte Overreach ging nach hinten los und Clement callte Myriads Bluff. Myriads Alternative bestand nun darin, seinen größten kanadischen Kunden, das Gesundheitssystem der Provinz Ontario, zu verklagen. In der Tat war die Politik einfach. Jeder kanadische Gesundheitsminister, der gesehen wurde, wie er sich unterwarf und die Kontrolle über das Testen von Kanadiern auf

Brustkrebs an ein US-Unternehmen abgab, war zu einem Blutvergießen in der kanadischen Presse verurteilt. Stattdessen war es Myriad, das seine Hauptchance für den Eintritt in den kanadischen Markt verpasste, da es nie geklagt hat, um seine Patente durchzusetzen, und im Laufe der Zeit haben die Gesundheitsprogramme der Provinz unlicenzierte *BRCA*-Tests wieder aufgenommen.

Ähnlich ist die Situation im Vereinigten Königreich, wo Myriad ziemlich starke Patente hat, aber das nationale Gesundheitssystem sie weitgehend ignoriert hat (**180**). In Australien wurde Myriad selbst von Genetic Technologies, Ltd. (GTG) wegen der Verwendung seiner Patente bedroht, in denen die Verwendung von DNA-Sequenzen zwischen Genen behauptet wurde. Als Teil einer Vereinbarung wurde GTG Myriads Lizenznehmer für Tests in Australien und Neuseeland, beschloss jedoch, keine Patente gegen die dortigen Gesundheitsbehörden der Provinzen durchzusetzen, sondern kündigte an, dass es ihnen erlaubte, *BRCA*-Tests als „Geschenk“ an die Menschen in Australien durchzuführen. Als GTG 2008 finanziell unter Druck geriet, gab es bekannt, dass es seine Meinung geändert habe. Dies löste eine enorme Gegenreaktion in der australischen Presse sowie eine Untersuchung des Ausschusses für Gemeinschaftsangelegenheiten des australischen Senats aus, der im Sommer 2010 einen Bericht vorlegen soll, in dem speziell geprüft wird, ob Patente auf DNA-Sequenzen in Australien zugelassen werden sollten (**61**; R. Cook-Deegan, persönliches Gespräch mit Elton Humphrey, Ausschussesekretär, Ausschuss für Gemeinschaftsangelegenheiten, Australischer Senat). Im Mai 2010 wurde in Australien eine Klage gegen Myriad und GTG eingereicht (**43**) und Gesetzesvorschläge für eine Ausnahme von der Verwendung in der Diagnostik und ein vollständiges Verbot von Genpatenten wurden als gesetzliche Lösungen im australischen Recht vorgeschlagen.

Patente auf *BRCA1* und *BRCA2* in Europa wurden von einer Koalition von Organisationen angefochten, darunter akademische Forschungs- und klinische Einrichtungen sowie medizinische Berufsgruppen, die die Einspruchsbehörde des Europäischen Patentamts nutzten (**100**, p. S45). Zwei *BRCA1*-Patente, deren Ansprüche 2004 während des laufenden Einspruchsverfahrens widerrufen wurden, wurden teilweise

wiederhergestellt, aber der Umfang ihrer Ansprüche bezieht sich auf Mutationen, die Myriad zum Zeitpunkt der Patentanmeldung nachgewiesen hatte (**61**, Aktualisierung Februar 2010).

Der Kampf um *BRCA*-Patente ist nun in die Vereinigten Staaten zurückgekehrt. Im Mai 2009 reichten die Association of Molecular Pathologists und eine von der American Civil Liberties Union gesponserte Gruppe von Einzelpersonen und Berufsverbänden im Gesundheitswesen Klage gegen Myriad Genetics, Utah, und das US-Patent- und Markenamt beim Southern District Federal Court in New York ein (**24**). Richter Robert Sweet veröffentlichte im November 2009 ein 88-seitiges Gutachten, das seine Absicht zum Ausdruck brachte, den Fall anzuhören (**25**) und sein Urteil vom 29. März 2010 alle strittigen Ansprüche in Patenten von Myriad (**26**). Zu den Anwälten auf der ACLU-Seite gehören Christopher Hansen, dessen Hauptinteressen Erstädnerungsrechte sind, und Dan Ravicher, Direktor der Public Patent Foundation, ein ehemaliger Unternehmenspatentanwalt, der jetzt mit der Cardozo Law School verbunden ist. In ihren öffentlichen Erklärungen haben sie ihren Anspruch deutlich gemacht, die Legitimität aller „Genpatente“ direkt anzufechten und den Fall wenn möglich bis zum Obersten US-Gericht anzufechten (**10,153**). Zu den Klägern gehören zwei Kliniker, die Myriad ein Jahrzehnt zuvor bei Penn verklagt hatte, und mehrere einzelne Frauen, die Gentests wünschen und behaupten, dass die Richtlinien und Praktiken von Myriad sie daran hindern, ihren Test zu erhalten, ohne eine Verletzung zu riskieren. Es ist klar, dass der Zweck der Klageerhebung darin besteht, Myriad direkt als Beispiel für Genpatentpraxis herauszufordern, die Patentrechte nutzt, um ein Alleinanbieter-Dienstleistungsmodell durchzusetzen, und den Fall so weit wie möglich in die Kette der Bundesgerichte zu bringen ein Präzedenzfall.

Als die ACLU BRCA wählte und Myriad verklagte, um ihren Fall vorzubringen, wählte sie einen Fall aus, der bereits sehr auffällig war und auf Myriads überwältigend negativem öffentlichen Image basierend auf der Berichterstattung in den Medien und Myriads bisherigem Rekord als das strittigste Gentestunternehmen aufbaute (z. der einzige, der eine Universität verklagt hat) und neun Testdienste geschlossen hat.

Der Fall betrifft einen lebensbedrohlichen Krebs, der mit hoch organisierten Brustkrebs-Wahlkreisorganisationen in Verbindung steht (von denen einige die ACLU-Seite unterstützen und keine von ihnen Myriad unterstützt; und viele sind neutral). Myriad verteidigt auch einige besonders breite US-Patentansprüche.

Myriad hat einige Bedingungen zu seinen Gunsten. Das Unternehmen gilt allgemein als Anbieter guter klinischer Dienstleistungen mit genauen Berichten und guter Bearbeitungszeit. Seine Durchsetzungsmaßnahmen fanden vor über einem Jahrzehnt statt, und ein Teil der starken Antipathie, die diese Maßnahmen hervorriefen, hat sich aufgelöst. Die Stückkosten von Myriad für die Sequenzierung der beiden großen *BRCA1*- und *BRCA2*- Gene sind tatsächlich etwas niedriger als die Kosten, die Myriad und andere Labors für das Testen von Darmkrebsanfälligkeitgenen verlangen (**61**) und erheblich niedriger als die Gebühren von Athena Diagnostics für die Sequenzierung kleinerer Gene für andere Erkrankungen und die Gebühren von PGxHealth für Long-QT-Genests (**19,182,202**). Myriad begann 2006, erweiterte Tests für chromosomale Umlagerungen anzubieten, als Probleme mit seinen sequenzbasierten Tests bekannt wurden. Und es verteidigt seine Patentrechte in den Vereinigten Staaten, einer der patentfreundlichsten Gerichtsbarkeiten der Welt.

Die Entscheidung von Richter Sweet wird beim Court of Appeals for the Federal Circuit angefochten, wo viele Patentanwälte erwarten, dass sie zumindest teilweise aufgehoben wird. Wenn ja, könnte dies wiederum zu einer Berufung an den Obersten Gerichtshof führen. An diesem Punkt ist es jedoch reine Spekulation, entweder den Ausgang dieses speziellen Falls oder seine Auswirkungen auf Genpatente in der Diagnostik in den Vereinigten Staaten zu erraten. Aber die erste Runde war ein Schock, insbesondere für Praktiker des Patentrechts.

Das Urteil des Bundesbezirksgerichts hat ein neues Maß an Unsicherheit in Bezug auf Genpatente geschaffen, insbesondere in Bezug auf die Verwendung in der Diagnostik. Dies war nicht nur der erste diagnostische Fall, der im US-Gerichtssystem so weit vorangeschritten ist, sondern es ist auch insofern ungewöhnlich, als die Kläger keine

kommerziellen Konkurrenten, sondern potenzielle Nutzer des Tests waren: Risikopatienten, die sich testen lassen wollten, oder Ärzte oder Gesundheit Berufsverbände, die Ärzte vertreten, die Gentests für ihre Patienten anordnen. Dieses ungewöhnliche Merkmal des Falls könnte die Verwirrung der Patentanwälte erklären, die im Allgemeinen an Patentstreitigkeiten gewöhnt sind, bei denen eine Handelsfirma gegen eine andere ausgespielt wird, anstatt dass potenzielle Kunden einen Dienstleister verklagen.

Der Fall hat die öffentliche Aufmerksamkeit auf die *BRCA*-Patentkontroverse und die Praktiken von Firmen gelenkt, die Patentrechte nutzen, um Geschäftsmodelle für Gentests aus einer einzigen Quelle zu entwickeln. Myriad Genetics muss in jedem Fall ein neues Geschäftsmodell finden, da seine *BRCA*-Patente 2014 und 2015 auslaufen werden.

Gentests über *BRCA* hinaus

BRCA-Tests sind die öffentlichste Debatte und der strittigste Fall bei klinischen Gentests, aber Gentests für viele andere Erkrankungen wurden auch in eine Debatte über Patente hineingezogen. Die Europäische Gesellschaft für Humangenetik veröffentlichte 2008 Empfehlungen, in denen sie feststellte, dass Patente oft von Vorteil sind, stellte jedoch fest, dass sich die Auswirkungen von Patenten auf die Gendiagnostik „wesentlich von der Patentierung von Methoden, Werkzeugen und Technologien unterscheiden“. Eine Task Force empfahl, den Patentumfang von Patentansprüchen einzuschränken, die diagnostische Anwendungen beeinträchtigen könnten, ein Meldesystem für Probleme einzurichten und Patentpools und Kreuzlizenzierungslösungen zu untersuchen, um den Zugang zu den erforderlichen Technologien freizugeben (**29**). Wie bereits erwähnt, hat die SACGHS 2010 auch einen Bericht zu diesem Thema erstellt (**197**).

Zwei wissenschaftliche Gremien haben begonnen, die Debatte über Patente und Gentests zu bereichern. van Overwalle und Kollegen identifizierten Gentests für die 22 Erkrankungen, die in Europa am häufigsten Gegenstand von Gentests sind. Sie identifizierten 250 relevante Patente (in 72 „Familien“, dh Gruppen von Patenten, die sich

auf dieselbe zugrunde liegende Erfindung in verschiedenen Gerichtsbarkeiten beziehen) und analysierten die Patentansprüche (**122**). Patente waren mit 19 der 22 Krankheiten verbunden, und es gab mindestens einen Sperranspruch in mindestens einem Patent für 15 (68 %) Krankheiten. Nur etwa 15 % der analysierten Behauptungen wurden als „blockierend“ eingestuft, und unter den Behauptungen „Gene“ erhielten nur 3 % diese Bezeichnung. Methodenansprüche erwiesen sich eher als schwierig zu umgehen als andere Arten von Ansprüchen. Die Zählung des Prozentsatzes der Ansprüche, die blockiert werden, gibt jedoch keinen Aufschluss darüber, inwieweit ausschließliche Rechte klinische Tests beeinflussen. Der bessere Indikator dafür, wie sich Patentrechte auf die klinische Anwendung auswirken könnten, ist der Prozentsatz der Erkrankungen, für die mindestens ein Patent blockiert ist (dh 68 %).

Eine weitere Quelle empirischer Daten über Patente und den klinischen Zugang zu Gentests stammen aus Fallstudien, die 2007 und 2008 für SACGHS durchgeführt wurden. Acht Fallstudien befassten sich mit zehn klinischen Erkrankungen, die vom Komitee als informativ ausgewählt wurden (**19,47,48,49,55,61,182,202**). **Tabelle 1** fasst die Ergebnisse dieser Fallstudien zusammen.

[KLICKE ZUM ZEIGEN](#)

Tabelle 1

Patentierung und Lizenzierung für zehn Zustände mit Mendelscher Vererbung ¹

Besonderheiten des Marktes für Gentests

Eine Besonderheit von Gentests ergibt sich aus der Art und Weise, wie klinische Gentests durchgeführt werden. Ausschließliche Rechte an nur einem Sperranspruch für ein beliebiges Gen, das mit einer bestimmten Erkrankung in Zusammenhang steht, können den Markteintritt anderer verhindern und oft effektiv die Marktkontrolle für den ausschließlichen Lizenznehmer eines oder einiger weniger Schlüsselpatente sicherstellen. Denn der Zweck des Probenversands besteht häufig darin, zu identifizieren, welche Mutation in welchem Gen für klinische Befunde verantwortlich sein könnte – das Gen oder Allel kann nicht im Voraus

bekannt sein, und daher kann nicht vollständig vorhergesagt werden, welche Patente möglicherweise verletzt werden. Dies liegt daran, dass ein klinisches Syndrom möglicherweise Tests auf viele Gene und spezifische Mutationen erfordert, die von verschiedenen Patenten abgedeckt werden. Ein Labor, das Tests für diese Erkrankung anbietet, kann nicht im Voraus wissen, welche Mutation gefunden wird, und oft nicht einmal welches Gen. Jeder, der die Bedingung testet, benötigt Rechte, um jede Variante zu testen, die wahrscheinlich getestet wird, oder riskiert eine Verletzungshaftung. Wenn eine Firma Exklusivrechte an einer Methode oder Sequenz besitzt, die bei manchen Patienten auftauchen könnte, und anderen keine gegensätzlichen Exklusivrechte zustehen, dann kann sich der einzige exklusive Lizenznehmer den gesamten Markt als einziges Labor sichern, das alle Varianten testen kann. Es kann Vollstreckungsschreiben an alle Labortests für den gesamten Zustand senden, da Testlabors nicht im Voraus wissen können, ob sie tatsächlich eine von einem Patent geschützte DNA-Variante erkennen könnten, selbst wenn ihre Tests die meiste Zeit keine Verletzung darstellen würden. Daher kann ein einziges blockierendes Patent auf ein normales Gen oder eine beliebige krankheitsassoziierte Variante ausreichend sein, wenn es ausschließlich an nur einen Anbieter lizenziert wird.

Auf diese Weise wurde Athena Diagnostics zum einzigen Anbieter von Gentests für viele neurologische und endokrine Erkrankungen (einschließlich Muskeldystrophien, Alzheimer-Krankheit, erbliche Taubheit, spinozerebelläre Ataxien und andere Erkrankungen). Viele, tatsächlich oft die meisten Mutationen, die mit den getesteten Zuständen in Verbindung stehen, sind nicht patentiert – und für Hörverlust, Ataxie und verschiedene Krebsarten gibt es viele krankheitsassoziierte Gene, für die es keine Sperrpatente gibt –, die jedoch exklusive Rechte an einer gemeinsamen Krankheit haben - assoziiertes Testpatent kann dennoch Monopolmacht schaffen. Über zwei Drittel der exklusiv an Athena lizenzierten Patente stammen von Universitäten oder akademischen Forschungseinrichtungen. Unter diesem Geschäftsmodell der ausschließlichen Lizenzierung von Patenten, hauptsächlich von akademischen Zentren, Athena hatte die exklusivsten Rechte, die von van Overwalle et al. untersucht

wurden. (**122**) und war für den größten Teil der Durchsetzung verantwortlich, die dazu führte, dass Labore in der Umfrage von Cho et al. (**50**).

In ähnlicher Weise kontrollierte PGxHealth, eine Tochtergesellschaft von Clinical Data, Inc., den Markt für alle Gentests des Long-QT-Syndroms bis 2009, indem es die exklusiven Rechte an Patenten auf nur fünf von vielen mit dem Syndrom verbundenen Genen hatte. Als sich eine andere Firma, GeneDx (eine Tochtergesellschaft von BioReference Laboratories, Inc.), die Exklusivrechte an anderen Varianten sicherte, wurde das Monopol jedoch gebrochen, und beide Labors bieten jetzt Gentests für mindestens zehn verschiedene Gene an, die mit dem Long-QT-Syndrom in Verbindung gebracht werden (**19**, siehe Aktualisierung vom November 2009). Diese Situation verdeutlicht das Potenzial für gegenseitige Blockierungssituationen. In diesem Fall verwandelte GeneDxs Erwerb gegensätzlicher exklusiver Patentrechte an einigen Patenten für Long-QT-Gene in den Vereinigten Staaten ein Monopol in ein Duopol für Long-QT-Gentests. In anderen Fällen könnte es stattdessen ein komplizierteres Cross-Licensing-System, einen Rechtsstreit oder eine andere Lösung erfordern, wenn mehrere Sperrrechte bestehen. Solche Patentstaus sind in der Vergangenheit bei Nähmaschinen aufgetreten (**150**), Flugzeugbau und Rundfunk. Der Prozess zur Auflösung solcher Patentdickichte kann langwierig und konfliktreich sein, aber es gibt Abhilfe für Patentdickichte, wie sie in der Gendiagnostik auftreten können. Keine der Analogien ist exakt, aber Gelehrte denken bereits darüber nach, wie solche Probleme gelöst werden können (z. B. siehe Referenz**215**für mehrere Aufsätze in einer von G. van Overwalle herausgegebenen Sammlung, *Gene Patents and Collaborative Licensing Models*).

Eine weitere Besonderheit klinischer Gentests besteht darin, dass die Ziele der Durchsetzung von Patenten, die ausschließlich an Testunternehmen lizenziert sind, universitäre Labordienstleistungen umfassen. Dies ist etwas ganz anderes als ein Biotechnologieunternehmen, das ein Konkurrenzunternehmen daran hindert, mit einem konkurrierenden Medikament oder Impfstoff auf den Markt zu kommen. Es gibt mehrere Gründe, warum mehrere

akademische Gesundheitszentren Gentestdienste anbieten. Einer davon ist, dass sie genetische Bedingungen erforschen und die technische Kapazität zur Analyse von DNA benötigen. Klinische Tests erfordern eine Zertifizierung gemäß den Clinical Laboratories Improvement Amendments (CLIA) unter der Bundeshoheit der Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS).

Universitäten führen viele Gentests durch, oft weil eine Forschungsgruppe mit der Untersuchung einer Erkrankung begann, mehr Patienten mit dieser Erkrankung zur Untersuchung zurückkehrten und das Labor dann CLIA-zertifizierte klinische Tests einleiten musste. Sobald ein Labor für einen Gentest zertifiziert ist, bedeutet das Hinzufügen eines weiteren Gentests, dass nur die verwendeten DNA-Sequenzen geändert werden und keine völlig neue Methode oder ein völlig neues Instrument entwickelt wird. Die CLIA-Zertifizierung wird durch ein Labor erteilt, nicht durch einen spezifischen Test. Aus diesem Grund ist es für ein Labor, das bereits einen Gentest anbietet, ein relativ kleiner Schritt, einen weiteren hinzuzufügen, der ähnliche Methoden, aber andere DNA-Sequenzen verwendet. Die Zeitspanne von der Veröffentlichung einer mit einer Krankheit assoziierten Sequenz bis zum Testen dieser Sequenz ist kurz.

Für ein Start-up-Unternehmen oder ein neues Labor kann es jedoch teuer sein, die Kapazitäten aufzubauen, um denselben Test von Grund auf neu zu entwickeln, und erfordert die CLIA-Zertifizierung eines völlig neuen Labors. Das Labor einzurichten und sich zertifizieren zu lassen, kostet Zeit und Geld. Es ist daher nicht verwunderlich, dass in jenen SACGHS-Fallstudien mit einem exklusiven Rechteinhaber (bei der Prüfung auf Hämochromatose, Alzheimer, *BRCA*, Long-QT, Hörverlust und Canavans), wurde der exklusive Lizenznehmer von mehreren universitären und/oder nationalen Referenzlabors auf den Markt gebracht, die bereits andere Gentests anbieten, die bereits CLIA-zertifiziert waren und keinen Patentanreiz zum Hinzufügen von a neue Prüfung. Tatsächlich hat die Firma mit Exklusivrechten diejenigen konkurrierenden Labors geschlossen, die bereits einen Gentest anbieten, indem sie mit der Durchsetzung exklusiver Patentrechte gedroht hat. Damit unterscheidet sich die Nutzung von Patenten für die

Diagnostik deutlich von der für Therapeutika und Instrumente. Universitäten stellen keine Medikamente, Impfstoffe oder Laborinstrumente her; Sie müssen Gentests als Teil ihrer klinischen Dienstleistungen anbieten, die aus der Forschung erwachsen, und sie können schnell und kostengünstig neue Tests hinzufügen, wenn neue Krankheitsassoziationen in der Literatur veröffentlicht werden.

Gentests auf der Grundlage der DNA-Sequenztechnologie sind daher ein höchst ungewöhnlicher „Markt“, da die Wissenschaft, die zu neuen Tests führt, im Allgemeinen an akademischen Zentren durchgeführt wird und das Anbieten neuer Gentests für mehrere akademische klinische Labors sowie nationale Referenzlabors relativ einfach ist die ähnliche Tests entwickelt haben. Die Eintrittsbarrieren für einen einzelnen Gentest sind für Labore, die bereits andere Gentests anbieten, relativ niedrig, und doch steht ein dediziertes Start-up-Unternehmen, das nur einen oder wenige Tests anbietet, tatsächlich vor einer erheblichen anfänglichen Investitionshürde und damit höheren Grenzkosten der Produktion; und Universitätslabore sind „Konkurrenten“.

Die relativ niedrigen Markteintrittsbarrieren für neue Gentests könnten sich in Zukunft aus mehreren Gründen ändern. Wenn die FDA Gentests regulieren und umfangreiche Daten als Teil des Prozesses verlangen würde, müsste jedes Labor, das einen Test anbietet, klinische Studien durchführen, um diese Daten zu produzieren. Kostenträger, einschließlich CMS, könnten ebenfalls damit beginnen, den Nachweis des klinischen Nutzens eines Tests zu verlangen, bevor sie ihn übernehmen und über Erstattungssätze entscheiden, was wiederum Vorabausgaben für klinische Studien zum Nachweis des klinischen Werts nach sich ziehen würde. Wenn entweder die Regulierung oder die Zahlung teure klinische Studien erfordern würde, würde die Schaffung von Patentanreizen entstehen, um Investitionen in Forschung und Entwicklung zu veranlassen, um Markteintrittsbarrieren zu überwinden, und das Wirtschaftsmodell würde eher Therapeutika ähneln. Patente wären nicht die einzige Lösung für dieses Problem, da der Kongress stattdessen der FDA oder CMS die Befugnis erteilen könnte, ausschließliche Rechte an Daten zu erteilen, die der Behörde zur Genehmigung eines Gentests vorgelegt werden. Wenn ein Unternehmen

für die klinischen Studien bezahlte, konnten andere Unternehmen diese Daten erst nach Ablauf der Exklusivitätsfrist verwenden, um ein Konkurrenzprodukt zuzulassen (FDA) oder zu bezahlen (CMS). Dies schafft die gleiche Art von Anreiz wie Patente, aber nur für diese spezielle Verwendung.

Zukünftige Herausforderungen

Vollständige Genomsequenzierung.

Es ist nur gut, dass Wissenschaftler über kreative Wege nachdenken, um potenzielle Probleme des Patentedickichts anzugehen, denn die Technologie für Gentests steht kurz davor, durch die vielen neuen Technologien zur Sequenzierung eines ganzen Genoms, einschließlich eines menschlichen Genoms, radikal verändert zu werden. Complete Genomics veröffentlichte im November 2009 mehrere vollständige Genomsequenzen in *Science*. Die Grenzkosten der Reagenzien für die kostengünstigste dieser vollständigen Genomsequenzen betragen weniger als **72**). Dies ist nur ein grober Indikator für eine sich schnell entwickelnde Technologie, und eine solche Sequenzierung ist für den klinischen Einsatz nicht genau genug, aber es deutet darauf hin, dass die Kosten für die Ableitung der gesamten genomischen Sequenz eines Individuums irgendwann in absehbarer Zeit niedriger sein könnten als die aktuellen Preise Gentests für Erkrankungen wie das Long-QT-Syndrom (5.400 \$ von PGxHealth), *BRCA1* und *BRCA2* (3.120 \$ von Myriad) oder ein Panel für spinocerebelläre Ataxie (über 7.000 \$ von Athena). Dies könnte den klinischen Entscheidungsweg für die Gendiagnostik verändern und die vollständige Genomsequenzierung einführen, um mögliche krankheitsassoziierte Mutationen zur Bestätigung in spezifischeren Gentests zu identifizieren. Dies hängt jedoch möglicherweise nicht nur von niedrigeren Preisen und einer breiteren Nutzung der Vollgenom-Sequenzierungstechnologie ab, sondern auch davon, wie Patentansprüche auf bestehende DNA-Patente ausgelegt und durchgesetzt werden.

Wenn die Ansprüche von Patenten für 15 von 22 von Huys et al. (**122**), dann würde eine vollständige Genomsequenzanalyse wahrscheinlich die meisten oder alle der 35 Patente auf ihrer Patenttabelle mit mindestens einem Sperranspruch sowie viele andere DNA-Patentansprüche verletzen, die nicht so genau untersucht

wurden. Wenn ihre Schätzung, dass 3 % der sequenzbasierten Ansprüche diagnostische Verwendung blockieren, und wenn ihre Patente repräsentativ für die mehr als 15.000 sequenzbasierten Ansprüche sind, die von Hopkins et al. (**118**), würde eine vollständige Genomsequenzanalyse immer noch mehrere hundert Patente verletzen. Würden Patentinhaber den Sequenzierungsdienst verklagen? Oder würden sie die vollständige Genomsequenz als willkommenen Einstiegspunkt für eine häufigere Nutzung ihrer exklusiv lizenzierten Gentests sehen? Wie sich das auswirkt, ist unklar.

Viele Lösungen sind möglich. Einer davon ist, dass aktuelle Gerichtsverfahren und die sich entwickelnde Rechtsprechung die Arten von Ansprüchen entkräften werden, die durch eine vollständige Genomsequenzanalyse verletzt würden. Die Geschäftspraktiken von Patentrechtsinhabern könnten sich an die neue Technologie anpassen, indem sie auf eine wörtliche Durchsetzung verzichten oder Wege schaffen, kleine Einnahmequellen aus großen Mengen von Tests mit vollständiger Sequenz zu extrahieren. Patentrechte könnten in Patentpools oder Kollektive für geistiges Eigentum integriert werden, analog zu den Clearingstellen für Urheberrechte für im Radio oder in kommerziellen Einrichtungen gespielte Songs, die Einnahmequellen für Rechteinhaber schaffen.

ENCODE-Probleme.

Das sich ändernde Verständnis der Funktionsweise von DNA wird mit einem Erbe von Ansprüchen in bestehenden DNA-Patenten und der Verzögerung bei der Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Patentrechtsprechung konfrontiert. Es stellt sich heraus, dass das Genom dynamischer ist als die Sammlung von „Genen“, die Johanssen 1913 postulierte, um die partikuläre Übertragung vererbter Merkmale zu erklären (**127**), oder dass Beadle und Tatum 1941 ihr „ein Gen, ein Enzym“-Paradigma erklärten (**32**). Die Vorstellung von Genen hat sich im Laufe des letzten Jahrhunderts subtil, aber wesentlich verändert (**129,148**) und auf DNA erteilte Patentansprüche spiegeln dieses wachsende Verständnis im Laufe der Zeit wider. Patentansprüche können dieses Verständnis jedoch während des Zeitraums, für den sie erteilt werden, einfrieren. Ein Anspruch auf ein Gen in voller Länge, das

zur Herstellung eines therapeutischen Proteins verwendet wird, ist möglicherweise nicht problematisch, wenn dieses Patent die Herstellung ermöglicht und abläuft, bevor andere konkurrierende Produkte auf der Grundlage von Komponentensequenzen entdeckt werden. Das Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE)-Projekt und andere Studien zeigen eine kybernetische Komplexität bei der Kontrolle der DNA-Expression (**81**). Das Heer von Autoren von ENCODE schließt seine erste große Veröffentlichung mit der Feststellung, dass „die einfache Ansicht des Genoms, dass es einen definierten Satz isolierter Loci gibt, die unabhängig voneinander transkribiert werden, nicht zutreffend zu sein scheint“ (**81**, p. 812).

Es ist unwahrscheinlich, dass Patente die Erforschung wissenschaftlicher Grenzen aufhalten, die sich für genomische Technologien öffnen. An den Rändern könnten sie jedoch Unheil anrichten. Das Problem des Patentumfangs taucht im Hintergrund auf, abgesehen von der Möglichkeit von Patentdickicht und Anti-Commons-Problemen, die bereits oben erwähnt wurden. Viele DNA-Patente enthalten Ansprüche auf Sequenzen, die größere Sequenzen „umfassen“, oder auf jede DNA-Sequenzvariation einer beanspruchten Sequenz, unabhängig von der Methode, die zu ihrer Identifizierung verwendet wird. Werden Ansprüche auf zuvor entdeckte DNA-Sequenzen solche abdecken, deren Funktionen gerade aufgedeckt werden, oder neue Zwecke, die bei der ersten Entdeckung eines Gens nicht vorhersehbar waren? Wie wird sich das Vermächtnis von DNA-Patenten auf die Welt der Mikro-RNAs, Verstärker, Isolatoren, Promotoren, Schalldämpfer, und Transkriptionsstartstellen, deren Funktionen mit relativ kurzen Sequenzen verbunden sind (aber auch von der dreidimensionalen Form, Faltung und Bindung von Proteinen und RNAs abhängig sind)? Inwieweit werden Patentämter Ansprüche auf Bereiche zulassen, die zum Zeitpunkt der Patenterteilung noch nicht vollständig erforscht sind?

Patentumfang: *Ariad v. Lilly*.

Diese Frage des Patentumfangs wird in einem kürzlich erschienenen Fall behandelt, *Ariad v. Lilly* (**23**), argumentierte im Dezember 2009 vor dem gesamten US Court of Appeals for the Federal Circuit, gegen das beim Supreme Court Berufung eingelegt werden konnte. Das fragliche Patent,

US-Patent 6,410,516 (**31**), wurde einer äußerst angesehenen Gruppe von vierzehn Erfindern verliehen, darunter die Nobelpreisträger David Baltimore und Phillip Sharp sowie Thomas Maniatis, ein Titan der Genetik. Das Patent wurde Harvard, dem MIT und dem Whitehead Institute for Biomedical Research übertragen, alles gerühmte Institutionen für Genetik und Genomik. Das Patent umfasst „nukleare Faktoren, die mit der Transkriptionsregulation assoziiert sind“, den NF-kappa-B-Weg, der an der Kontrolle der Expression von Hunderten von Genen beteiligt ist. Die erste Patentanmeldung wurde im Januar 1986 eingereicht und das Patent im Juni 2002 erteilt. Diese sechzehnjährige Anhängigkeit umfasst eine komplexe Patentverfolgung. Das Patent beschreibt den Weg; strittig sind nun Behauptungen über die Veränderung dieses Weges, beispielhaft dargestellt durch Anspruch eins, „ein Verfahren zur Hemmung der Expression in einer eukaryontischen Zelle, eines Gens, dessen Transkription durch NF-KB reguliert wird, wobei das Verfahren das Reduzieren der NF-KB-Aktivität in der Zelle umfasst, so dass die Expression des Gens gehemmt wird.“ Jeder der 203 in diesem Patent erteilten Ansprüche beginnt mit „Methode der“ oder „Methode der“ Sprache, also handelt es sich nicht um strukturelle Ansprüche, sondern um Ansprüche, die alle Mittel zum Erreichen der angegebenen Funktionen abdecken sollen. Auf dem Spiel stand, ob diese Forschungseinrichtungen nach der Entdeckung des Signalwegs in der Lage sein sollten, Einnahmen aus dem Verkauf von Medikamenten zu erschließen, die den NF-kappa-B-Signalweg beeinflussen. es handelt sich also nicht um strukturelle Ansprüche, sondern um Ansprüche, die alle Mittel zum Erreichen der angegebenen Funktionen abdecken sollen. Auf dem Spiel stand, ob diese Forschungseinrichtungen nach der Entdeckung des Signalwegs in der Lage sein sollten, Einnahmen aus dem Verkauf von Medikamenten zu erschließen, die den NF-kappa-B-Signalweg beeinflussen. es handelt sich also nicht um strukturelle Ansprüche, sondern um Ansprüche, die alle Mittel zum Erreichen der angegebenen Funktionen abdecken sollen. Auf dem Spiel stand, ob diese Forschungseinrichtungen nach der Entdeckung des Signalwegs in der Lage sein sollten, Einnahmen aus dem Verkauf von Medikamenten zu erschließen, die den NF-kappa-B-Signalweg beeinflussen. Die entscheidende Auslegung in diesem Fall war der Abschnitt 112 des US-Patentgesetzes, das Erfordernis der „schriftlichen Beschreibung“

(1). Mindestens fünfundzwanzig Amicus-Schriftsätze wurden dem Gericht vorgelegt. Für Genomwissenschaftler werden die Unterlagen der Universitäten von Kalifornien und Texas, der Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) und mehrerer anderer Universitäten von besonderem Interesse sein (**178**). Zwischen den Prozessparteien und der Liste der Forschungseinrichtungen in diesem Schriftsatz waren die meisten der führenden akademischen DNA-Patentinhaber in diesen Fall verwickelt. WARF stellte fest, dass es über 1 Milliarde US-Dollar aus Lizenzgebühren zur Finanzierung der Forschung verdient hatte. Sein Auftrag konzentrierte sich auf den Wert von Patentrechten auf „bahnbrechende biologische Erfindungen“, die in der Universitätsforschung entstehen. Es plädierte für die „Anwerbung von kommerziellen Unternehmen, die bereit sind, die enormen Investitionen zu tätigen, die zur Verfeinerung und Entwicklung der universitären Grundlagenforschung zu medizinischen und biopharmazeutischen Produkten erforderlich sind“, obwohl Lilly in diesem Fall genau solche Investitionen unabhängig von den Patenten getätigt hat, lange bevor das Patent erteilt wurde, und Es ist ziemlich klar, dass Patente nicht erforderlich waren, um Anwendungen des NF-kappa-B-Signalwegs zu verfolgen. In der Tat, Die Arzneimittelfunktion war zu dem Zeitpunkt, als die in diesem Fall in Frage kommenden Verbindungen erstmals als Therapeutika erforscht wurden, nicht genau bekannt. Der Universitäts-Amicusbrief behauptet, in diesem Fall nachweislich falsch, dass die Verweigerung des Patentschutzes „wichtige und möglicherweise lebensrettende Fortschritte der Öffentlichkeit entziehen“ würde, aber, genauer gesagt, „Universitäten und Forschungseinrichtungen die Möglichkeit nehmen würde Mittel für fortgesetzte wissenschaftliche Forschung, Bildung und Innovation zu generieren“ (**178**, p. 9). Die tiefe Ironie dieser Position wird in dem Bericht der National Academies aus dem Jahr 2005 deutlich und angesprochen, in dem Wissenschaftler befragt wurden, die den NF-kappa-B-Weg (**225**). Die Forschung, die akademische Wissenschaftler, die NF kappa B untersuchten, durchführte, verletzte eindeutig einen oder mehrere der 203 Ansprüche im US-Patent 6,410,516. Indem er für weitreichende Ansprüche auf „bahnbrechende biologische Erfindungen“ plädiert, um die Erhebung von Lizenzgebühren zu ermöglichen, impliziert der Schriftsatz, erklärt aber nicht ausdrücklich, dass die Ausstellung solcher Ansprüche

Schaden für die Forschung nur mit diskretionärer und höchst selektiver Durchsetzung der daraus resultierenden ausschließlichen Rechte vermeiden kann – die meisten insbesondere nicht die Durchsetzung von Patenten gegen Universitätsforscher, sondern implizit kommerzielle Nutzer sind Freiwild. Das Forschungssystem funktioniert, weil Universitätswissenschaftler die Rechte durchdringend ignorieren, von denen Technologielizenzierungsbeamte an denselben Universitäten behaupten, dass sie notwendig sind, um Einkommen zu generieren.

Eine Geschichte, die mit universitärer Forschung von grundlegendem wissenschaftlichem Wert sowie beträchtlichen kommerziellen Aussichten begann, führte 1980 zu Patenten auf bahnbrechende rekombinante DNA-Technologie und nun zu einer anhängigen Entscheidung eines Berufungsgerichts über die Breite der Patentrechte an einem pleiotropen Transkriptionsweg. Universitäten sprechen mit beiden Seiten ihres Mundes und argumentieren für die Tugenden der Kommerzialisierung und den sozialen Wert von Exklusivrechten, die ihre eigenen Wissenschaftler routinemäßig ignorieren. Die Auflösung dieser Heuchelei kann nur durch explizitere Richtlinien erfolgen, die sich mit den Nuancen der Patentierung und Lizenzierung von DNA-Erfindungen befassen und die die Rechte und Interessen der Universitäten als Nutzer patentierter Erfindungen sowie als Inhaber von Patentrechten berücksichtigen.

OFFENLEGUNGSERKLÄRUNG

RC-D. arbeitete an der Studie des National Research Council über University Management of Intellectual Property (2008–2010) und ist Fakultätsberater der Duke (und gelegentlich der University of North Carolina) Chapters der Universities Allied for Essential Medicines. Beide Autoren führten 2007–2010 Auftragsforschung für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft durch. Dieser Artikel stützt sich stark auf Forschungsarbeiten, die vom National Human Genome Research Institute und dem US Department of Energy durch ein Stipendium, P50 HG003391, finanziert wurden. Das Center for Genome Ethics, Law, and Policy, an dem beide Autoren arbeiten, hat seit seiner Gründung im Jahr 2002 keine

Unternehmensfinanzierung für die Forschung angenommen. Die Finanzierung erfolgt durch Bundeszuschüsse, Zuschüsse von gemeinnützigen Philanthropen und Universitätsquellen sowie ein Anfangszuschuss von Die Duke Stiftung.

BESTÄTIGUNGEN

Die Autoren möchten mehreren Wissenschaftlern danken, die großzügig die Erlaubnis erteilt haben, ihre Daten in diesem Artikel zu verwenden, darunter Tim Caulfield, Tania Bubela und CJ Murdoch von der University of Alberta, Michael Hopkins von der University of Sussex, Christopher Holman von der Law School for der University of Missouri, Kansas City, und LeRoy Walters und Mara Snyder von der DNA Patent Database, Georgetown University. Richard Gold und Julia Carbone waren vollwertige Mitglieder unseres Forschungsteams, ja unserer erweiterten Familie, noch bevor sie durch die Eheschließung eine Familie wurden. Unser Dank gilt den vielen Studenten und Kollegen, insbesondere denjenigen, die zu Fallstudien zu Gentests beigetragen haben (Subhashini Chandrasekharan, Misha Angrist, Alessa Colaianni, Katie Skeehan, Ashton Powell, Tamara James, Emily Pitlick, Christopher DeRienzo, Melissa Fiffer und Christopher Conover). Geertrui van Overwalle und ihre Kollegen von der Universität Leuven steuerten Einblicke in die diagnostische Verwendung von Genpatenten von jenseits des Atlantiks bei. Daniel Kevles, Sally Smith Hughes und Nicholas Rasmussen stellten unveröffentlichtes Material zur Verfügung. James Evans von der University of North Carolina und Rochelle Dreyfus von der New York University arbeiteten unermüdlich für die Task Force zu den Auswirkungen der Patentierung und Lizenzierung auf den klinischen Zugang zu Gentests für das Beratungskomitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft mit ihren fähigen Mitarbeitern Dazu gehörten Sarah Carr, Yvette Seger und Darren Greninger. Rebecca Eisenberg, Arti Rai, James Boyle, Jerome Reichman, Bhaven Sampat, Anthony So und viele andere, die zu zahlreich sind, um sie zu erwähnen, haben viele Ideen und Kritiken geliefert und werden als treue Kollegen sehr geschätzt.

ZITIERTE LITERATUR

• 1.

35 USC 2006 . <http://www.gpoaccess.gov/uscode/>

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 2.

35 USC 200-212. 2006 . <http://www.gpoaccess.gov/uscode/>

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 3.

37 CFR 401.1-401.17. 2008 . <http://www.gpoaccess.gov/cfr/>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 4.

Adams MD , Kelley JM , Gocayne JD , Dubnick M , Polymeropoulos MH , et al. 1991 . Komplementäre DNA-Sequenzierung: Exprimierte Sequenz-Tags und Human Genome Project . *Wissenschaft* 252 (5013): 1651 – 56

- [Querverweis](#)

- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

• 5.

Adelman D. 2005 . Ein Trugschluss der Gemeingüter in der Biotech-Patentpolitik . *Berkeley Tech. LJ*20(2): 985 – 1030

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 6.

Adelman D. 2005 . Die Irrationalität spekulativer Genpatente. In *Fortschritte bei der Untersuchung von Unternehmertum, Innovation und Wirtschaftswachstum* . Vol. 16: *University Entrepreneurship and Technology Transfer: Process, Design and Intellectual Property* , hrsg. G Libecap, S. 123 – 54 . Oxford, Großbritannien : Elsevier

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 7.

Adelman D , DeAngelis K. 2007 . Patentkennzahlen: Die Fehlmessung von Innovation in der Biotech-Patentdebatte . *Tex. L. Rev.* 85(7): 1677 – 744

- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 8.

Adler R. 1992 . Genomforschung: Erfüllung der Erwartungen der Öffentlichkeit an Wissen und Kommerzialisierung . *Wissenschaft* 257 (5072): 908 – 14

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

• 9.

Affymetrix hat das Microarray-Patent von Ed Southern verletzt. **2000** . *Biotech Patent News* , 1. November. <http://www.entrepreneur.com/tradejournals/article/67939117.html>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 10.

Albainy-Jenei S. 2009 . *BulletProof: Interview mit ACLU-Anwalt Chris Hansen über Genpatente* . <http://www.patentbaristas.com/archives/2009/11/12/bulletproof-interview-with-aclu-attorney-chris-hansen-over-gene-patents>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 11.

Alberts B. 1997 . Gefahren im EST-Patentrecht. 1997 . *Pflanze Mol. biol. Rep.* 15(3): 205 – 8

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 12.

Altmann LK. 1982 . Ein neues Insulin, das in den USA zur Verwendung zugelassen wurde . *New York Times* , 30. Oktober: A1

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 13.

Amgen Inc. **2009** . *Berufungsgericht bestätigt Patentverletzungsurteil gegen Peg-EPO-Produkt von Roche* . Pressemitteilung. http://www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2009&releaseID=1332195

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 14.

Bekanntgabe der Ergebnisse von Amgen, Inc. Q3 '09. **2009** . <http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MzU1Mzk4fENoaWxkSUQ9MzQ2MzMyfFR5cGU9MQ==&t=1>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- fünfzehn.

Amgen Inc. gegen Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. et al. 13 USPQ2d 1737 (D. Mass. 1989)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 16.

Amgen Inc. gegen Chugai Pharmaceutical Corporation und Genetics Institute. 927 F.2d 1200 (Bund um 1991)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 17.

Amgen Inc. gegen F. Hoffmann-La Roche Ltd. et al. Nr. 05-12237-WGY (D. Mass. 2. Okt. 2008)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 18.

Amgen Inc. gegen F. Hoffmann-La Roche Ltd. et al. Nr. 2009-1020 und 1020-1096 (Federal Circ. 15. Sept. 2009)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 19.

Angrist M. , Chandrasekharan S. , Heaney C. , Cook-Deegan R. 2010 . Auswirkungen von Genpatenten und Lizenzierungspraktiken auf den Zugang zu Gentests für das Long-QT-Syndrom . *Genet. Med.* 12(4): S111 – 54 . (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 

• 20.

Ankeny R. 2001 . Die Naturgeschichte der *Caenorhabditis elegans*- Forschung . *Nat. Rev. Genet.* 2(6): 474 – 79

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 21.

Ankeny R. 2003 . Sequenzierung des Genoms vom Fadenwurm bis zum Menschen: Methoden ändern, Wissenschaft ändern . *Bemühung* 27(2): 87 – 92

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 22.

Applera Corporation und Roche Molecular Systems, Inc. gegen MJ Research Inc. und Michael und John Finney, Nr. 3:98cv1201 (JBA) (D. Conn. 2005).

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 23.

Ariad Pharmaceuticals, Inc. et al. v. Eli Lilly and Co., Nr. 2008–1248 (Federal Circ. 7. Dez. 2009)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 24.

Gesellschaft für Molekulare Pathologie et al. v. Patent- und Markenamt der Vereinigten Staaten et al. Zivilklage Nr. 09–4515 (RWS) (SDNY, eingereicht am 12. Mai 2009)

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

- [REDACTED]

• 25.

Gesellschaft für Molekulare Pathologie et al. v. Patent- und Markenamt der Vereinigten Staaten et al., Zivilklage Nr. 09–4515 (RWS) (SDNY 1. Nov. 2009) (Anordnung zur Ablehnung des Antrags der Beklagten auf Abweisung)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 26.

Gesellschaft für Molekulare Pathologie et al. v. Patent- und Markenamt der Vereinigten Staaten et al. Nr. 09 – CV–4515 (RWS) (SDNY, 29. März 2010) (Stellungnahme, in der dem Antrag der Kläger auf Urteil im summarischen Verfahren teilweise stattgegeben, dem Antrag von Myriad Genetics auf Urteil im summarischen Verfahren stattgegeben und dem Antrag des Patent- und Markenamts der Vereinigten Staaten auf Urteil stattgegeben wurde Schriftsätze und die Ungültigerklärung von Klageansprüchen)

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 27.

Australische Rechtsreformkommission. **2004**. *Bericht 99 – Gene und Einfallsreichtum: Patentierung von Genen und menschliche*

Gesundheit. Australische
Rechtsreformkommission, Sydney. <http://www.austlii.edu.au/au/other/alrc/publications/reports/99/>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 28.

Au-Young J. , Bandman O. , Hawkins PR , Wilde CG . 1996 . *US-Patent Nr. 5,817,479*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 29.

Ayme S , Matthijs G , Soini S , im Namen der ESHG Working Party on Patenting and Licensing. **2008** . Patentierung und Lizenzierung von Gentests: Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik . *EUR. J. Hum. Genet.* 16(4): 405 – 11

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 30.

Ayukawa Y. , Shinya S. , Tamura M. 1971 . *US-Patent Nr. 3,615,654*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 31.

Baltimore D , Sen R , Sharp PA , Singh H , Staudt L , et al. 2002 . *US-Patent Nr. 6,410,516*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 32.

Beadle G , Tatum E. 1941 . Genetische Kontrolle biochemischer Reaktionen in *Neurospora* . *Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA* 27(11): 499 – 506

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 33.

Berkowitz A , Kevles D. 2007 . Patentierung menschlicher Gene: Das Aufkommen der Ethik in der politischen Ökonomie des Patentrechts . In *Wem gehört das Leben?* ed. D. Magnus, A. Caplan, G. McGee, S. 75 – 97 . Amherst, NY : Prometheus-Bücher

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 34.

Berman EP . 2008 . Warum haben Universitäten mit Patenten begonnen? Institutionenaufbau und der Weg zum Bayh-Dole Act . *Soc. Zucht. Wissenschaft.* 38(6): 835 – 71

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 35.

Bilski v. Kappos , 556 US ____ (2009)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 36.

Buch D. 2004 . *Universitäten auf dem Markt: Die Kommerzialisierung der Hochschulbildung* . Princeton, NJ : Princeton Univ. Drücken Sie

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 37.

Brody B. 2006 . Geistiges Eigentum und Biotechnologie: die US-internen Erfahrungen – Teil I. *Kennedy-Inst. Ethik J.* 16(1): 1 – 38

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 38.

Brody B. 2006 . Geistiges Eigentum und Biotechnologie: die US-internen Erfahrungen – Teil II . *Kennedy-Inst. Ethik J.* 16(2): 105 – 28

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 39.

Brody B. 2007 . Geistiges Eigentum und Biotechnologie: die europäische Debatte . *Kennedy-Inst. Ethik J.* 17(2): 69 – 110

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 40.

Buchanan JM , Yoon YJ . 2000 . Symmetrische Tragödien: Commons und Anticommons . *J. Law Econ.* 43(1): 1 – 13

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 41.

Bugbee B. 1964 . *Entstehung des amerikanischen Patent- und Urheberrechts.* Washington, DC : Presse für öffentliche Angelegenheiten

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 42.

Bunn HF . 2009 . Endlauf um EPA herum . *N. Engl. J. Med.* 361(19): 1901 – 3

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 43.

Cancer Voices Australia (ABN 93 322 703 427) & Anor gegen Myriad Genetics, Inc. & Ors (Federal Court of Australia, New South Wales Registry, eingereicht am 8. Juni 2010)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 44.

Caskey T. , Tribble J. 1997 . Wem gehört der Code? *Wissenschaft. Öffentliche Af.* Herbst: 52 – 55

- [Google Scholar](#)





Position des Artikels

- 45.

Caulfield T. , Bubela T. , Murdoch C. 2007 . Unzählige und die Massenmedien: die Berichterstattung über eine Genpatent-Kontroverse . *Genet. Med.* 9(12): 850 – 55

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 
- 
- 

- 46.

Caulfield T. , Cook-Deegan R. , Kieff F. , Walsh J. 2005 . Beweise und Anekdoten: eine Analyse der Kontroversen um die Patentierung menschlicher Gene . *Nat. Biotechnologie.* 24(9): 1091 – 94

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

- 47.

Chandrasekharan S , Fiffer M. 2010 . Auswirkungen von Genpatenten und Lizenzierungspraktiken auf den Zugang zu Gentests für Hörverlust . *Genet. Med.* 12(4): S155 – 70 . (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 48.

S. Chandrasekharan , C. Heaney , T. James , C. Conover , R. Cook-Deegan . 2010 . Auswirkungen von Genpatenten und Lizenzpraktiken auf den Zugang zu Gentests für Mukoviszidose . *Genet. Med.* 12(4): S194 – 211 (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 49.

Chandrasekharan S , Pitlick E , Heaney C , Cook-Deegan R. 2010 . Auswirkungen von Genpatenten und Lizenzpraktiken auf den Zugang zu Gentests für hereditäre Hämochromatose . *Genet. Med.* 12(4): S156 – 71 (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 50.

Cho M. , Illangasekare S. , Weaver M. , Leonard D. , Merz J. 2003 . Auswirkungen von Patenten und Lizenzen auf die Erbringung von Dienstleistungen für klinische Gentests . *J.Mol. Diagnose* 5(1): 3 – 8

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 51.

Cockburn I , Henderson **R. 1996** . Public-Private-Interaktion in der pharmazeutischen
Forschung . *Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA* 93(23): 12725 – 30

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 52.

Cohen SN , **Boyer HW** . **1980** . *US-Patent Nr. 4,237,224*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 53.

Cohen SN , Chang AC , Boyer HW , Helling R. 1973 . Konstruktion von biologisch funktionellen bakteriellen Plasmiden in vitro . *Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA* 70(11): 3240 – 44

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 54.

Cohen WM , Nelson RR , Walsh JP . 2002 . Verbindungen und Auswirkungen: Der Einfluss der öffentlichen Forschung auf die industrielle F&E . *Verwalt. Wissenschaft.* 48(1): 1 – 23

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 55.

A. Colaianni , S. Chandrasekharan , R. Cook-Deegan . 2010 . Auswirkungen von Genpatenten und Lizenzpraktiken auf den Zugang zu Gentests für die Tay-Sachs- und Canavan-Krankheit . *Genet. Med.* 12(4): S5 – 14 (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

- 56.

Colaiani A , Cook-Deegan R. 2009 . Axel-Patente der Columbia University: Technologietransfer und Auswirkungen auf das Bayh-Dole-Gesetz . *Milbank F.* 87(3): 683 – 715

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

- 57.

Colyvas J. , Crow M. , Gelijns A. , Mazzoleni R. , Nelson RR . 2002 . Wie kommen Hochschulerfindungen in die Praxis? *Verwalt. Wissenschaft.* 48(1): 61 – 72

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 58.

Cook-Deegan R. 1994 . *Die Genkriege: Wissenschaft, Politik und das menschliche Genom* . New York : WW Norton . <http://www.genome.duke.edu/books/gene-wars/>

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 59.

Cook-Deegan R. 1994 . Folge um Folge . Siehe Ref. 58, S. 56 – 77

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 60.

Cook-Deegan R. 1994 . *Umfrage bei Unternehmen der Genomwissenschaften* . In Auftrag gegebener Bericht, Office of Technology Assessment, US Congress , Washington, DC . <http://www.genome.duke.edu/centers/cpg/archives/historical/>

- [Google Scholar](#)

• 61.

R. M. Cook-Deegan , C. DeRienzo , J. Carbone , S. Chandrasekharan , C. Heaney , C. Conover . 2010 . Auswirkungen von Genpatenten auf den Zugang zu Gentests für erbliche Anfälligkeit für Krebs: Vergleich von Brust- und Eierstockkrebs mit Dickdarmkrebs . *Genet. Med.* 12(4): S15 – 38 . (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 62.

Crichton M. 2006 . *Weiter* . New York : HarperCollins

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 63.

Crichton M. 2007 . Leben patentieren . *New York Times* , 13. Februar: A23

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 64.

Dänischer Ethikrat. **2004** . *Patentierung menschlicher Gene und Stammzellen* . Dänischer Ethikrat , Kopenhagen . <http://etiskraad.synkron.com/graphics/>

[03 udgivelser/engelske publikationer/patenting human genes/patents04/index.htm](#)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 65.

Delphion-Patentdatenbank. 2009 . <http://www.delphion.com>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 66.

Diamond gegen Chakrabarty, 447 US 303 (1980)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 67.

Dickinson Q. 1999 . Überarbeitete Richtlinien für die Gebrauchsprüfung; Bitte um Kommentare . *Gefüttert. Registrieren*. 64: 71440 – 42

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

- 68.

Dickinson Q. 2001 . Richtlinien für die Prüfung von Patentanmeldungen gemäß der Anforderung von 35 USC 112, ¶ 1, „Written Description“ . *Gefüttert. Registrieren.* 66: 1099 – 111

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 69.

Dickinson Q. 2001 . Gebrauchsprüfungsrichtlinien . *Gefüttert. Registrieren.* 66: 1092 – 99

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 70.

DNA-

Patentdatenbank. <http://dnapatents.georgetown.edu> (Algorithmus zum Auffinden von DNA-

Patenten. <http://dnapatents.georgetown.edu/SearchAlgorithm-Delphion-20030512.htm>)

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 71.

Puppe J. 1998 . Die Patentierung von DNA . *Wissenschaft* 280 (5364): 689 – 90

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 72.

Drmanac R. , Sparks AB , Callow MJ , Halpern AL , Burns NL , et al. 2010 . Sequenzierung des menschlichen Genoms unter Verwendung von Lesevorgängen für unverkettete Basen auf selbstorganisierenden DNA-Nanoarrays . *Wissenschaft* 327 (5961): 78 – 81

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 73.

eBay, Inc. gegen MercExchange, LLC , 547 US 388 (2006)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 74.

EisenbergRS . 1996 . Geistiges Eigentum an der öffentlich-privaten Kluft: der Fall der groß angelegten cDNA-Sequenzierung . *U. Chi. L.Sch. Runder Tisch* 3(2): 557 – 73

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 75.

EisenbergRS . 1996 . Fragen des geistigen Eigentums in der Genomik . *Trends Biotechn.* 14(8): 203 – 307

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 76.

EisenbergRS . 1996 . Öffentliche Forschung und private Entwicklung: Patente und Technologietransfer in der staatlich geförderten Forschung . *Virginia Law Rev.* 82(8): 1663 – 727

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 77.

Eisenberg RS . 2008 . Nichteinhaltung, Nichtdurchsetzung, kein Problem? Anticommons in der biomedizinischen Forschung neu denken . *Houston L. Rev.* 45(4): 1059 – 99

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 78.

Eisenberg RS , verschmilzt RP . 1995 . Stellungnahme zur Patentierbarkeit bestimmter Erfindungen im Zusammenhang mit der Identifizierung von DNA - Teilsequenzen . *AIPLA QJ*23(1): 1 – 52

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 79.

Eisenberg RS , Nelson RR . 2002 . Public versus Proprietary Science: eine fruchtbare Spannung? *Akad. Med.* 77(12): 1329 – 99

- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 80.

Eisenberg RS , Rai A. 2006 . Nutzung und Weitergabe der Vorteile staatlich geförderter Forschung: Rechte an geistigem Eigentum und Datenaustausch in der kalifornischen Stammzelleninitiative . *Berkeley Tech. LJ*21(3): 1187 – 213

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 81.

ENCODE-Projektkonsortium. **2007** . Identifizierung und Analyse funktioneller Elemente in 1 % des menschlichen Genoms durch das Pilotprojekt ENCODE . *Natur*447(7146): 799 – 816

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 82.

Europäische Union. **1998** . Richtlinie 98/44/EG des Europäischen Parlaments zum rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen . *Aus. J.Eur. Gemeinschaften* L.213 30.07.1998 0013

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 83.

Ex parte Kubin , 83 USPQ2d 1410 (Bd. Pat. App. & Int. 2007)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 84.

Feldman M. , Colaianni A. , Liu CK . 2007 . Lehren aus der Kommerzialisierung der Cohen-Boyer-Patente: das Lizenzprogramm der Stanford University . In *Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A Handbook of Best Practices* , hrsg. A. Krattiger, RT Mahoney, L. Nelsen, Thomson JA, Bennett AB, et al . S. 1797 – 808 . Oxford, Vereinigtes Königreich : MIHR ; Davis, CA : PIPRA . <http://www.ipHandbook.org>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 85.

Fore J , Wiechers I , Cook-Deegan R . 2006 . Die Auswirkungen von Geschäftspraktiken, Lizenzierung und geistigem Eigentum auf die Entwicklung und Verbreitung der Polymerase-Kettenreaktion: Fallstudie . *J.Biomed. Entdeckung Zusammenarbeit*. 1(7): 1 – 17

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 

• 86.

Formular 10-K

Jahresbericht . 2007 . <http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1110803/000093639207000158/a27675e10vk.htm>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 87.

Formular 10-K

Jahresbericht . 2008 . <http://www.sec.gov/Archives/edgar/vpr/09/9999999997-09-016377>

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 88.

Formular 10-K

Jahresbericht . 2008 . <http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1110803/000093639208000144/a38423e10vk.htm>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 89.

Formular 10-K

Jahresbericht . 2009 . <http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1110803/000093639209000092/a51300e10vk.htm>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 90.

Frederickson DS. 1977 . Brief von Donald S. Fredrickson an Dr. Robert M. Rosenzweig . *Rekomb. DNR-Res. 2: 1A – 1B*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 91.

Frederickson DS. 1977 . Musterbrief zur DHEW-Patentpolitik, wie sie auf rekombinante DNA-Erfindungen angewendet wird . *Rekomb. DNA-Res.* 2: 21 – 24

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 92.

Fredrickson DS . 2001 . *Die Kontroverse um rekombinante DNA: Eine Erinnerung, Wissenschaft, Politik und das öffentliche Interesse 1974–1981* . Washington, DC : ASM-Press

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

- 93.

Gelfand DH , Stoffel S , Rechtsanwalt FC , Saiki RK . 1989 . *US-Patent Nr. 4,889,818*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 94.

Gerhold D. , Caskey C. 1996 . Es sind die Gene! EST-Zugang zu Inhalten des menschlichen Genoms . *BioEssays* 18(12): 973 – 81

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 95.

Germann C. 2007 . Der Schweizer Ansatz zur Zwangslizenzierung diagnostischer Produkte und Verfahren . In *Gene Patents and Public Health* , Hrsg. G van Overwalle, S. 149 – 57 . Brüssel : Bruylant

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 96.

Gerson D. 1991 . Amgen erzielt einen Knockout . *Natur*350 (6314): 99

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 97.

Gilbert **W. 2005** . *Interview mit M. Nicholson, R. Cook-Deegan* . Zentrum für Public Genomics, Duke Univ. , Durham, North Carolina . <http://dukespace.lib.duke.edu/dspace/handle/10161/1561>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 98.

Gilham PT , Weith HL . 1973 . *US-Patent Nr. 3,730,844*

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 99.

Gitschier J. 2009 . Wunderbares Leben: ein Interview mit Herb Boyer . *PLoS Genet.* 5(9): e1000653

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 100.

Gold ER , Carbone J. 2010 . Myriad Genetics: im Auge des politischen Sturms . *Genet. Med.* 12(4): S39 – 70

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

- 101.

Gold ER , Gallochat A . 2001 . Die europäische Biotech-Richtlinie: Vergangenheit als Prolog . *EUR. J. Gesetz*7(3): 331 – 66

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

- 102.

GoldsteinJ . 2009 . Kritische Analyse von Patentpools . In *Gene Patents and Collaborative Licensing Models: Patent Pools, Clearinghouses, Open Source Models and Liability Regimes* , hrsg. G van Overwalle, S. 57 – 59 . Cambridge, Großbritannien : Cambridge Univ. Drücken Sie

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 103.

Greenberg DS . 2007 . *Science for Sale: Die Gefahren, Belohnungen und Wahnvorstellungen des Campus-Kapitalismus* . Chicago : Univ. Chicago Press

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 104.

Hall JM , Lee MK , Newman B. , Morrow JE , Anderson LA , et al. 1990 . Verknüpfung von frühem familiärem Brustkrebs mit Chromosom 17q21 . *Wissenschaft* 250 (4988): 1684 – 89

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 105.

Halle S. 1987 . *Invisible Frontiers: Das Rennen um die Synthese des menschlichen Gens* . Boston : Atlantic Monthly Press

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 106.

Hardee ME , Arcasoy MO , Blackwell KL , Kirkpatrick JP , Dewhirst MW . 2006 . Erythropoietin-Biologie bei Krebs . *Klin. Krebsres.* 12(2): 332 – 39

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 107.

Heil **B. 1992 .** Über die Patentierung von Genen . *N. Engl. J. Med.* 327(9): 664 – 68

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 108.

Heller M. 1998 . Die Tragödie der Anticommons: Eigentum im Übergang von Marx zu Märkten . *Harvard Law Rev.* 111(3): 621 – 88

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 109.

Heller M. , Eisenberg **R. 1998** . Können Patente Innovationen verhindern? Anticommons in der biomedizinischen Forschung . *Wissenschaft* 280 (5364): 698 – 701

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 110.

Henry Huang gegen California Institute of Technology et al. Fall CV 03–1140 (CD Cal. 2004)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 111.

Hoffmann-La Roche, Inc. et al. gegen Promega Corp. 1994 US Dist. LEXIS 10174 (ND Kal. 1994)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 112.

Hoffmann-La Roche, Inc. gegen Promega Corp. , 323 F.3d 1354 (Bund. Circ. 2003)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 113.

Hoffmann-La Roche, Inc. et al. v. Promega Corp, 319 F. Supp.2d 1011 (ND Cal. 2004)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 114.

Holmann CM . 2007 . Die Auswirkungen von Patenten auf menschliche Gene auf Innovation und Zugang: eine Übersicht über Patentstreitigkeiten auf menschliche Gene . *Gesetz des Vereinigten Königreichs Rev.* 76(2): 295 – 361

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

- 115.

Holmann CM . 2008 . Trends in Patentstreitigkeiten über menschliche Gene . *Wissenschaft* 322 (5899): 198 – 99

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

- [REDACTED]

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

- 116.

Hood L. , Hunkapiller M. , Smith L. 1987 . Automatisierte DNA-Sequenzierung und Analyse des menschlichen Genoms . *Genomik* 1(3): 201 – 12

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 117.

Hopkins M. , Mahdi S. , Patel P. , Thomas S. 2007 . DNA-Patentierung: das Ende einer Ära? *Nat. Biotechnologie*. 25(2): 185 – 87

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

- 118.

Hopkins M. , Mahdi S. , Thomas S. , Patel P. 2006 . *The Patenting of Human DNA: Global Trends in Public and Private Sector*

Activity(das PATGEN-Projekt) . Science and Technology Policy Research, Falmer, Brighton, East Sussex , Vereinigtes Königreich

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 119.

Huang KG , Murray FE . 2009 . Beeinflusst die Patentstrategie die langfristige Versorgung mit öffentlichem Wissen? Beweise aus der Humangenetik . *Akad. Management J.* 52(6): 1193 – 221

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 120.

Hughes SS. 2001 . Aus DNA Dollar machen: das erste große Patent in der Biotechnologie und die Kommerzialisierung der Molekularbiologie 1974–1980 . *Isis* 92(3): 541 – 75 . <http://digitalassets.lib.berkeley.edu/rho/ucb/text/makingdollarsoutofdna.pdf>

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 121.

Hughes SS. 2010 . *Gene, Genentech und der Aufstieg der kommerziellen Biotechnologie*. Chicago : Chicago Univ. Drücken Sie . Im Druck

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 122.

Huys I. , Berthels N. , Matthijs G. , van Overwalle G. 2009 . Rechtsunsicherheit im Bereich der Gendiagnostik . *Nat. Biotechnologie*. 27(10): 903 – 9

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 123.

Illumina verklagt Life Technologies wegen Patentverletzung. 2009. <http://investor.illumina.com/phoenix.zhtml?c=121127&p=irol-newsArticle&ID=1342003&highlight=>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 124.

In re Deuel, 51 F.3d 1552 (Bund. Circ. 1995)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 125.

Internationales HapMap-Konsortium. **2005**. Eine Haplotypkarte des menschlichen Genoms. *Natur* 437 (7063): 1299 – 320

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

- 126.

Jensen K. , Murray F. 2005. Landschaft des geistigen Eigentums des menschlichen Genoms. *Wissenschaft* 310 (5746): 239 – 40

- [Querverweis](#)

- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

- 127.

Johannsen W. 1913 . *Elemente der Exakten Erblchkeitslehre mit Grundzügen der Biologischen Variationsstatistik* . Jena, Deutschland : Gustav Fischer

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 128.

Junod SW. 2007 . Wir feiern einen Meilenstein: FDA-Zulassung des ersten gentechnisch veränderten Produkts . *Update* Sept.–Okt.: 43 – 44

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 129.

Keller E. 2000 . *Das Jahrhundert des Gens* . Cambridge, MA : Harvard Univ. Drücken Sie

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

• 130.

Kevles DJ. 1994 . Ananada Chakrabarty erhält ein Patent: Biotechnology, Law and Society, 1972–1980 . *Hist. Zucht. Phys. biol.* 25(1): 111 – 35

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

• 131.

Kiley T. 1992 . Patente auf zufällige komplementäre DNA-Fragmente? *Wissenschaft* 257 (5072): 915 – 18

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 132.

Kirin-Amgen Inc. und andere (Beschwerdeführer) gegen Hoechst Marion Roussel Limited und andere (Beschwerdegegner); Kirin-Amgen Inc und andere (Beschwerdegegner) gegen Hoechst Marion Roussel Limited und andere (Beschwerdeführer) (verbundene Berufungen) [2004], UKHL 46 im Berufungsverfahren von: [2002] EWCA Civ 1096

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 133.

Krimsky S. 1984 . *Genetische Alchemie: Die Sozialgeschichte der rekombinanten DNA-Kontroverse* . Cambridge, MA : MIT Press

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 134.

Krimsky S. 2003 . *Wissenschaft im Privatinteresse: Hat die Profitgier die biomedizinische Forschung korrumpiert?* Lanham, MD : Rowman und Littlefield

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 135.

KSR International Co. gegen Teleflex Inc. , 550 US 398 (2007)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 136.

Lab Corp gegen Metabolite Laboratories, Inc. , 548 US 124 (2006)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 137.

Lander ES , Linton LM , Birren B. , Nusbaum C. , Zody MC , et al. 2001 . Erste Sequenzierung und Analyse des menschlichen Genoms . *Natur*409(6822): 860 – 921

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 138.

Lenoir T. , Giannella E. 2006 . Die Entstehung und Verbreitung der DNA-Microarray-Technologie . *J.Biomed. Entdeckung Zusammenarbeit.* 1(11): 1 – 39

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 139.

Life Technologies leitet Klage gegen Illumina wegen angeblicher Patentverletzung ein. 2009. <http://investor.illumina.com/phoenix.zhtml?c=121127&p=irol-newsArticle&ID=1335039&highlight=>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 140.

Rechtsstreit um Genpatente beigelegt. **2001 .** *New York Times* , 22. Dezember: C14

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 141.

Macilwain C. 1995 . Genpatentstudie ertrunken, als OTA sinkt . *Natur*376 (6541): 541

- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 142.

Marshall E. 1997 . Ein erbitterter Kampf um das Insulin-Gen . *Wissenschaft*227 (5329): 1028 – 30

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

• 143.

Marshall E. 1997 . Die Gerichte sehen die Ansprüche von UC eng . *Wissenschaft*227 (5329): 1029

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 144.

Maskus K. 2000 . *Geistige Eigentumsrechte in der Weltwirtschaft*, S. 15 – 26 . Institut für internationale Wirtschaft , Washington, DC

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 145.

Memorandum of Understanding zwischen Myriad Genetics und dem US National Cancer Institute. **1999** . Zitiert in Ref. 61, Anmerkung 3

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 146.

Merz JF , Henry MR . 2004 . Die Prävalenz von Patenteingriffen in der Gentechnologie . *Nat. Biotechnologie*. 22(2): 153 – 54

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 147.

Miller C. 1981 . Brief an Paul Adam Marks, Vizepräsident für Gesundheitsdienste, Columbia Univ . <http://www.genome.duke.edu/centers/cpg/documents/project1/wigler-silverstein-axel/Columbia%20letter%202-24-1981.pdf>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 148.

Morange M. 2002 . Das missverstandene *Gen* Cambridge, MA : Harvard Univ. Drücken Sie

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 149.

Mossoff A. 2001 . Die Entwicklung von Patenten neu denken: Eine Geistesgeschichte 1550–1800 . *Hastings LJ*52(6): 1255 – 322

- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 150.

Mossoff A. 2009 . *Ein Stich in der Zeit: Der Aufstieg und Fall des Nähmaschinenpatent-Dickichts* . Rechts- und Wirtschaftszentrum, George Mason School of Law, Arlington, Virg . Forschungsarbeit Nr. 09–19. <http://ssrn.com/abstract=1354849>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 151.

D. Mowery , R. Nelson , B. Sampat , A. Ziedonis . 1999 . Die Auswirkungen des Bayh-Dole Act auf US-Hochschulforschung und

Technologietransfer . In *Industrialisierung von Wissen* , hrsg. L. Branscomb, S. 269 – 306 . Cambridge, MA : MIT Press

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 152.

D. Mowery , R. Nelson , B. Sampat , A. Ziedonis . 2004 . *Elfenbeinturm und industrielle Innovation: Technologietransfer zwischen Universität und Industrie vor und nach dem Bayh-Dole-Gesetz* . Stanford, CA : Stanford Business Press

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

• 153.

Mullin J. 2009 . Klage zielt darauf ab, Patente auf menschliche Gene „zu Fall zu bringen“ . *IP Law & Business* , 15.
Mai. <http://www.law.com/jsp/law/LawArticleFriendly.jsp?id=1202430726483>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 154.

Mullis KB. 1987 . *US-Patent Nr. 4,683,202*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 155.

Mullis KB. 1990 . Der ungewöhnliche Ursprung der Polymerase-Kettenreaktion . *Wissenschaft. Bin.* 262(4): 56 – 65

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 156.

Mullis KB. 1994 . PCR und wissenschaftliche Erfindung: der Prozess von *DuPont gegen Cetus* . In *PCR: The Polymerase Chain Reaction* , Hrsg. KB Mullis, F. Ferre, RA Gibbs, S. 427 – 41 . Boston : Birkhäuser

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 157.

Mullis KB , Erlich HA , Arnheim N , Horn GT , Saiki RK , Scharf SJ . 1987 . *US-Patent Nr.* 4,683,195

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 158.

Murray F. , Stern S. 2007 . Behindern formale Rechte an geistigem Eigentum den freien Fluss wissenschaftlicher Erkenntnisse? Ein empirischer Test der Anticommons-Hypothese . *J. Econ. Verhalten Organ.* 63(4): 648 – 87

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

- 159.

Myriad Genetics, Inc. gegen Oncordmed, Inc. Nr. 97–922 (CD Utah, eingereicht am 2. Dezember 1997)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 160.

Myriad Genetics, Inc. gegen Univ. of Pa. Nr. 98–829 (DC Utah, eingereicht am 19. November 1998)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 161.

Nard CA , Morriss AP . 2006 . Konstitutionelle Patente: von Venedig bis Philadelphia . *Rev. L. Econ.* 2(2): 223 – 321

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

- 162.

Nationales Gesundheitsinstitut. **1977** . *Rekomb. DNR-Res.* 2: 62 – 155

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 163.

Nationaler Forschungs Rat. **2006** . *Die Vorteile der Genom- und Proteomikforschung nutzen: Rechte an geistigem Eigentum, Innovation und öffentliche Gesundheit* . Nationaler Forschungsrat, Washington, DC. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11487

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 164.

Nelson RR. 2004 . Marktwirtschaft und Scientific Commons . *Auflösung Politik*. 33(3): 455 – 71

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

- 165.

New York Times, Hrsg. Unternehmensnachrichten: Affymetrix legt Patentstreitigkeiten mit Oxford bei. **2004** . *New York Times*, 27. März: C4

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 166.

Nuffield Rat für Bioethik. **2002** . *Die Ethik der Patentierung von DNA: Ein Diskussionspapier* . Nuffield Rat für Bioethik , London . <http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/theethicsofpatentingdna.pdf>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 167.

Büro für Technikfolgenabschätzung. **1981** . *Auswirkungen der angewandten Genetik* . Büro für Technologiebewertung, US-Kongress , Washington, DC . <http://www.fas.org/ota/reports/8115.pdf>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 168.

Büro für Technikfolgenabschätzung. **1984** . *Kommerzielle Biotechnologie: Eine internationale Analyse* . Büro für Technologiebewertung, US-Kongress , Washington, DC . http://www.princeton.edu/~ota/disk3/1984/8407_n.html

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 169.

Büro für Technikfolgenabschätzung. **1989** . *Leben patentieren* . Büro für Technologiebewertung, US-

Kongress , Washington,
DC . <http://www.fas.org/ota/reports/8924.pdf>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 170.

Büro für Technikfolgenabschätzung. **1991** . *Biotechnologie in einer globalen Wirtschaft* . Büro für Technologiebewertung, US-Kongress , Washington,
DC . <http://www.fas.org/ota/reports/9110.pdf>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 171.

Büro für Technikfolgenabschätzung. **1994** . *Das Human Genome Project und die Patentierung von DNA-Sequenzen* . Genehmigter Vorveröffentlichungsentwurf. Büro für Technologiebewertung, US-Kongress , Washington,
DC . <http://kie.georgetown.edu/nrcbl/documents/dnapatents/OTAdraft.pdf>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 172.

Oncormed, Inc. gegen Myriad, Inc. Nr. 97-2722 (DDC eingereicht am 17. November 1997)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 173.

Gesundheitsministerium von Ontario. **2002** . *Genetik, Tests und Patentierung von Genen: Neue Wege im*

Gesundheitswesen . Gesundheitsministerium von

Ontario , Toronto,

Kanada . http://www.health.gov.on.ca/english/public/pub/industry_reports/geneticsrep02/report_e.pdf

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 174.

Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. **2002** . *Genetische Erfindungen, Rechte an geistigem*

Eigentum und Lizenzierungspraktiken: Beweise und

Richtlinien . Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und

Entwicklung , Paris . <http://www.oecd.org/dataoecd/42/21/2491084.pdf>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 175.

Oxford Gene Tech, Ltd. gegen Affymetrix, Inc. Fall Nr. 99-CV-348 (D. Del. 2000)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 176.

Oxford Gene Technology, Ltd. gegen Affymetrix, Inc. 2001 . Berichte über Patentdesign- und Markenfälle 118(9): 310 – 28

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 177.

Paradise J. , Andrews L. , Holbrook T. 2005 . Patente auf menschliche Gene: eine Analyse des Umfangs und der Ansprüche . *Wissenschaft* 307 (5715): 1566 – 67

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 178.

Parahow L. 2009 . Auftrag von Amici Curiae, den Regenten der University of California, Wisconsin Alumni Research Foundation, The University of Texas System, University of Rochester, Rensselaer Polytechnic Institute, STC . UNM, The Research Foundation of State University of New York, NDSU Research Foundation, Research Corporation Technologies, Inc., En Banc Rehearing in Support of Affirmance of Judgment, in *Ariad Pharmaceuticals, Inc. et al. v. Eli Lilly and Co. ,* Fall Nr. 02-CV-11280 (D. Mass. 2009)

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

• 179.

Parsons D. 2007 . *Bahnbrechende Genomtechnologien: Illumina, Inc., und Hochdurchsatz-SNP-Genotypisierungs-BeadArray-Technologie, eine Fallstudie* . MS-Arbeit. Duke University, Durham , North Carolina . <http://www.genome.duke.edu/centers/cpg/documents/project1/bead-array/DBPARSONS%20MS%20THESIS%20-%20ILLUMINA%20FINAL.pdf>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 180.

Parthasarathy S. 2007 . *Aufbau der Genmedizin: Brustkrebs, Technologie und die vergleichende Politik der Gesundheitsversorgung* . Cambridge, MA : MIT Press

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 181.

Pollack A. 2007 . Amgen gewinnt Patentstreit um Anämie-Medikament von Roche *New York Times* , 24. Okt.: C2

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 182.

Powell A , Chandrasekharan S , Cook-Deegan R. 2010 . Spinozerebelläre Ataxie: Perspektiven von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe, ob und wie Patente den Zugang zu klinischen Gentests beeinflussen . *Genet. Med.* 12(4): S83 – 110 (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

• 183.

Drücken Sie E , Washburn J . 2000 . Die gehaltene Universität . *Atl. Mo.* 285(3): 39 – 54

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 184.

Prometheus Laboratories, Inc. gegen Mayo Collaborative Services und Mayo Clinic Rochester, 92 USPQ2d 1075 (Bundesgesetzbuch 2009)

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 185.

Rabinow P. 1996 . *Herstellung von PCR: Eine Geschichte der Biotechnologie* . Chicago : Univ. Chicago Press

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 186.

Rai A. 2009 . Kritischer Kommentar zu „Open Source“ in den Lebenswissenschaften . Siehe Ref. 102, S. 213 – 18

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 187.

Randall C (National Council of Churches), Mandelbaum B (Synagogue Council of America), Kelly T (US-Katholische Konferenz). **1982** . Brief an Präsident Jimmy Carter. In der Kommission des Präsidenten für das Studium ethischer Probleme in der Medizin und der biomedizinischen und Verhaltensforschung . *Splicing Life: The Social and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings* , S. 95 – 96 . Druckerei der US-Regierung , Washington, DC . <http://bioethics.georgetown.edu/documents/pcemr/splicinglife.pdf>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 188.

Reagan R. 1983 . Memorandum über die Patentpolitik der Regierung vom 18. Februar 1983 . In *Public Papers of the Presidents of the United States: Ronald Reagan: 1983*, vol. 1, p. 248 . Druckerei der US-Regierung , Washington, DC

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 189.

Regenten der Univ. von Cal. gegen Eli Lilly und Co. , 39 USPQ2d 1225 (SD Ind. 1995)

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 190.

Regenten der Univ. von Cal. v. Eli Lilly and Co. , 119 F.3d 1559 (Bund. Circ. 1997)

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

- 191.

Reimers N. 1987 . Tiger am Schwanz . *CHEMTECH* 17(8): 464 – 471

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 192.

Reimers N. 2009 . *Stanford's Office of Technology Licensing und die Cohen/Boyer-Klonpatente: eine mündliche Überlieferung*. Regional Oral History Office, Bancroft Library, Univ. von Kalifornien , Berkeley . http://content.cdlib.org/view?docId=kt4b69n6sc&brand=calisphere&doc.view=entire_text

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 193.

Roberts L. 1991 . Kampf um Genompatente bricht aus . *Wissenschaft* 254 (5029): 184 – 86

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

- 194.

Robertson D. 1999 . EST-Patent für humane Kinase-Homologe erteilt . *Nat. Biotechnologie*. 17(2): 126

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

- 195.

Russert B. 2005 . *Sequenzierungstechnologie der Purdue University*. Zentrum für Genomethik, Recht und Politik, Duke Univ. , Durham, North Carolina . <http://www.genomics.duke.edu/centers/cpg/project1/research-data/>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 196.

Beratender Ausschuss des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft. **2009** . Zwanzigste Sitzung des Beratenden Ausschusses des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft . Tagungsablauf. US-Abteilung Gesundheit und Summen. Dienst , Washington, DC . <http://oba.od.nih.gov/oba/SACGHS/meetings/October2009/1009SACG-v2.pdf>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

- 197.

Beratender Ausschuss des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft. **2010** . *Überarbeiteter Berichtsentwurf zu Genpatenten und Lizenzierungspraktiken und deren Auswirkungen auf den Patientenzugang zu Gentests* . US-Gesundheitsministerium und Hum. Dienst , Washington, DC

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 198.

S verkaufen . 2002 . Branchenstrategien für geistiges Eigentum und Handel: Die Suche nach TRIPS- und Post-TRIPS-Strategien . *Cardozo J. Aus. Intl. & Comp. Gesetz* 10: 79 – 107

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 199.

S verkaufen . 2003 . *Private Macht, öffentliches Recht: Die Globalisierung der Rechte des geistigen Eigentums* . Cambridge, Großbritannien : Cambridge Univ. Drücken Sie

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 200.

Shiu C. 2009 . Von Mäusen und Menschen: Warum im Bereich der Biotechnologie keine Anticommons entstanden sind . *Tex. Intell. Prop. LJ7(3): 413 – 56*

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 201.

Shreeve J. 2004 . *Der Genomkrieg*. New York : Ballantine-Bücher

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

• 202.

Skeehan K. , Heaney C. , Cook-Deegan R. 2010 . Auswirkungen von Genpatenten und Lizenzierungspraktiken auf den Zugang zu Gentests für die Alzheimer-Krankheit . *Genet. Med.* 12(4): S71 – 82 (Erstveröffentlichung 2009. Fallstudie für das Beratende Komitee des Sekretärs für Genetik, Gesundheit und Gesellschaft, US-Gesundheitsministerium, Washington, DC.)

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

• 203.

Smith L. , Sanders J. , Kaiser R. , Hughes P. , Dodd C. , et al. 1986 . Fluoreszenzdetektion in der automatisierten DNA-Sequenzanalyse . *Natur*321(6071): 674 – 79

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 204.

Stevens AJ. 2004 . Die Verabschiedung von Bayh-Dole . *J. Technol. Übertrag.* 29(1): 93 – 99

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 205.

Stokes D. 1997 . *Pasteurs Quadrant: Grundlagenforschung und technologische Innovation* . Washington, DC : Brookings Institution Press

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 206.

Tait N. 2009 . Minister unterstützen Plan zur EU - Patentreform . *Financial Times* , 4. Dezember. <http://www.ft.com/cms/s/0/193eccf2-e0eb-11de-9f58-00144feab49a.html>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 207.

Technologie-Briefing. Biotechnologie: Affymetrix und Hyseq legen Streit bei. 2001. *New York Times* , 26. Oktober: C5

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 208.

Ts'o P , Carter WA . 1977 . *US-Patent Nr. 4,024,222*

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 209.

UK Public Health Genetics Unit. **2003** . *Geistige Eigentumsrechte und Genetik* . UK Public Health Genetics Unit , Cambridge, Vereinigtes Königreich

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 210.

US Konst. Kunst. 1 Sek. 8, Ziffer 8

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 211.

US-Repräsentantenhaus. **2002** . Genomic Research and Diagnostic Accessibility Act von 2002. Eingeführt von Repräsentant L Rivers mit Repräsentant D Weldon . US-Repräsentantenhaus , Washington, DC

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 212.

US-Repräsentantenhaus. **2007** . Gesetz über Genomforschung und Barrierefreiheit. Eingeführt von Repräsentant X Becerra mit Repräsentant D Weldon . US-Repräsentantenhaus , Washington, DC

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 213.

US-Senat. **1992** . Vorgeschlagene Änderung von HR 2507, 102. Kongress. Vorgeschlagen von Senator M Hatfield. Nachdruck im US-Senat. 1992 . *Das Genomprojekt: Die ethischen Fragen der Genpatentierung* , S. 185 – 192 . Seriennummer J-102–83. Senatsanhörung 102–1134 vor dem Unterausschuss für Patente, Urheberrechte und Marken des Justizausschusses, US-Senat , Washington, DC

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 214.

van Overwalle G . 2007 . Die belgische Zwangslizenz für die öffentliche Gesundheit [Übersetzung und Zusammenfassung von Debrulle J, De Cort L, Petit M. La, license obligatoire Belge pour raisons de santé publique] . Siehe Ref. 95, S. 199 – 209

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

• 215.

van Overwalle G. , Hrsg. 2009 . *Genpatente und kollaborative Lizenzierungsmodelle: Patentpools, Clearingstellen, Open-Source-Modelle und Haftungsregelungen* . Cambridge, Großbritannien : Cambridge Univ. Drücken Sie

- [Querverweis](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 216.

van Zimmeren E , Requena G. 2007 . Zulassung von Amts wegen im medizinischen Bereich: das französische Modell . Siehe Ref. 95, S. 123 – 47

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 217.

Varmus H. 1997 . NIH-Brief an den stellvertretenden Handelsminister und Beauftragten für Patente und Warenzeichen . 21. März 1997. <http://www.ott.nih.gov/policy/Archives.aspx>

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 218.

Venter JC . 2007 . *Ein entschlüsseltes Leben: Mein Genom: Mein Leben* . New York : Wikinger

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 219.

Venter JC , Adams MD , Myers EW , Li PW , Mural RJ , et al. 2001 . Die Sequenz des menschlichen Genoms . *Wissenschaft* 291 (5507): 1304 – 51

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren

• 220.

Venter JC, et al. **1991** . *US-Patent-App. Nr. 07/716831*

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 221.

Verbeure B. 2009 . Patentpooling für genbasierte diagnostische Tests. Konzeptioneller Rahmen . Siehe Ref. 99, S. 3 – 32

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

◦ 

◦ 

• 222.

Wade **N. 1998** . Der Plan des Wissenschaftlers: Kartierung der gesamten DNA innerhalb von 3 Jahren . *New York Times*, 10. Mai: A1

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 223.

Wadman M. 2006 . US-Gericht testet Umfang des Patentschutzes auf Proteine . *Natur*404 (6778): 532

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 224.

Wadman M. 2007 . Anämische Aussichten für Amgen . *Natur*447 (7147): 899

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

• 225.

Walsh JP , Cho C , Cohen WM . 2005 . *Patente, Materialtransfers und Zugang zu Forschungsbeiträgen in der biomedizinischen Forschung: Abschlussbericht an den Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften für geistige Eigentumsrechte an genomischen und proteinbezogenen Erfindungen* . Natl. Akad. Wissenschaft. , Washington, DC

- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 
- 

• 226.

Walsh JP , Cho C , Cohen WM . 2005 . Blick von der Werkbank: Patente und Materialtransfers . *Wissenschaft*309 (5743): 2002 - 3

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

• 227.

Washburn J. 2006 . *University, Inc.: Die Unternehmenskorruption der Hochschulbildung* . New York : Grundlegende Bücher

- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 228.

Williamson AR . 1999 . Das Genindex-Projekt von Merck . *Droge Discov. Heute*4(3): 115 – 22

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

[Weitere AR-Artikel, die diese Referenz zitieren](#)

• 229.

Williamson AR . 2001 . Genpatente: Gesellschaftsfähige Monopole oder unnötige Forschungshemmnisse? *Trends Genet.* 17: 670 – 73

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Google Scholar](#)

[Position des Artikels](#)

• 230.

Weltgesundheitsorganisation. **2005** . *Genetik, Genomik und die Patentierung von DNA: Überprüfung möglicher Auswirkungen auf die Gesundheit in Entwicklungsländern* . Weltgesundheitsorganisation , Genf . <http://www.who.int/genomics/patentingDNA/en/>

- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 231.

Yamanaka K. 2008 . Ein Sargnagel für DNA-Sequenzpatente? *Nat. Biotechnologie*. 26: 1085 – 86

- [Querverweis](#)
- [Medline](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Position des Artikels

- 232.

Zinner DE , Bjankovic D , Clarridge B , Blumenthal D , Campbell EG . 2009 . Beteiligung akademischer Wissenschaftler an Beziehungen zur Industrie . *Gesundheitsangelegenheit*. 28(6): 1814 – 25

- [Querverweis](#)
- [Web of Science®](#)
- [Google Scholar](#)

Artikelstandorte:

- 
- 

