



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 141/13

Verkündet am:
19. Januar 2016
Hartmann
Justizangestellte
als Urkundsbeamtin
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Nachschlagewerk: ja

BGHZ: nein

BGHR: ja

Rezeptortyrosinkinase

EPÜ Art. 52 Abs. 2 Buchst. a, Abs. 3; PatG § 1 Abs. 3 Nr. 1, Abs. 4, § 1a Abs. 1, 2

Eine Lehre zum technischen Handeln, die die Nutzung einer Entdeckung zur Herbeiführung eines bestimmten Erfolgs lehrt, ist dem Patentschutz unabhängig davon zugänglich, ob die Lehre über die zweckgerichtete Nutzung des aufgedeckten naturgesetzlichen Zusammenhangs hinaus einen "erfinderischen Überschuss" enthält. Dies gilt auch für die Bereitstellung einer für ein Humanprotein codierenden Nukleinsäuresequenz. Einer Kennzeichnung der Sequenz als isoliert oder durch ein technisches Verfahren gewonnen im Patentanspruch bedarf es dabei nicht.

BGH, Urteil vom 19. Januar 2016 - X ZR 141/13 - Bundespatentgericht

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 19. Januar 2016 durch den Vorsitzenden Richter Prof. Dr. Meier-Beck, die Richter Gröning und Dr. Bacher sowie die Richterinnen Schuster und Dr. Kober-Dehm

für Recht erkannt:

Auf die Rechtsmittel der Parteien wird das am 9. Juli 2013 verkündete Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts abgeändert.

Das europäische Patent 959 132 wird mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland insoweit für nichtig erklärt, als es über folgende Fassung der Patentansprüche hinausgeht:

- "1. Nucleinsäuremolekül einer Tandemverdopplungsmutante, das FMS-artige Tyrosinkinase 3 (FLT3) codiert, wobei das Nucleinsäuremolekül eine Nucleotidsequenz hat entsprechend:
 - (a) einer Tandemverdopplungsmutation in der Aminosäuresequenz der Juxtamembran von FLT3, oder
 - (b) einer Tandemverdopplungsmutation in der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 bis 12 von FLT3 ohne Verschiebung des Leserasters.
2. Nucleinsäuremolekül mit einer Nucleinsäuresequenz entsprechend:
 - (a) einer Tandemverdopplungsmutation in der Aminosäuresequenz der Juxtamembran von FLT3, oder
 - (b) einer Tandemverdopplungsmutation in der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 bis 12 von FLT3 ohne Verschiebung des Leserasters.
3. [entfällt]
4. Polypeptid, das von dem Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder dem Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 2 codiert wird.
5. Zelle, die das Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder das Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 2 oder das Polypeptid nach Anspruch 4 exprimiert.

6. Antikörper, der spezifisch ist für das Polypeptid nach Anspruch 4.
7. Verfahren zum Nachweis des Nucleinsäuremoleküls nach Anspruch 1 oder des Nucleinsäuremoleküls nach Anspruch 2, umfassend die Schritte:
 - (a) Durchführung einer Genamplifikationsreaktion mit einer Nucleinsäureprobe von einem Menschen, wobei ein Nucleinsäurefragment, das Exon 11 oder Exons 11 bis 12 des FMS-artigen Tyrosinkinase-3-(FLT3)-Gens umfasst und eine Tandemverdopplungsmutation in der Juxtamembran hat, amplifiziert wird, welches im FLT3-Gen gefunden werden kann;
 - (b) Nachweis der Anwesenheit der Tandemverdopplungsmutation in dem Nucleinsäurefragment aus Schritt (a).
8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei Schritt (b) ausgeführt wird durch Vergleichen des amplifizierten Nucleinsäurefragments, erhalten in Schritt (a), mit einer Sequenz, die von einer normalen FLT3 abgeleitet ist, wobei auf diese Weise die Anwesenheit einer Tandemverdopplungsmutation in der Juxtamembran nachgewiesen wird.
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, wobei in Schritt (b) eine Längenmutation als Indikator für die Tandemverdopplungsmutation verwendet wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei die Gen-Amplifikationsreaktion in Schritt (a) mit einem Primerpaar ausgeführt wird, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: SEQ ID NOs: 26 und 27, SEQ ID NOs: 30 und 31 und SEQ ID NOs: 32 und 33.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, wobei die Tandemverdopplungsmutation nicht in einem Gen einer normalen Testperson gefunden wird.
12. [entfällt]
13. Kit für ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, wobei der Kit Primer für die Amplifikation einer Region umfasst, die Exon 11 oder Exons 11 bis 12 des FLT3-Gens umfasst, wobei diese Primer ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus: SEQ ID NOs: 26 und 27, SEQ ID NOs: 30 und 31 und SEQ ID NOs: 32 und 33.
14. Verwendung einer blutbildenden Stammzelle, die ein Nucleinsäuremolekül exprimiert, das ein Tandemverdopplungsmutations-FLT3-Polypeptid codiert, und einer Zelle, die das normale FLT3 exprimiert, zur Durchmusterung auf einen Arzneistoff zur Untersuchung und Behandlung einer Blutzellerkrankung oder einer Erkrankung blutbildender Stammzellen, wobei dieses Nucleinsäuremolekül eine Tandemverdopplungsmutation in einer

Juxtamembran-Nucleotidsequenz ohne Verschiebung des Leserasters hat.

15. Verwendung einer blutbildenden Stammzelle, die das Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder das Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 2 oder das Polypeptid nach Anspruch 4 exprimiert, und einer Zelle, die das normale FLT3 exprimiert, zur Durchmusterung auf einen Arzneistoff zur Untersuchung und Behandlung einer Blutzellerkrankung oder einer Erkrankung blutbildender Stammzellen.
16. Verwendung des Nucleinsäuremoleküls nach Anspruch 1 oder des Nucleinsäuremoleküls nach Anspruch 2 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Regulation der Proliferation, der Immunantwort oder der Signalinformationsübertragung einer Blutzelle oder einer blutbildenden Stammzelle.
17. Arzneimittel umfassend das Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 und/oder das Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 2 und/oder das Polypeptid nach Anspruch 4 und/oder den Antikörper nach Anspruch 6 und, gegebenenfalls, einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Verdünnungsmittel.
18. Kit zum Nachweis des Polypeptids nach Anspruch 4, wobei der Kit den Antikörper nach Anspruch 6 umfasst."

Im Übrigen wird die Klage abgewiesen.

Die weitergehende Berufung der Klägerin wird zurückgewiesen.

Von den Kosten des Rechtsstreits fallen drei Viertel der Klägerin und ein Viertel der Beklagten zur Last.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

- 1 Die Beklagte ist Inhaberin des mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 959 132 (Streitpatents), das am 13. Oktober 1997 unter Inanspruchnahme einer japanischen Priorität vom

18. Oktober 1996 international angemeldet worden ist und eine Nucleinsäure betrifft, die für eine Rezeptorproteinkinase codiert. Das Streitpatent hat ferner ein Polypeptid, eine Zelle, einen Antikörper, Kits und Arzneimittel, die Verwendung von blutbildenden Stammzellen und von Nucleinsäuremolekülen sowie Verfahren zum Nachweis der beanspruchten Nucleinsäure zum Gegenstand. Es umfasst 20 Patentansprüche, von denen die nebengeordneten Patentansprüche 1 bis 7, 12, 14 und 16 bis 20 in der Verfahrenssprache wie folgt lauten:

- "1. A nucleic acid molecule of a tandem duplication mutant encoding FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3), wherein said nucleic acid molecule has a nucleotide sequence corresponding to:
 - (a) a tandem duplication mutation in the amino acid sequence of juxtamembrane of FLT3, or
 - (b) a tandem duplication mutation in the nucleotide sequence of a region comprising exon 11 or exons 11 to 12 of FLT3.
2. A nucleic acid molecule having a nucleotide sequence corresponding to:
 - (a) a tandem duplication mutation in the amino acid sequence of juxtamembrane of FLT3, or
 - (b) a tandem duplication mutation in the nucleotide sequence of a region comprising exon 11 or exons 11 to 12 of FLT3.
3. A nucleic acid molecule capable of specifically hybridizing under stringent conditions to a nucleic acid molecule corresponding to:
 - (a) a tandem duplication mutation in the amino acid sequence of juxtamembrane of FLT3, or
 - (b) a tandem duplication mutation in the nucleotide sequence of a region comprising exon 11 or exons 11 to 12 of FLT3 in the nucleic acid of claim 1.
4. A polypeptide encoded by the nucleic acid molecule of claim 1, or the nucleic acid molecule of claim 2.
5. A cell expressing the nucleic acid molecule of claim 1, or the nucleic acid molecule of claim 2, or the polypeptide of claim 4.
6. An antibody which is specific for the polypeptide of claim 4.
7. A method for detecting the nucleic acid molecule of claim 1, or the nucleic acid molecule of claim 2, comprising the steps of:
 - (a) subjecting a nucleic acid sample from a human to a gene amplification reaction, wherein a nucleic acid fragment comprising exon 11 or exons 11 to 12 of the FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) gene and having a tandem duplication mutation in the juxtamembrane is amplified, which can be found in FLT3 gene;

- (b) detecting the presence of the tandem duplication mutation in the nucleic acid fragment of step (a).
12. A kit for the method of any one of claims 7 to 11, wherein said kit comprises primers for amplifying a region comprising exon 11 or exons 11 to 12 of the FLT3 gene.
 14. Use of a hematopoietic stem cell expressing a nucleic acid molecule encoding a tandem duplication mutant polypeptide and a cell expressing the normal FLT3 for screening a drug for examination and treatment of a blood cell disease or a hematopoietic stem cell disease.
 16. Use of a hematopoietic stem cell expressing the nucleic acid molecule of claim 1, or the nucleic acid molecule of claim 2, or the polypeptide of claim 4 and a cell expressing the normal FLT3 for screening a drug for examination and treatment of a blood cell disease or a hematopoietic stem cell disease.
 17. Use of the nucleic acid molecule of claim 1, or the nucleic acid molecule of claim 2 for the preparation of a drug for regulating proliferation, immune response or signal information transmission of a blood cell or a hematopoietic stem cell.
 18. Use of the nucleic acid molecule of claim 1, or the nucleic acid molecule of claim 2, or polypeptide of claim 4, for the preparation of material used for pathologic judgment of myelodysplastic syndrome (MDS) or leukemia.
 19. A pharmaceutical composition comprising the nucleic acid molecule of claim 1, and/or the of claim 12 and, optionally, a pharmaceutically acceptable nucleic acid molecule of claim 2, and/or the nucleic acid molecule of claim 3, and/or the polypeptide of claim 4, and/or the antibody carrier and/or diluent.
 20. A kit for detection of the polypeptide of claim 4, wherein the kit comprises the antibody of claim 6."

2

Die Klägerin hat geltend gemacht, der Gegenstand der Patentansprüche 1 bis 11 sei von der Patentierbarkeit ausgeschlossen. Die Patentansprüche 1 bis 6 hätten nicht patentierbare Entdeckungen zum Gegenstand, die von der Patentierbarkeit ausgeschlossene Teile des menschlichen Körpers betreffen. Mit den Patentansprüchen 7 bis 11 werde ein nicht patentierbares Diagnostizierverfahren am menschlichen Körper beansprucht. Ferner seien die Gegenstände des Streitpatents nicht patentfähig und gingen über den Inhalt der ursprünglich eingereichten Anmeldung hinaus. Schließlich sei der Gegenstand

von Patentanspruch 7 in Bezug auf den Nachweis der Tandemverdopplungsmutation nicht ausführbar offenbart.

3 Die Beklagte hat das Streitpatent im Hauptantrag und in drei Hilfsanträgen in gegenüber der erteilten Fassung abgeänderten Fassungen verteidigt.

4 Das Patentgericht hat das Streitpatent dadurch teilweise für nichtig erklärt, dass es seinen Patentansprüchen in deutscher Sprache eine Fassung gegeben hat, die der mit dem erstinstanzlichen Hilfsantrag III verteidigten Fassung der Patentansprüche 7 bis 15 entspricht.

5 Dagegen richtet sich die Berufung der Beklagten, mit der sie das Streitpatent mit dem Hauptantrag zuletzt in der aus dem Tenor ersichtlichen Fassung verteidigt, die sich von der vor dem Patentgericht verteidigten Fassung durch den Wegfall der Ansprüche 3 und 12, Änderungen in den Ansprüchen 1, 2, 13 und 14 sowie eine aufgrund des Wegfalls von Anspruch 3 erforderliche Anpassung in Anspruch 17 unterscheidet. Hilfsweise verteidigt sie das Streitpatent mit fünf weiteren geänderten Fassungen.

6 Die Klägerin tritt dem Rechtsmittel entgegen und verfolgt mit ihrer Berufung den erstinstanzlichen Antrag auf vollständige Nichtigerklärung des Streitpatents weiter.

Entscheidungsgründe:

7 Die zulässige Berufung der Beklagten ist begründet, die Berufung der Klägerin hingegen unbegründet.

8 I. Das Streitpatent betrifft ein für eine Rezeptorproteinkinase, nämlich die FMS-artige Tyrosinkinase 3 (FLT3), codierendes Nucleinsäuremolekül und ein Verfahren zu dessen Nachweis.

9 1. Wie die Beschreibung des Streitpatents erläutert, werden die Proliferation und die Differenzierung von Zellen sowie die Reaktionen von Zellen auf unterschiedliche Reize durch Wachstumsfaktoren gesteuert, die über für sie spezifische Rezeptoren wirken. Rezeptoren, die eine Tyrosinkinase-Domäne enthalten, werden als Rezeptortyrosinasen (RTK) bezeichnet (Beschr. Abs. 2). Sie umfassen jeweils eine extrazelluläre Region, eine Transmembran-Region sowie eine intrazelluläre Region, die eine Tyrosinkinasedomäne und eine Juxtamembran zwischen der Transmembran-Region und der Tyrosinkinasedomäne enthält, und werden aufgrund ihrer strukturellen Eigenschaften und ihrer Aminosäuresequenz-Homologie in vier Typen unterteilt (Beschr. Abs. 3). Die FMS-artige Tyrosinkinase 3 (FLT3), die von leukämischen Zellen exprimiert wird, ist als Rezeptor des Typs III bekannt (Beschr. Abs. 8). Bei den Rezeptortyrosinasen dieses Typs erfolgt der Zusammenschluss von Zellen zu einem Verband, beispielsweise die Verdopplung, durch die Bindung eines Liganden, zum Beispiel eines Wachstumsfaktors, an die extrazelluläre Region, was die Aktivierung der Kinase zur Folge hat (Beschr. Abs. 9).

10 Die Streitpatentschrift schildert die Ausgangslage im Prioritätszeitpunkt der Erfindung wie folgt: Es sei vermutet worden, Zellen vermehrten sich im Falle einer Leukämieerkrankung aufgrund einer autokrinen, d.h. von der Zelle selbst ausgehenden, Stimulation, da der FLT3-Ligand in nahezu allen leukämischen Zellen exprimiert werde. Außerdem sei berichtet worden, dass FLT3-mRNA in lymphatischen leukämischen Zellen und leukämischen Myelocyten exprimiert werde. Es sei jedoch nicht bekannt gewesen, wie die Expression der Boten-RNA mit der Pathologie von lymphatischer und myeloischer Leukämie zusam-

menhänge (Beschr. Abs. 10). Bis zum Prioritätszeitpunkt hätten zwar eine menschliche FLT3-cDNA kloniert sowie die cDNA-Nucleotidsequenz und die Aminosäuresequenz des FLT3-Proteins bestimmt werden können. Jedoch seien weder Struktur noch Funktion der FMS-artigen Tyrosinkinase 3 während der Differenzierung von blutbildenden Stammzellen und der bösartigen Veränderung von leukämischen Zellen gut analysiert gewesen (Beschr. Abs. 11).

11 2. Das Patentgericht hat hieraus zutreffend abgeleitet, das Streitpatent betreffe das technische Problem, eine für das FLT3-Gen codierende Nucleinsäure bereitzustellen, die aufgrund genetischer Veränderungen als Marker bei der Diagnose leukämischer Erkrankungen verwendet werden kann.

12 3. Zur Lösung dieses Problems schlägt das Streitpatent in seiner zuletzt verteidigten Fassung in den Patentansprüchen 1 und 2 jeweils ein Nucleinsäuremolekül vor, in Anspruch 4 ein Polypeptid, in Anspruch 5 eine Zelle, in Anspruch 6 einen Antikörper, in Anspruch 7 ein Verfahren zum Nachweis der mit den Ansprüchen 1 und 2 beanspruchten Nucleinsäuremoleküle, in Anspruch 13 ein Kit für das mit den Ansprüchen 7 bis 11 beanspruchte Verfahren, in den Ansprüchen 14 und 15 die Verwendung blutbildender Stammzellen, in Anspruch 16 die Verwendung der mit den Ansprüchen 1 und 2 beanspruchten Nucleinsäuremoleküle, in Anspruch 17 ein Arzneimittel und in Anspruch 18 ein Kit zum Nachweis des Polypeptids.

13 a) Die Merkmale des Nucleinsäuremoleküls nach Patentanspruch 1 in der im Berufungsverfahren zuletzt verteidigten Fassung lassen sich wie folgt gliedern:

1. Nucleinsäuremolekül einer Tandemverdopplungsmutante, das
 - 1.1 FMS-artige Tyrosinkinase 3 (FLT3) codiert und
 - 1.2 eine Nucleotidsequenz aufweist mit

1.2.a entweder einer Tandemverdopplungsmutation in der Aminosäuresequenz der Juxtamembran von FLT3 oder

1.2.b einer Tandemverdopplungsmutation in der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 bis 12 von FLT3 ohne Verschiebung des Leserasters.

14 b) Die Merkmale des Nucleinsäuremoleküls nach der zuletzt verteidigten Fassung von Patentanspruch 2 lassen sich wie folgt gliedern:

2. Nucleinsäuremolekül mit einer Nucleinsäuresequenz, die aufweist:

2.a eine Tandemverdopplungsmutation in der Aminosäuresequenz der Juxtamembran von FLT3 oder

2.b eine Tandemverdopplungsmutation in der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 bis 12 von FLT3 ohne Verschiebung des Leserasters.

15 c) Der gegenüber der erteilten Fassung unverändert verteidigte Patentanspruch 4 betrifft ein Polypeptid, das von dem Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 codiert wird.

16 d) Patentanspruch 5 hat in seiner unverändert verteidigten Fassung eine Zelle zum Gegenstand, die das Nucleinsäuremolekül nach Anspruch 1 oder 2 oder das Polypeptid nach Anspruch 4 exprimiert.

17 e) Patentanspruch 6 betrifft in seiner unverändert verteidigten Fassung einen für das Polypeptid nach Anspruch 4 spezifischen Antikörper.

18 f) Die Merkmale des Verfahrens nach Patentanspruch 7, den die Beklagte auch im Berufungsverfahren weiterhin in der erteilten Fassung verteidigt, lassen sich wie folgt gliedern:

- 7.1 Das Verfahren dient zum Nachweis
 - 7.1.1 des Nucleinsäuremoleküls nach Anspruch 1 oder
 - 7.1.2 des Nucleinsäuremoleküls nach Anspruch 2.
- 7.2 Das Verfahren umfasst die Schritte:
 - 7.2.a Durchführung einer Genamplifikationsreaktion mit einer Nucleinsäureprobe von einem Menschen, wobei ein Nucleinsäurefragment amplifiziert wird, das
 - 7.2.a.1 im FLT3-Gen gefunden werden kann,
 - 7.2.a.2 Exon 11 oder Exons 11 bis 12 des FMS-artigen-Tyrosinkinase-3-(FLT3)-Gens umfasst und
 - 7.2.a.3 eine Tandemverdopplungsmutation der Juxtamembran hat.
 - 7.2.b Nachweis der Anwesenheit der Tandemverdopplungsmutation in dem Nucleinsäurefragment aus Schritt (a).

19

4. Den Kern der Erfindung bildet die Bereitstellung des mit Patentanspruch 1 unter Schutz gestellten Nucleinsäuremoleküls, das als Molekül einer Tandemverdopplungsmutante bezeichnet und zum einen durch die von diesem Molekül codierte FMS-artige Tyrosinkinase 3 und zum anderen durch eine bestimmte Nucleotidsequenz näher charakterisiert wird. Bei dieser handelt es sich entweder (a) um eine Tandemverdopplungsmutation in der Aminosäuresequenz der Juxtamembran von FLT3 oder (b) um eine das Leseraster nicht verschiebende Tandemverdopplungsmutation in der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder der Exons 11 bis 12 von FLT3. Der Nachweis einer Tandemverdopplungsmutation dient als Leukämieindikator. Für die Bestimmung des Erfindungsgegenstands ist der Begriff "Tandemverdopplung" bzw. "Tandemverdopplungsmutation", der in der zuletzt verteidigten Fassung des Streitpatents außer in Patentanspruch 1 unmittelbar auch in den Patentansprüchen 2 und 14 sowie aufgrund der Bezugnahme auf diese Ansprüche auch in den übrigen Patentansprüchen enthalten ist, daher von zentraler Bedeutung.

20 a) Nach der Definition in der Beschreibung des Streitpatents betrifft die Tandemverdopplung eine FLT3-Nucleotidsequenz, in der ein vollständiger Abschnitt oder ein Teilabschnitt einer Nucleinsäure, die für die Juxtamembran des FLT3-Gens codiert, einmal oder mehrere Male in der gleichen Ausrichtung wiederholt wird. Dabei müssen die wiederholten Nucleotidsequenzen nicht zwingend direkt hintereinander folgen, sondern es können auch andere Sequenzen (*optional nucleotide sequences*) dazwischen enthalten sein. Weiter heißt es hierzu in der Streitpatentschrift, dass zwischen den zusammengehörenden Tandemverdopplungen (*corresponding tandem duplications*) auch durch Deletion, Substitution oder Addition von einer oder mehreren Basen eingetretene Mutationen liegen können (vgl. Beschr. Abs. 20). Die Verdopplung wird demnach als Tandemverdopplung bezeichnet, weil die Insertion der wiederholten Sequenz ihrem erstmaligen Auftreten entweder direkt oder in räumlicher Nähe folgt, sie mithin als "Tandem" auftritt.

21 Die Juxtamembran befindet sich zwischen der transmembranen Region und der Kinasedomäne der Rezeptorproteinkinase und bildet zusammen mit der Kinasedomäne eine intrazelluläre Membranregion (Beschr. Abs. 18 [= 19 T2]). Der für die Juxtamembran codierende Bereich wird durch 18 Basenpaare auf der 3`-Seite des Exons 10 und 117 Basenpaare auf der 5`-Seite des Exons 11 definiert, während eine 16 Basenpaare auf der 3`-Seite von Exon 11 sowie Exon 12 umfassende Region einen Teilabschnitt der Tyrosinkinasedomäne codieren (Beschr. Abs. 28 [= 30 T2]).

22 b) Das Patentgericht hat den Begriff der Tandemverdopplungsmutation im Zusammenhang mit der Frage nach einer möglichen unzulässigen Erweiterung erörtert und angenommen, dass sich aus den Erläuterungen in der Streitpatentschrift, insbesondere den Absätzen 18 und 30 ergebe, dass "der Ursprung und/oder der Ort der Insertion" der Tandemverdopplung in einem Be-

reich liegen müsse, der durch 18 Basenpaare auf der 3`-Seite von Exon 10 und 117 Basenpaare auf der 5`-Seite von Exon 11 festgelegt werde, da andernfalls die durch die Lehre des Streitpatents vorgesehene Beteiligung der für die Juxtamembran von FLT3 codierenden Nucleotidsequenz an der Tandemverdoppelung nicht gewährleistet sei. In Anbetracht dessen würden auch in den Beispielen 1 und 2 Tandemverdoppelungsmutationen beschrieben, die diese Voraussetzung erfüllten. So werde für die fünf im Beispiel 1 der Streitpatentschrift untersuchten Fälle festgestellt, dass die in diesen Proben nachgewiesenen Längenmutationen auf Tandemverdoppelungen in den Nucleotidsequenzen der Juxtamembran des FLT3-Gens zurückgehen. Nachdem diese Feststellung auch für den als M155 bezeichneten Fall gelte, bei dem die Tandemverdoppelung 46 Basenpaare auf der 3`-Seite von Exon 11 und die ersten 16 Basenpaare von Exon 12 umfasst, müsse folglich ein Teil der 46 Basenpaare auf der 3`-Seite von Exon 11 mit dem für die Juxtamembran von FLT3 codierenden Bereich im Exon 11 übereinstimmen (vgl. Beschr. Abs. 67 [= 69 T2]). Für die Fälle des Beispiels 2 werde ebenfalls bestätigt, dass deren Mutationen in der Juxtamembran des FLT3-Gens liegen und keine Mutationen in der für die Domäne der Tyrosinkinase codierenden Nucleotidsequenz gefunden wurden (vgl. Beschr. Abs. 70-72 [= 72-74 T2]).

23 In Bezug auf die Alternative b von Patentanspruch 1 (Merkmal 1.2.b) hat das Patentgericht, das die in dem zuletzt gestellten Hauptantrag enthaltene Wendung "in der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 und 12 von FLT3" bei den Hilfsanträgen II und III zu erörtern hatte, angenommen, dass damit auch solche Nucleinsäuremoleküle erfasst würden, bei denen weder der Ursprung noch der Ort der Insertion der Tandemverdopplung in dem für die Juxtamembran von FLT3 codierenden Teil des Exons 11 liege. Da es in Exon 11 Abschnitte gebe, die wie Exon 12 nicht für die Juxtamembran codierten, könne die Tandemverdopplungsmutation bei den von der Alternative b erfass-

ten Nucleinsäuremolekülen vollständig in einem für die angrenzende Tyrosinkinase codierenden Bereich auftreten.

24

c) Das Patentgericht hat damit an sich zutreffend herausgearbeitet, dass nach der patenteigenen Definition der Tandemverdopplungsmutation der Ursprung der Tandemverdopplung ganz oder teilweise in dem für die Juxtamembran codierenden Bereich liegen muss, während der Ort der Insertion in diesem Bereich liegen kann, aber nicht muss. Zwar erfasst die vom Patentgericht gebrauchte Formulierung, "der Ursprung und/oder der Ort der Insertion" müsse in dem für die Juxtamembran codierenden Bereich liegen, nach ihrem Wortlaut auch die Variante, dass bei einer Insertion der Verdopplung in dem für die Juxtamembran codierenden Bereich der Ursprung der Verdopplung nicht notwendig in diesem Bereich liegen muss. Das Patentgericht hat sich mit der Wendung "und/oder" jedoch offensichtlich nur im Ausdruck vergriffen. Denn es hat bei seinen sonstigen Ausführungen zur erfindungsgemäßen Lehre klar zum Ausdruck gebracht, dass hierfür der Ursprung der Tandemverdopplung aus der für die Juxtamembran codierenden Region entscheidend und unverzichtbar ist. Die Auffassung der Klägerin, dass nicht nur der Ursprung der Tandemverdopplung aus der für die Juxtamembran codierenden Nucleotidsequenz stammen, sondern auch der Ort der Insertion in dem die Juxtamembran codierenden Bereich liegen müsse, weil es nur so zu der von der Lehre des Streitpatents geforderten Veränderung der Juxtamembran komme, findet hingegen weder im Wortlaut von Patentanspruch 1 noch in der Streitpatentschrift eine Stütze. Wie dargelegt, legt die Definition in der Streitpatentschrift lediglich zwingend fest, dass die Sequenz, die wiederholt wird, ganz oder zumindest teilweise aus dem Bereich stammen muss, in dem die Juxtamembran codiert wird. Dass die duplierte Sequenz auch in dem die Juxtamembran codierenden Bereich zwischen den 18 Basenpaaren auf der 3`-Seite von Exon 10 und den 117 Basenpaaren auf der 5`-Seite von Exon 11 eingefügt sein muss, kann der Definition dagegen

nicht entnommen werden. Vielmehr wird aus den im Streitpatent genannten Beispielsfällen von FLT3-Nucleinsäuren - worauf sowohl das Patentgericht als auch die Beklagte zu Recht hinweisen - deutlich, dass es Fälle gibt, in denen die Ursprungssequenz vollständig aus dem für die Juxtamembran codierenden Bereich von Exon 11 stammt und die Insertion der duplizierten Sequenz auch vollständig in diesem Bereich stattfindet (M34 und M810). Andererseits gibt es aber auch den Fall, dass die Ursprungssequenz nur in einem Teil des für die Juxtamembran codierenden Bereichs im Exon 11 und in einem sich daran anschließenden Teil von Exon 12 liegt. In diesem Fall wird, wie die FLT3-Nucleinsäure M155 zeigt, die duplizierte Sequenz, die der Ursprungssequenz nachfolgen muss, zwangsläufig in Exon 12 eingefügt. Bestätigt wird dies auch durch die Beschreibung, wonach die Region mit Tandemverdopplung in einer Juxtamembran im Falle von FLT3 eine Region umschließt, die einen gesamten oder einen Teilabschnitt der Region von 18 Basenpaaren auf der 3`-Seite von Exon 10 bis 117 Basenpaaren auf der 5`-Seite von Exon 11 einschließt, ohne aber auf diesen die Juxtamembran codierenden Bereich begrenzt zu sein, solange die Region eine Exon-11-Stelle enthält (Beschr. Abs. 40 [= 42 T2]).

- 25 d) Entgegen der Auffassung des Patentgerichts bestimmt die patenteigene Definition der Tandemverdopplungsmutation auch den Gegenstand der in den Alternativen a und b des Patentanspruchs 1 bezeichneten Tandemverdopplungsmutation. Seine Annahme, Alternative b umfasse sowohl in der erteilten Fassung mit der Bezugnahme auf eine Region umfassend Exon 11 oder Exons 11 bis 12 als auch in der hilfsweise und im Berufungsverfahren nunmehr im Hauptantrag verteidigten Fassung auch solche Nucleinsäuremoleküle, bei denen weder der Ursprung noch der Ort der Insertion der Tandemverdopplung in dem für die Juxtamembran von FLT3 codierenden Teil des Exons 11 liege, ist schon nach dem Wortlaut des Patentanspruchs nicht zwingend und jedenfalls

unvereinbar mit der vom Patentgericht zutreffend herausgearbeiteten patent-eigenen Definition der Tandemverdopplungsmutation.

26 5. Patentanspruch 2 charakterisiert - anders als Patentanspruch 1 - das Nucleinsäuremolekül nicht als dasjenige einer Tandemverdopplungsmutante, das FMS-artige Tyrosinkinase 3 codiert. Wie nach Patentanspruch 1 muss das Molekül jedoch eine Nucleotidsequenz mit einer Tandemverdopplungsmutation in (Alternative a) oder aus (Alternative b) der Sequenz der Juxtamembran von FLT3 aufweisen. Der Unterschied zwischen den Gegenständen des Patentanspruchs 1 einerseits und des Patentanspruchs 2 andererseits liegt daher nur darin, dass das Molekül nach Anspruch 2 zwar die spezifische Tandemverdopplungsmutation aufweisen muss, aber nicht notwendig sämtliche FLT3-codierenden Sequenzen.

27 6. Das mit Patentanspruch 7 unter Schutz gestellte Verfahren zum Nachweis des Nucleinsäuremoleküls einer solchen Tandemverdopplungsmutation nach Anspruch 1 umfasst zwei Schritte.

28 a) Schritt a besteht aus der Durchführung einer Genamplifikationsreaktion mit einer humanen Nucleinsäureprobe, wobei ein Nucleinsäurefragment amplifiziert wird, das im FLT3-Gen gefunden werden kann, welches Exon 11 oder die Exons 11 bis 12 des FLT3-Gens umfasst und eine Tandemverdopplungsmutation der Juxtamembran aufweist. Für die Definition der Tandemverdopplungsmutation gelten die Ausführungen zu Patentanspruch 1 entsprechend.

29 b) Schritt b besteht aus dem Nachweis der Anwesenheit der Tandemverdopplungsmutation in dem Nucleinsäurefragment aus Schritt a, wobei es dem Fachmann überlassen bleibt, wie er diesen Nachweis ausgestaltet. Wie das Patentgericht zutreffend ausgeführt hat, wird der Nachweis in den Unteran-

sprüchen 8 und 9 schrittweise spezifiziert. Nach Patentanspruch 8 besteht er aus einem Sequenzvergleich mit einer von einer "normalen", d.h. nicht mutierten FMS-artigen Tyrosinkinase 3 abgeleiteten Sequenz. Nach Patentanspruch 9 kann dieser Sequenzvergleich dadurch erfolgen, dass eine Längenmutation als Hinweis auf die Tandemverdopplungsmutation (*index of the tandem duplication mutation*) verwendet wird. Eine Sequenzanalyse ist mit anderen Worten nicht erforderlich; vielmehr wird das Vorhandensein der Tandemverdopplungsmutation durch die Verlängerung des Fragments indiziert, die sich aus der Insertion der verdoppelten Nucleotidsequenz ergibt.

30 c) Ohne Erfolg wendet sich die Berufung der Klägerin gegen die hieraus vom Patentgericht zutreffend gezogene Schlussfolgerung, dass der Nachweis der Längenmutation erfindungsgemäß als Nachweis der Anwesenheit der Tandemverdopplungsmutation im Sinne des Merkmals b des Patentanspruchs 7 ausreicht.

31 aa) Das Patentgericht hat dies eingehend wie folgt begründet: Der Nachweis einer Tandemverdopplungsmutation nach Schritt b erfordere entgegen der Auffassung der Klägerin keinen über einen Längennachweis hinausgehenden Nachweis, etwa in Form der Sequenzanalyse der DNA. Für die Auslegung von Patentanspruch 7 seien zunächst die hierauf rückbezogenen Patentansprüche 9 und 10 (in der mit dem zweitinstanzlichen Hauptantrag verteidigten Fassung Patentansprüche 8 und 9) von Bedeutung. Diese beschrieben verfahrenstechnische Maßnahmen, die den Nachweis in Schritt b des Verfahrens nach Patentanspruch 7 näher spezifizierten. So werde in Patentanspruch 9 (in der nunmehr verteidigten Fassung Patentanspruch 8) der Nachweis als Sequenzvergleich beschrieben, der wegen des Rückbezuges auf Patentanspruch 7 auf der Basis der darin genannten Sequenzlängen erfolge, wobei die Länge einer mutierten FLT3-Sequenz mit einer nicht mutierten verglichen wer-

de. Patentanspruch 10 (nunmehr Patentanspruch 9) gestalte diesen Vergleich wiederum näher aus, indem nicht mehr mit der Wildtyp-FLT3-Sequenz verglichen werde, sondern mit einer als "Index" (Indikator) verwendeten Längenmutation. In der Beschreibung des Streitpatents finde sich mehrfach der Hinweis, dass der Nachweis von Tandemverdopplungen durch einen Vergleich der Längen amplifizierter DNA-Fragmente nachgewiesen werde, und zwar vorzugsweise mit Hilfe der Agarose-Gelelektrophorese (Abs. 24 und 42 [= 26 und 44 T2]). Entgegen der Auffassung der Klägerin böten auch die in der Streitpatentschrift erwähnten Sequenzanalysen keinen Anlass dafür, den patentgemäßen Nachweis in Schritt b von Patentanspruch 7 als eine Kombination von Längenvergleich und Sequenzanalyse zu verstehen. Der Streitpatentschrift lasse sich entnehmen, dass eine Sequenzierung lediglich für das erstmalige Auffinden der patentgemäßen Tandemverdopplungsmutationen in der Juxtamembran des FLT3-Gens erforderlich gewesen sei, der Nachweis der Tandemverdopplung in Kenntnis dieser Lehre jedoch allein durch einen Längenvergleich geführt werden könne, sofern - wie im Falle von Patentanspruch 7 - die für die Juxtamembran des FLT3-Gens codierende Nucleotidsequenz verwendet werde. Schließlich könne sich die Klägerin auch nicht mit Erfolg darauf berufen, dass nach der Abhandlung von Schnittger et al. (K29) etwa ein Drittel der Fälle mit nachgewiesener Längenmutation keine Tandemverdopplungsmutationen, sondern andere Mutationen beträfen und damit bewiesen sei, dass ein reiner Längenvergleich für einen Nachweis nicht ausreiche. Denn diese im Jahr 2012 veröffentlichte Erkenntnis sei im Prioritätszeitpunkt noch nicht bekannt gewesen.

- 32 bb) Dies hält den Angriffen der Berufung der Klägerin stand. Das Patentgericht hat den eindeutigen Offenbarungsgehalt des Streitpatents unter Bezugnahme auf die einschlägigen Ausführungen in der Streitpatentschrift zutreffend bestimmt. Die Berufung vermag nicht aufzuzeigen, woraus sich demgegenüber ergeben sollte, dass Merkmal 7.2.b dahin zu verstehen ist, dass der Nachweis

einer Tandemverdopplungsmutation einen über einen bloßen Längenvergleich hinausgehenden Nachweis, beispielsweise in Form der Sequenzierung der DNA erfordert.

33 II. Aus den Darlegungen zum Gegenstand des Streitpatents ergibt sich ohne weiteres, dass das Patentgericht zu Unrecht eine unzulässige Erweiterung der Patentansprüche 1 und 2 sowie derjenigen Patentansprüche, die auf diese oder einen dieser Patentansprüche Bezug nehmen, angenommen hat. Denn der Inhalt der Ursprungsunterlagen ist mit der Beschreibung des Streitpatents, wie bereits das Patentgericht zutreffend ausgeführt hat, nahezu identisch; die Patentansprüche 1 und 2 stellen somit keine anderen Nucleinsäuremoleküle als ursprungsoffenbart unter Schutz.

34 III. Die Entscheidung des Patentgerichts erweist sich, soweit es zum Nachteil der Beklagten erkannt hat, auch nicht aus anderen Gründen als im Ergebnis zutreffend. Vielmehr hat das Streitpatent aus den Gründen, aus denen das Patentgericht das Patent in der Fassung des angefochtenen Urteils für rechtsbeständig gehalten hat, auch in der Fassung des zweitinstanzlichen Hauptantrags Bestand. Daraus ergibt sich zugleich, dass der Berufung der Klägerin der Erfolg zu versagen ist.

35 1. Die Verteidigung des Streitpatents mit dem neuen Hauptantrag ist nach § 116 Abs. 2 PatG zulässig. Sie ist sachdienlich und kann auf Tatsachen gestützt werden, die der Senat der Verhandlung und Entscheidung über die Berufung nach § 117 PatG zugrunde zu legen hat.

36 a) Der neue Hauptantrag entspricht in den Patentansprüchen 1 bis 6 im Wesentlichen dem erstinstanzlichen Hauptantrag. Soweit in den Patentansprüchen 1 und 2 die Wendung "Nucleotidsequenz einer Region umfassend" durch "Nucleotidsequenz von" ersetzt und hinzugefügt worden ist, dass keine Lese-

rasterverschiebung vorliegt, entsprechen diese Änderungen der in den erstinstanzlich zuletzt gestellten Hilfsanträgen II und III verwendeten Formulierung, die vom Patentgericht erörtert worden ist und auch Eingang in die vom Patentgericht für rechtsbeständig erachteten Patentansprüche gefunden hat.

37 b) Was die weiteren verteidigten Patentansprüche anbelangt, so entsprechen sie dem in erster Instanz gestellten Hauptantrag mit der Maßgabe, dass das Fehlen einer Leserasterverschiebung auch in Patentanspruch 14 aufgenommen worden ist und die Gegenstände von Patentanspruch 12 und 13 in der erteilten Fassung in einem neuen Anspruch 13 zusammengefasst worden sind. Erstere Antragsfassung ist aus den zu a erörterten Gründen sachdienlich. Gegen die Neufassung von Patentanspruch 13 bestehen keine Bedenken, da der Nebenanspruch 12, der unverändert in Patentanspruch 13 übernommen worden ist, ebenfalls vom Patentgericht bereits erörtert worden ist.

38 c) Auch gegen die Klarheit der zur Entscheidung gestellten Patentansprüche bestehen keine Bedenken.

39 Soweit die Klägerin die Charakterisierung der Primer in den Patentansprüchen 10 und 13 für unklar hält, kommt es hierauf nicht an, da das Streitpatent mit diesen Ansprüchen erteilt worden ist. Eine Prüfung bereits erteilter Ansprüche auf Klarheit ist weder im Europäischen Patentübereinkommen noch im Patentgesetz vorgesehen. Der Patentinhaber hat mit dem erteilten Patent eine Rechtsposition erhalten, die ihm nur in den gesetzlich vorgesehenen Fällen, mithin wenn ein Einspruchs- oder Nichtigkeitsgrund vorliegt, ganz oder teilweise aberkannt werden kann. Das Europäische Patentübereinkommen regelt ebenso wie das nationale Recht die Einspruchs- oder Nichtigkeitsgründe, zu denen die fehlende Klarheit nicht gehört, abschließend (Art. 100, 138 EPÜ; §§ 21, 22 PatG). Daraus folgt, dass eine Prüfung der Klarheit jedenfalls insoweit nicht

statthaft ist, als die mutmaßliche Unklarheit bereits in den erteilten Ansprüchen enthalten war (vgl. EPA, Entsch. vom 24. März 2015 - G 3/14; BGH, Urteil vom 27. Oktober 2015 - X ZR 11/13 Rn. 31 juris - Fugenband).

40 2. Der Gegenstand des Streitpatents in der mit dem Hauptantrag ver-
eidigten Fassung ist auch patentfähig.

41 a) Das Patentgericht hat im Hinblick auf Patentanspruch 7 zum entge-
gegehaltenen Stand der Technik ausgeführt:

42 In der von der Klägerin als neuheitsschädlich erachteten Abhandlung
"Expression of the FMS/KIT-like gene FLT3 in human acute leukemias of the
myeloid and lymphoid lineages", Blood 1992, 2584 (K3), berichteten die Auto-
ren Birg et al. über die Ergebnisse einer Studie betreffend das Expressionsmus-
ter des FLT3-Gens in akuten Leukämien vom myeloischen und lymphatischen
Typ. Da das FLT3-Gen zu derjenigen Genfamilie gehöre, die Typ-III-Rezeptor-
tyrosinkinase wie FMS oder KIT codierte, welche sowohl in normalen blutbil-
denden Vorläuferzellen als auch in myeloisch leukämischen Zellen exprimiert
werde, untersuchten Birg et al. in ihrer Studie die FLT3-Expression in humanen
leukämischen Zellen. Sie wendeten dazu die Southern- bzw. Northern-Blot-
Analyse an, eine molekularbiologische Methode, bei der die in der Gelelektro-
phorese aufgrund ihrer unterschiedlichen Länge aufgetrennten DNA- bzw.
RNA-Moleküle auf eine Membran übertragen und dort durch spezifische Son-
den nachgewiesen würden. Eine Genamplifikationsreaktion wie im Verfahren
nach Patentansprüchen 7 und 8 vorgesehen, bei der unter Einsatz von Primern
sowie eines spezifischen Enzyms kurze, genau definierte Abschnitte einer Nu-
cleinsäure vervielfältigt würden, sei dagegen bei den Untersuchungen nicht
durchgeführt worden und könne auch nicht mitgelesen werden. Ferner offenba-
re die K3 auch kein Nucleinsäuremolekül, das wie nach Schritt a des Verfah-

rens nach Patentanspruch 7 Exon 11 oder die Exons 11 und 12 des FLT3-Gens umfasse und eine Tandemverdopplungsmutation aufweise. In der K3 würden zwar außer der nicht mutierten Wildtyp-mRNA von FLT3 auch verlängerte Mutanten von FLT3 offenbart. Es werde jedoch weder die Art noch die Position der Mutation angegeben, die zu der Verlängerung der mRNA geführt habe. Vielmehr kämen zahlreiche Varianten in Form von Sequenzeinschüben (Insertionen) und/oder Sequenzwiederholungen (Duplikationen) innerhalb der für das FLT3-Gen codierenden Region für die Entstehung der von Birg et al. beobachteten verlängerten mRNA-Transkripte von FLT3 in Frage.

43 Die Autoren Rosnet et al. der Abhandlung "Human FLT3/FLK2 gene: cDNA cloning and expression in hematopoietic cells", Blood 1993, 1110 (K4), hätten zum Nachweis der Expression von FLT3 in humanen Zellen und Geweben zwar Genamplifikationsreaktionen durchgeführt und die damit erhaltenen Produkte gelelektrophoretisch dargestellt. Tandemverdopplungsmutationen wie in den Patentansprüchen 7 und 8 hätten die Autoren jedoch nicht nachgewiesen. Ziel ihrer Studie sei es nicht gewesen, nach Defekten im FLT3-Gen zu suchen, sondern die Verteilung von FLT3 in den hämatopoetischen Zellen und Geweben des menschlichen Körpers aufzuzeigen. Hierauf seien auch die für das 5'-Ende der codierenden Region von FLT3 spezifischen Primer sowie die über die gesamte cDNA verteilten Sonden abgestellt. Selbst der Einsatz der in den Genamplifikationsreaktionen verwendeten Primer liefere den Angaben in K4 zufolge keine FLT3-Mutanten mit den in Rede stehenden Tandemverdopplungsmutationen, da damit lediglich das für die Wildtyp-mRNA von FLT3 typische mRNA-Transkript mit einer Länge von 3,7 kb oder kürzere Teilsequenzen davon amplifiziert würden.

44 Die Autoren Birg et al. der als K5 vorgelegten Studie "The Expression of FMS, KIT and FLT3 in Hematopoietic Malignancies", Leukemia and Lymphoma

1994, 223, hätten zwar nach genetischen Veränderungen in den für die Typ-III-Rezeptortyrosinkinasen wie FLT3, FMS oder KIT codierenden Bereichen gesucht, aber lediglich festgestellt, dass das humane FMS-Gen durch Punktmutationen in Fällen von myeloischer Leukämie aktiviert werde. Somit werde auch in dieser Studie kein Nachweis von Nucleinsäuremolekülen mit den in den Patentansprüchen 7 und 8 genannten Tandemverdopplungsmutationen in der Juxtamembran von FLT3 beschrieben.

45 Der Fachmann erhalte hiernach aus der K3 zwar den Hinweis, dass sich insbesondere in Proben von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) neben der Wildtyp-mRNA von FLT3 noch weitere mRNA-Transkripte von FLT3 fänden, die mit 13 kb bzw. 3,9 bis 4 kb größer seien als die 3,7-kb-lange Wildtyp-mRNA. Die K3 enthalte jedoch keine über bloße Vermutungen hinausgehenden Aussagen darüber, wie die Verlängerung im Detail zustande komme und in welchem codierenden Abschnitt sie auftrete, da die Autoren noch nicht über die hierfür erforderliche genomische DNA und cDNA von FLT3 verfügt hätten. Ziel der in der K3 erläuterten Studie sei gewesen, durch den Nachweis der Expression des FLT3-Gens in leukämischen Zellen auf mRNA-Ebene einen relativ spezifischen und unempfindlichen Marker für akute Leukämien zu entwickeln. Zwar hätten die Autoren der K3 damit den Zusammenhang zwischen der Expression von FLT3 und dem Auftreten bestimmter leukämischer Phänotypen in den Fokus der Fachwelt gerückt. Der Fachmann erhalte durch die K3 aber weder einen Hinweis darauf, dass verlängerte mRNA-Transkripte von FLT3 mit bestimmten leukämischen Phänotypen in Verbindung stünden, noch dass Tandemverdopplungen in der Juxtamembran von FLT3 unter Beteiligung des Exons 11 und der Exons 11 bis 12 für das Auftreten leukämischer Phänotypen von Bedeutung seien. Die Entgegenhaltung K4 liefere dem Fachmann auch nicht die weitergehenden Informationen, die notwendig seien, um zur erfindungsgemäßen Lösung zu gelangen. Zwar kämen die Autoren der K4 zum Er-

gebnis, dass Veränderungen des FLT3-Gens im Zusammenhang mit der Entstehung von Leukämien untersucht werden sollten, gingen jedoch nicht näher auf genetische Veränderungen des FLT3-Gens ein. Die Entgegenhaltung K5 liefere dem Fachmann allenfalls eine Anregung dafür, nach genetischen Veränderungen im FLT3-Gen zu suchen. Wie diese Mutationen aussähen, ob sie bei der Entstehung von Bluterkrankungen von Bedeutung seien und ob sie sich als spezifische Muster für leukämische Phänotypen in Nachweisverfahren eignen, gehe aus der Entgegenhaltung nicht hervor. Selbst bei einer kombinierten Betrachtung der Entgegenhaltungen K3, K4 und K5 habe der Fachmann erfinderisch tätig werden müssen, da er die alleinige Vermutung, FLT3-Mutationen finden zu können, nicht ohne weiteres mit der Erfolgserwartung verbinde, einen im menschlichen Organismus einheitlich auftretenden Mutationstyp zu finden, der sich als verlässlicher prognostischer Marker bei bestimmten leukämischen Erkrankungen des Menschen erweise. Die weiteren von der Klägerin vorgelegten Entgegenhaltungen führten nicht zu einer anderen Beurteilung. Der entgegengehaltene Stand der Technik vermittle damit keinen Anhaltspunkt dafür, dass der Nachweis von Tandemverdopplungsmutationen in der Juxtamembran von FLT3 unter Beteiligung des Exons 11 oder der Exons 11 und 12 für die Beurteilung leukämischer Erkrankungen von Interesse sein könnte.

46 b) Aus diesen Erwägungen, die der Überprüfung im Berufungsverfahren standhalten und von der Klägerin nicht substantiell angegriffen werden, ergibt sich, dass auch der Gegenstand der Patentansprüche 1 und 2 durch den Stand der Technik weder vorweggenommen noch nahegelegt worden ist.

47 Die Klägerin macht insoweit geltend, der Gegenstand der Erfindung sei nicht neu, weil die K3 alle Maßnahmen zum Nachweis von Nucleinsäuremolekülen mit einer patentgemäßen Tandemverdopplung in Form eines Längenvergleichs aufzeige. Wenn, wie die Beklagte geltend mache, der Nachweis einer

Längenmutation für den Nachweis eines Nucleinsäuremoleküls nach den Patentansprüchen 1 und 2 ausreiche, werde durch die K3 auch der Gegenstand dieser Ansprüche vorweggenommen. Damit lässt die Klägerin außer Acht, dass die Patentansprüche 1 und 2 voraussetzen, dass die Tandemverdopplung ihren Ursprung in dem für die Juxtamembran codierenden Bereich hat, während der K3 keine Anhaltspunkte dafür entnommen werden können, worauf die nach dem dort geschilderten Verfahren ermittelten Längenmutationen zurückzuführen sind. Sie vermag damit nicht darzutun, dass das Nucleinsäuremolekül eines der beiden Patentansprüche im Stand der Technik beschrieben worden ist oder für den Fachmann sonst verfügbar war.

48 Für den Angriff auf die erfinderische Tätigkeit gilt Entsprechendes. Soweit er des Weiteren darauf gestützt wird, dass die angegebene Aufgabe nicht gelöst werde, ist auch dies ebenso un schlüssig wie die Rüge, es beruhe auf einem Denkfehler, wenn das Patentgericht eine angemessene Erfolgserwartung für Untersuchungen verneine, die das erfindungsgemäße Nucleinsäuremolekül hätten aufdecken können, zugleich aber weitere Experimente mit dem Ziel der Feststellung aktivierender Mutationen im FLT3-Gen von leukämischen Zellen als veranlasst ansehe. Darin liegt entgegen der Meinung der Berufung der Klägerin kein Widerspruch, da das Interesse an der Feststellung (möglicher) aktivierender Mutationen noch nichts darüber besagt, ob der Fachmann gerade zu solchen Untersuchungen, mit denen er zu den dem Streitpatent zugrunde liegenden Erkenntnissen hätte gelangen können, angeregt worden ist und ob er diese mit einer dem jeweils erforderlichen, von der Klägerin nicht dargelegten Aufwand entsprechenden Erfolgserwartung durchzuführen Anlass hatte. Anhaltspunkte dafür hat das Patentgericht nicht festgestellt, und sie werden auch in den von der Berufung in Bezug genommenen erstinstanzlichen Schriftsätzen der Klägerin nicht vorgebracht.

49 c) Unbegründet ist auch der Einwand, es handele sich bei dem Gegenstand der Patentansprüche 1 und 2 um eine nicht patentfähige Entdeckung.

50 aa) Eine Entdeckung ist nach Art. 52 Abs. 2 Buchst. a, Abs. 3 EPÜ als solche ebenso wie eine wissenschaftliche Theorie oder eine mathematische Methode dem Patentschutz nicht zugänglich. Anders als es der Oberste Gerichtshof der Vereinigten Staaten für das amerikanische Patentrecht entschieden hat (566 U.S. (2012) - Mayo v. Prometheus), ist jedoch eine Lehre zum technischen Handeln, die die Nutzung einer Entdeckung zur Herbeiführung eines bestimmten Erfolgs lehrt, nach europäischem - und deutschem - Recht dem Patentschutz unabhängig davon zugänglich, ob die Lehre über die Nutzung des aufgedeckten naturgesetzlichen Zusammenhangs hinaus einen "erfinderischen Überschuss" enthält. Denn jedes technische Handeln beruht auf der zielgerichteten Nutzung von Naturgesetzen, so dass es sich verbietet, bei der - auch für den Patentschutz computerimplementierter Erfindungen maßgeblichen - Prüfung der Frage, ob die gelehrte technische Lösung des Problems auf erfinderischer Tätigkeit beruht, die Frage außer Betracht zu lassen, ob dem Fachmann die Erkenntnis einer physikalischen, chemischen oder biologischen Gesetzmäßigkeit, die die Grundlage der technischen Lehre der Erfindung bildet, nahegelegt war.

51 bb) Es steht daher der Patentfähigkeit des Gegenstands der Patentansprüche 1 und 2 nicht entgegen, dass sich die technische Lehre in der Anweisung erschöpft, das in diesen Ansprüchen bezeichnete Nucleinsäuremolekül bereitzustellen. Etwas anderes ergibt sich auch nicht aus Regel 29 AOEPÜ, die - in Übereinstimmung mit § 1a Abs. 1 PatG - bestimmt, dass der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung und Entwicklung sowie die bloße Entdeckung eines seiner Bestandteile, einschließlich der Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, keine patentierbaren Erfindungen darstellen. Denn

dies bekräftigt nur den sich bereits aus dem Erfindungsbegriff ergebenden Grundsatz, dass nicht die Entdeckung einer Sequenz, wohl aber die Offenbarung, dass und wie diese durch Isolierung technisch nutzbar gemacht werden kann (Regel 29 Abs. 2 AOEPÜ, § 1a Abs. 2 PatG), eine dem Patentschutz zugängliche Lehre darstellt. Der von der Klägerin für erforderlich gehaltenen "erkennbaren Kennzeichnung" der Sequenz als isoliert oder durch ein technisches Verfahren gewonnen, bedarf es dabei nicht, denn es ist einem jeden Sachanspruch immanent, dass er mit der Bezeichnung der Sache die geschützte technische Lehre kennzeichnet, eben diese Sache (durch ein technisches Verfahren) bereitzustellen.

52 cc) Ebenso wenig ist der - ohnehin nicht näher ausgeführte - Einwand erheblich, die Erfindung sei "unfertig" angemeldet worden und es sei zur Verifizierung der gegebenen technischen Lehre nachträglich erheblicher Aufwand zu leisten gewesen. Der Erfinder muss weder erkannt haben, warum die technische Lehre der Erfindung funktioniert, noch muss er hierfür eine wissenschaftliche Begründung liefern. Es genügt, dass er dem Fachmann dasjenige an die Hand gibt, was dieser benötigt, um die technische Lehre der Erfindung auszuführen. Dass diesem Erfordernis im Streitfall genügt ist, hat das Patentgericht zutreffend ausgeführt.

53 d) Der Gegenstand der Patentansprüche 4, 5 und 6 ist aufgrund des Rückbezugs aus den gleichen Gründen patentfähig wie der Gegenstand der Ansprüche 1 und 2, und nichts anderes gilt für das Verfahren nach Patentanspruch 7 und die auf diesen rückbezogenen Patentansprüche 8 bis 11 sowie den Kit nach Patentanspruch 13 für ein Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11. Nichts anderes gilt schließlich für die Gegenstände der Patentansprüche 14 (in der Fassung des Hauptantrags), 16 und 17 (15 und 16 in der Nummerierung des Hauptantrags) sowie 19 und 20 (17 und 18 in der Nummerierung des

Hauptantrags), die jeweils durch die Patentfähigkeit des Nucleinsäuremoleküls oder des von diesem codierten Polypeptids getragen werden, das anspruchsgemäß verwendet oder exprimiert wird.

54 3. Die von der Klägerin geltend gemachten weiteren Nichtigkeitsgründe greifen gleichfalls nicht durch.

55 a) Zu Recht hat das Patentgericht - für die von ihm für rechtsbeständig erachteten Patentansprüche - eine unzulässige Erweiterung verneint.

56 aa) Es hat hierzu ausgeführt:

57 Die Patentansprüche 7 und 8 seien nicht dadurch unzulässig erweitert, dass der in der Streitpatentschrift und in den ursprünglichen Anmeldeunterlagen enthaltene Passus "Nucleotidsequenz einer Region umfassend Exon 11 oder Exons 11 bis 12 von FLT3" durch die Formulierung "Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 bis 12 von FLT3" ersetzt worden sei. Hierdurch werde die für das erfindungsgemäße Nachweisverfahren relevante Nucleotidsequenz auf die exakte Sequenz von Exon 11 oder der Exons 11 bis 12 beschränkt, da die Einbeziehung weiterer Nucleotidsequenzen auf der 3`- und 5`-Seite von Exon 11 und 12 ausgeschlossen werde. Eine solche Beschränkung werde sowohl durch die Streitpatentschrift als auch durch die ursprünglichen Anmeldeunterlagen offenbart, die jeweils davon ausgingen, dass die Tandemverdopplungsmutation innerhalb der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 bis 12 liege.

58 Ebenso wenig seien die Patentansprüche 7 und 8 dadurch unzulässig erweitert, dass sie im Unterschied zu Patentanspruch 15 der ursprünglichen Anmeldeunterlagen nicht mehr das Merkmal der Herstellung einer humanen Nucleinsäureprobe enthielten. Nach dem streitpatentgemäßen Verfahren erfol-

ge die Probenherstellung auf die übliche Weise, die dem Fachmann auch bekannt sei. In Anbetracht dessen, dass nach der in der Streitpatentschrift und in den ursprünglichen Anmeldeunterlagen offenbarten Lehre die Tandemverdopplungsmutation innerhalb der Nucleotidsequenz von Exon 11 oder Exons 11 und 12 liege und die Juxtamembran der FLT3 eine Region einschlieÙe, die von 18 Basenpaaren auf der 3`-Seite von Exon 10 und 117 Basenpaaren auf der 5`-Seite von Exon 11 definiert werde, stelle auch die Nennung der Primer in den Patentansprüchen 11 und 14 des Hilfsantrags III keine unzulässige Erweiterung dar.

59 Entgegen der Auffassung der Klägerin gehe Patentanspruch 8 auch nicht deshalb über die ursprüngliche Anmeldung hinaus, weil er nicht auf codierende Nucleinsäuremoleküle beschränkt sei. Nach den ursprünglichen Anmeldunterlagen sei für die erfindungsgemäÙe Lehre nicht nur die für die Aminosäuresequenz der Juxtamembran von FLT3 codierenden Nucleinsäuremoleküle von Bedeutung, sondern auch die wesentlich kürzeren Nucleinsäuremoleküle der SEQ ID NOs. 6 bis 15, die keine für die Juxtamembran codierenden Eigenschaften aufwiesen. Außerdem sehe Patentanspruch 15 der ursprünglichen Anmeldung vor, dass beim Verfahrensschritt b nicht nur Nucleinsäuresequenzen mit einer für eine Rezeptorproteinkinase codierenden Tandemverdopplungsmutation, sondern auch Teilsequenzen hiervon, die lediglich aus der codierenden Nucleinsäuresequenz stammen müssten, amplifiziert würden.

60 Auch Patentanspruch 12 weise keine unzulässige Erweiterung auf. Dem Gesamtinhalt der ursprünglichen Anmeldung sei zu entnehmen, dass blutbildende Stammzellen, die die patentgemäÙe Tandemverdopplungsmutation exprimierten, mit Zellen verglichen würden, die das normale FLT3-Gen exprimierten, was nur möglich sei, wenn mutierte Zellen mit den nicht mutierten Zellen einer gesunden - normalen - Testperson verglichen würden. Ebenso ergäben

sich die in Patentanspruch 16 (15 in der Nummerierung des Hauptantrags) genannten Verwendungszwecke - Durchmusterung auf einen Arzneistoff sowie zur Untersuchung und Behandlung einer Blutzellerkrankung - aus den ursprünglichen Anmeldunterlagen (Abs. 63 der Veröffentlichung der Anmeldung = Abs. 62 der Patentschrift [= Abs. 64 T2]).

61 bb) Diese Beurteilung hält den Angriffen der Berufung der Klägerin stand, die im Wesentlichen auf die nach den Ausführungen zur Auslegung des Patentanspruchs 1 unzutreffende Annahme gestützt sind, die geltenden Patentansprüche setzten keine aus der Aminosäuresequenz der Juxtamembran stammende Tandemverdopplungsmutation voraus. Soweit sie meint, die Ursprungsunterlagen offenbarten keine bloße "Längenmutation", beruht dies ebenfalls auf einem unzutreffenden Verständnis der geschützten Lehre und kann daher nicht die Annahme einer unzulässigen Erweiterung begründen.

62 Unerheblich ist auch der von der Klägerin wiederholt vorgebrachte Einwand, die Längenmutation sei kein zuverlässiger Hinweis auf eine Tandemverdopplungsmutation in der Aminosäuresequenz der Juxtamembran von FLT3. Abgesehen davon, dass diese Behauptung nicht ausreichend substantiiert wird, ist sie kein Argument gegen die Ursprungsoffenbarung der unter Schutz gestellten Lehre, sondern ein patentrechtlich irrelevanter Einwand gegen die Zuverlässigkeit des in Patentanspruch 9 angegebenen Verfahrens, bei dem die Längenmutation als (grundsätzlich ausreichender) Hinweis auf die Anwesenheit der Tandemverdopplungsmutation in dem Nucleinsäurefragment aus Schritt a des Verfahrens nach Patentanspruch 7 behandelt wird.

63 Aus den vom Patentgericht für Patentanspruch 8 angeführten Gründen ergibt sich eine unzulässige Erweiterung auch nicht daraus, dass Patentanspruch 2 kein FLT3-codierendes Molekül verlangt. Auf der Grundlage der oben

dargestellten Auslegung des Patentanspruchs 2 erweisen sich die Ausführungen des Patentgerichts als zutreffend. Entsprechendes gilt für Patentanspruch 15.

64 b) Ebenso zutreffend hat das Patentgericht die Lehre der Erfindung als ausführbar offenbart angesehen.

65 aa) Es hat hierzu ausgeführt:

66 Entgegen der Auffassung der Klägerin seien die Gegenstände der Patentansprüche 7 und 8 so deutlich und vollständig offenbart, dass der Fachmann sie ausführen könne. Die Streitpatentschrift enthalte nicht nur Angaben dazu, wie die im Nachweisverfahren nach den Patentansprüchen 7 und 8 eingesetzte Probe aus menschlicher Nucleinsäure isoliert werden könne, sondern auch wie das Nucleinsäurefragment mit einer Tandemverdopplungsmutation in der Juxtamembran des FLT3-Gens zu amplifizieren sei. Ferner würden in der Streitpatentschrift mit der Agarose-Gelelektrophorese oder der Hybridisierung dem Fachmann bereits bekannte Nachweistechiken beschrieben, für die er an sich keine weiteren Angaben benötigte, die aber gleichwohl auch noch im Beispiel 1 näher erläutert würden.

67 Das beanspruchte Verfahren sei auch nicht deshalb als unzureichend offenbart anzusehen, weil - wie die Klägerin meine - das Verfahren keinen Schritt enthalte, mit dem mutierte Proben vor dem eigentlichen Nachweis ermittelt werden könnten. Nach dem Wortlaut von Patentanspruch 7 sei es nicht zwingend, dass eine Tandemverdopplungsmutation in der Juxtamembran des FLT3-Gens gefunden werde. Das Verfahren nach den Patentansprüchen 7 und 8 schließe daher auch den negativen Nachweis mit ein.

68 bb) Insoweit beschränkt sich die Berufung auf das bereits erörterte Argument, die Feststellung einer Längenmutation sei zur (zuverlässigen) Feststellung einer Tandemverdopplungsmutation in der Juxtamembran des FLT3-Gens ungenügend, weshalb die Erfindung nicht in der vollen Breite der Schutzbeanspruchung offenbart sei. Damit vermag die Klägerin die zutreffenden Ausführungen des Patentgerichts nicht zu entkräften.

69 IV. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 PatG und § 97 Abs. 1, § 92 Abs. 1 ZPO.

Meier-Beck

Gröning

Bacher

Schuster

Kober-Dehm

Vorinstanz:

Bundespategericht, Entscheidung vom 09.07.2013 - 3 Ni 37/11 (EP) -