

Entscheidung der Technischen Beschwerdekammer 3.3.2 vom 20. Juni 1994
T 455/91 - 3.3.2
 (Übersetzung)

Zusammensetzung der Kammer:

Vorsitzender: U. M. Kinkeldey
 Mitglieder: L. Galligani
 E. M. C. Holtz
 I. A. Holliday
 R. L. J. Schulte

Patentinhaber/Beschwerdeführer:
Genentech, Inc.

Einsprechender/Beschwerdegegner:

- (01) Boehringer Mannheim GmbH
- (02) Chiron Corporation
- (03) Celltech Limited
- (04) ZymoGenetics, Inc.
- (05) Delta Biotechnology Limited
- (06) Takeda Chemical Industries, Ltd.
- (07) Novo Industri A/S
- (08) Gist-Brocades N. V.
- (09) Behringwerke Aktiengesellschaft
- (10) CIBA-GEIGY AG

Stichwort: Expression in Hefe/
GENENTECH

Artikel 54, 56, 123 EPÜ

Schlagwort: "erfindnerische Tätigkeit (verneint) - naheliegender Versuch mit guten Erfolgsaussichten" - "Hal-
tung des Fachmanns"

Leitsatz

Ein auf einem bestimmten Gebiet der Gentechnik (z. B. die Expression in Hefe) tätiger Fachmann würde ein Mittel, das sich auf einem benachbarten gentechnischen Gebiet (z. B. die bakterielle Technik) als brauchbar erwiesen hat, auch auf seinem eigenen Fachgebiet für geeignet halten, wenn eine solche Übertragung des technischen Wissens ohne weiteres und ohne offensichtliche Risiken möglich erscheint.

Sachverhalt und Anträge

I. Das europäische Patent Nr. 60 057 wurde am 6. Mai 1987 für zehn Vertragsstaaten mit 26 und für Österreich mit 25 Ansprüchen auf die europäische Patentanmeldung Nr. 82 300 949.3 erteilt. Es wurde die Priorität der früheren US-Anmeldung Nr. 237 913 (25. Februar 1981) in Anspruch genommen.

Decision of Technical Board of Appeal 3.3.2 dated 20 June 1994
T 455/91 - 3.3.2
 (Official text)

Composition of the board:

Chairwoman: U. M. Kinkeldey
 Members: L. Galligani
 E. M. C. Holtz
 I. A. Holliday
 R. L. J. Schulte

Patent proprietor/Appellant:
Genentech, Inc.

Opponent/Respondent:

- (01) Boehringer Mannheim GmbH
- (02) Chiron Corporation
- (03) Celltech Limited
- (04) ZymoGenetics, Inc.
- (05) Delta Biotechnology Limited
- (06) Takeda Chemical Industries, Ltd.
- (07) Novo Industri A/S
- (08) Gist-Brocades N.V.
- (09) Behringwerke Aktiengesellschaft
- (10) CIBA-GEIGY AG

Headword: Expression in yeast/
GENENTECH

Article: 54, 56, 123 EPC

Keyword: "Inventive step (no)-
obvious to try with reasonable expectation of success" - "Attitude of the skilled person"

Headnote

A skilled person working in one area of genetic engineering (eg expression in yeast) would regard a means found possible in a neighbouring area of genetic engineering (eg the bacterial art) as being usable in his own area, if this transfer of technical knowledge appears to be easy and to involve no obvious risks.

Summary of facts and submissions

I. European patent No. 60 057 was granted on 6 May 1987 for ten contracting states with 26 claims and for Austria with 25 claims in response to European application No. 82 300 949.3. The priority of the earlier US application No. 237 913 was claimed (25 February 1981).

Décision de la Chambre de recours technique 3.3.2, en date du 20 juin 1994
T 455/91 - 3.3.2
 (Traduction)

Composition de la Chambre :

Président : U. M. Kinkeldey
 Membres : L. Galligani
 E. M. C. Holtz
 I. A. Holliday
 R. L. J. Schulte

Titulaire du brevet/requérant:
Genentech, Inc.

Opposant/intimé :

- 1) Boehringer Mannheim GmbH
- 2) Chiron Corporation
- 3) Celltech Limited
- 4) ZymoGenetics, Inc.
- 5) Delta Biotechnology Limited
- 6) Takeda Chemical Industries, Ltd.
- 7) Novo Industri A/S
- 8) Gist-Brocades N.V.
- 9) Behringwerke Aktiengesellschaft
- 10) CIBA-GEIGY AG

Référence : Expression dans la
levure/GENENTECH

Articles : 54, 56, 123 CBE

Mot-clé: "Activité inventive (non)-
essai s'imposant à l'évidence et présentant des chances raisonnables de succès" - "Attitude de l'homme du métier"

Sommaire

Un homme du métier travaillant dans un certain domaine du génie génétique (par ex. l'expression dans la levure) jugerait possible d'utiliser dans ce domaine un moyen qui a pu être mis en oeuvre dans un autre domaine du génie génétique, voisin de celui-ci (par ex. les bactéries), si cette transposition de connaissances techniques paraît simple et ne présente semble-t-il pas de risques manifestes.

Exposé des faits et conclusions

I. La demande de brevet européen n° 82 300 949.3 a donné lieu, le 6 mai 1987, à la délivrance du brevet européen n° 60 057 sur la base de vingt-six revendications pour dix Etats contractants, et de vingt-cinq revendications pour l'Autriche. Il était revendiqué dans cette demande la priorité de la demande antérieure US n° 237 913, déposée le 25 février 1981.

II. Gegen das europäische Patent wurde im Zeitraum vom 2. bis 5. Februar 1988 von zehn Parteien (nachstehend als Beschwerdegegner I bis X bezeichnet) Einspruch eingelegt.

Der Antrag auf Widerruf des Patents wurde mit Artikel 100 a) bis c) EPÜ begründet. Im Verfahren vor der Einspruchsabteilung zogen die Einsprechenden zahlreiche Entgegenhaltungen [Entgegenhaltungen 1 bis 129] und Stellungnahmen an. Im folgenden sind die für diese Entscheidung besonders relevanten Entgegenhaltungen (unter Beibehaltung der in der Entscheidung der Einspruchsabteilung verwendeten Numerierung) aufgeführt:

- (5) EP-A-0 001 929;
- (10) Proc. Natl. Acad. Sci USA, Bd. 78, Nr. 4, April 1981, S.2199 bis 2203;
- (13A) Dissertation von J. L. Bennetzen, vorgelegt bei der Universität Washington, 1980;
- (24) Referat Nr. 112, S. 32, 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology, Louvain-La-Neuve, 8. bis 12. September 1980;
- (28) Cell, Bd. 16, 1979, S. 753 bis 761;
- (30) Cell, Bd. 20, 1980, S. 215 bis 222;
- (52) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 77, Nr. 1, Januar 1980, S. 541 bis 545;
- (61) J. Biol. Chem., Bd. 254, Nr. 19, 1979, S. 9839 bis 9845;
- (64) Gene, Bd. 10, 1980, S. 157 bis 166;
- (120) Science, Bd. 209, 19. September 1980, S. 1428 bis 1430;
- (122) Yeast Genetics and Molecular Biology 1980, Workshop Reports of the 10th International Conference, Louvain-La-Neuve, 8. bis 12. September 1980, S. 51 bis 54 (Beitrag von K. Struhl);
- (123) wie 122, S. 91 bis 93 (Beitrag von M. Guerineau);
- (124) wie 122, S. 95 bis 97 (Beitrag von H. Heslot und P. J. Strijkert).

Für die Zwecke dieser Entscheidung werden sämtliche Entgegenhaltungen, die in Zusammenhang stehen mit der mündlichen Offenbarung Dr. Guarentes auf der 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology vom 8. bis 12. September 1980 in Louvain-La-Neuve, als Dokument 24 bezeichnet. Hierzu gehören die Entgegenhaltung 24, deren spätere Veröffentlichung

II. Notices of opposition were filed against the European patent by ten parties (hereinafter referred to as respondents I to X) in the period 2 to 5 February 1988.

Revocation of the patent was requested on the grounds of Article 100(a) to (c) EPC. During the procedure before the opposition division the parties relied upon a large number of documents [documents (1) to (129)] and declarations. Among them the following are of particular relevance for the purpose of this decision (the numbering used in the decision by the opposition division is adhered to):

- (5) EP-A-0 001 929;
- (10) Proc. Natl. Acad. Sci USA, Vol. 78, No. 4, April 1981, pages 2199 to 2203;
- (13A) PhD Thesis of J. L. Bennetzen presented at the University of Washington, 1980;
- (24) Abstract No. 112, page 32, 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology, Louvain-La-Neuve, September 8 to 12, 1980;
- (28) Cell, Vol. 16, 1979, pages 753 to 761;
- (30) Cell, Vol. 20, 1980, pages 215 to 222;
- (52) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 77, No. 1, January 1980, pages 541 to 545;
- (61) J. Biol. Chem; Vol. 254, No. 19, 1979, pages 9839 to 9845;
- (64) Gene, Vol. 10, 1980, pages 157 to 166;
- (120) Science, Vol. 209, 19 September 1980, pages 1428 to 1430;
- (122) Yeast Genetics and Molecular Biology 1980, Workshop Reports of the 10th International Conference, Louvain-La-Neuve, September 8 to 12, 1980, pages 51 to 54 (contribution by K. Struhl);
- (123) idem as 122, pages 91 to 93 (contribution by M. Guerineau);
- (124) idem as 122, pages 95 to 97 (contribution by H. Heslot and P. J. Strijkert).

For the purpose of the present decision the totality of evidence in relation to the oral disclosure of Dr Guarente at the 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology, Louvain-La-Neuve, September 8 to 12, 1980 will be referred to as document (24). The said evidence includes document (24), the later publication (document 10), documents (122) to (124)

II. Dix parties (dénommées ci-après intimés I à X) ont fait opposition au brevet européen entre le 2 et le 5 février 1988.

Elles ont demandé la révocation du brevet pour les motifs visés à l'article 100a), b) et c) CBE. Au cours de la procédure devant la division d'opposition, elles se sont fondées sur un grand nombre de documents (documents 1 à 129) et de déclarations. Parmi ceux-ci, les documents particulièrement pertinents aux fins de la présente décision sont les suivants (la Chambre reprend ici la numérotation qui avait été utilisée dans la décision de la division d'opposition) :

- (5) EP-A-0 001 929 ;
- (10) Proc. Natl. Acad. Sci USA, Vol. 78, No. 4, avril 1981, pages 2199 à 2203 ;
- (13A) Thèse de doctorat présentée par J. L. Bennetzen à l'Université de Washington, 1980 ;
- (24) Résumé n° 112, page 32, 10^e Conférence internationale "Yeast Genetics and Molecular Biology", Louvain-La-Neuve, du 8 au 12 septembre 1980 ;
- (28) Cell, Vol. 16, 1979, pages 753 à 761 ;
- (30) Cell, Vol. 20, 1980, pages 215 à 222 ;
- (52) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 77, n° 1, janvier 1980, pages 541 à 545 ;
- (61) J. Biol. Chem; Vol. 254, n° 19, 1979, pages 9839 à 9845 ;
- (64) Gene, Vol. 10, 1980, pages 157 à 166 ;
- (120) Science, Vol. 209, 19 septembre 1980, pages 1428 à 1430 ;
- (122) Yeast Genetics and Molecular Biology 1980, Workshop Reports de la 10^e Conférence internationale, Louvain-La-Neuve, du 8 au 12 septembre 1980, pages 51 à 54 (exposé de M. K. Struhl) ;
- (123) cf. 122, pages 91 à 93 (exposé de M. Guerineau) ;
- (124) cf. 122, pages 95 à 97 (exposé de MM. H. Heslot et P. J. Strijkert).

Aux fins de la présente décision, l'ensemble des preuves concernant la divulgation orale faite par M. Guarente lors de la 10^e conférence "Yeast Genetics and Molecular Biology", qui s'est tenue du 8 au 12 septembre 1980 à Louvain-La-Neuve, seront appelées document (24). Ces preuves comprennent le document (24), la publication ultérieure (document (10)), les docu-

chung (Entgegenhaltung 10), die Entgegenhaltungen 122 und 124 und eine Reihe von Stellungnahmen und eidesstattlichen Versicherungen.

III. Die durch ein rechtskundiges Mitglied ergänzte Einspruchsabteilung verkündete am Ende der am 4. und 5. September 1990 abgehaltenen mündlichen Verhandlung ihre Entscheidung, das Patent aufgrund des Artikels 102 (1) EPÜ zu widerrufen, weil sowohl der Hauptantrag (Ansprüche 1 bis 31 für alle Staaten außer AT und Ansprüche 1 bis 30 für AT) als auch der Hilfsantrag (Ansprüche 1 bis 31 für alle Staaten außer AT und Ansprüche 1 bis 30 für AT) den Erfordernissen des EPÜ nicht entsprächen. Die begründete Entscheidung erging am 30. April 1991.

Die Einspruchsabteilung begründete ihre Entscheidung sinngemäß wie folgt:

a) Der Anspruch 9 beider Anträge erfülle die Erfordernisse des Artikels 123 (2) und (3) EPÜ deshalb nicht, weil das darin im Zusammenhang mit dem DNA-Insertionselement verwendete Wort "umfassend" auch dahingehend ausgelegt werden könnte, daß die DNA aus drei Komponenten, nämlich i) der exogenen DNA, ii) dem Translations-Startcodon und iii) zusätzlicher DNA (die sog. Version B), bestehe. Dieser Aspekt der Erfindung sei jedoch den ursprünglichen Anmeldeunterlagen nicht zu entnehmen.

b) Der Gegenstand sowohl des Haupt- als auch des Hilfsantrags mit Ausnahme der Ausführungsformen, die eine Transkriptions-Terminationssequenz eines Hefegens enthielten, beruhe im Hinblick auf die von Dr. Guarente auf der 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology vom 8. bis 12. September 1980 in Louvain-La-Neuve gemachte mündliche Offenbarung (24') und in Anbetracht des allgemeinen Fachwissens nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Art. 56 EPÜ). Der einzige Unterschied zwischen den beanspruchten und den von Dr. Guarente offenbarten DNA-Vektoren bestehe darin, daß das Startsignal (ATG) nun Bestandteil des exogenen DNA-Insertionselements sei. Für den Fachmann sei es jedoch nicht schwierig, einen solchen alternativen rekombinanten Hefevektor herzustellen, weil

and a number of declarations and affidavits.

III. The opposition division, which included also a legally-qualified examiner, announced at the end of oral proceedings held on 4 to 5 September 1990 the decision to revoke the patent pursuant to Article 102(1) EPC because both the main request (claims 1 to 31 for all states except AT and claims 1 to 30 for AT) and the subsidiary request (claims 1 to 31 for all states except AT and claims 1 to 30 for AT) did not meet the requirements of the EPC. The reasoned decision was despatched on 30 April 1991.

The opposition division based its decision substantially on the following arguments:

(a) Claim 9 of both requests did not meet the requirements of Article 123(2) and (3) EPC because the use therein of the expression "comprising" in respect of the DNA insert could be interpreted also in the sense of said DNA consisting of three components, namely i) the exogenous DNA, ii) the translation start codon and iii) additional DNA (so-called version B). This aspect of the invention, however, could not be derived from the original application documents.

(b) The subject-matter of both the main and auxiliary requests, with the only exception of the embodiments including a transcription termination sequence from a yeast gene, did not involve an inventive step (Article 56 EPC) having regard to the oral disclosure by Dr Guarente at the 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology held in Louvain-La-Neuve on 8 to 12 September 1980 (24') and to the common general knowledge. In fact, the sole difference between the claimed DNA vectors and those of Guarente lay in the fact that the start signal (ATG) was now part of the exogenous DNA insert. However, the skilled person had no difficulties in preparing such an alternative recombinant yeast vector because:

ments (122) à (124), ainsi qu'un certain nombre de déclarations, dont des déclarations sous serment.

III. A l'issue de la procédure orale qui a eu lieu les 4 et 5 septembre 1990, la division d'opposition, qui comprenait également un examinateur juriste, a pris la décision de révoquer le brevet conformément à l'article 102(1) CBE, au motif que les deux jeux de revendications selon la requête principale (revendications 1 à 31 pour tous les Etats contractants à l'exception de AT, et revendications 1 à 30 pour AT) ainsi que les deux jeux de revendications selon la requête subsidiaire (revendications 1 à 31 pour tous les Etats contractants à l'exception de AT, et revendications 1 à 30 pour AT) ne satisfaisaient pas aux exigences de la CBE. La décision assortie d'un exposé des motifs a été notifiée le 30 avril 1991.

La division d'opposition a fondé essentiellement sa décision sur les arguments suivants :

a) Dans les deux requêtes, la revendication 9 ne satisfaisait pas aux exigences de l'article 123(2) et (3) CBE, parce que le terme "comprenant" qualifiant l'insert d'ADN pouvait également être interprété comme signifiant que ledit ADN se composait de trois éléments, à savoir i) l'ADN exogène, ii) le codon d'initiation de la traduction et iii) de l'ADN supplémentaire (appelé version B). Or, cet aspect de l'invention ne découlait pas des pièces initiales de la demande.

b) Exception faite des modes de réalisation comprenant une séquence de terminaison de la transcription d'un gène de levure, l'objet des requêtes principale et subsidiaire n'impliquait pas d'activité inventive (article 56 CBE) par rapport aux connaissances générales de l'homme du métier et à la divulgation orale faite par M. Guarente lors de la 10^e Conférence internationale "Yeast Genetics and Molecular Biology" (24'), qui s'est tenue du 8 au 12 septembre 1980 à Louvain-La-Neuve. En fait, la seule différence existant entre les vecteurs d'ADN revendiqués et ceux de M. Guarente tenait à ce que le signal d'initiation (ATG) faisait maintenant partie de l'insert d'ADN exogène. Il n'était toutefois pas difficile pour l'homme du métier de préparer un autre vecteur recombinant de la levure de ce type car :

- Strukturgene bekannt seien, die für ein gewünschtes Polypeptid codierten und denen ein ATG-Startsignal vorangestellt sei (s. Entgegenhaltung 5);

- die enzymatischen Werkzeuge zum Spleißen, Zurechtschneiden und Wiederzusammenfügen von DNA-Fragmenten ebenfalls allgemein bekannt seien;

- auch die Expression eines normalerweise für Hefe exogenen Polypeptids in Hefe bekannt sei [s. z. B. Entgegenhaltung 241].

IV. Der Beschwerdeführer (Patentinhaber) legte gegen die Entscheidung der Einspruchsabteilung Beschwerde ein und reichte seine Beschwerdebeurteilung zusammen mit der Erklärung Herrn Kim Emmons' sowie weiteren, als Anlagen 1 bis 8 bezeichneten Schriftstücken ein. Mit Schreiben vom 17. Dezember 1993 wurden zwei weitere Erklärungen von Herrn Dr. J. Corden und Herrn Dr. R. Zitomer vorgelegt. Ein an die Kammer gerichtetes Schreiben von Herrn Professor Benjamin Hall und weitere Stellungnahmen von Herrn Professor Michael Smith wurden vom Beschwerdeführer mit Schreiben vom 2. bzw. 4. März 1994 eingereicht.

V. Acht Beschwerdegegner (Einsprechende) nahmen zur Beschwerde Stellung.

Gleichzeitig reichten die Beschwerdegegner IV/VII und X jeweils zwei weitere, mit OP Anl. 1 & 2 bzw. OX 1 & 2 bezeichnete Schriftstücke ein.

Mit Schreiben vom 27. Januar, 15. Februar und 8. März 1994 legte der Beschwerdegegner II drei eidesstattliche Versicherungen von Herrn Professor K. Struhl vor.

VI. Am 17. Januar 1994 informierte die Kammer in einer Mitteilung nach Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern die Parteien über ihre vorläufige Auffassung in dieser Sache.

VII. Die mündliche Verhandlung begann am 15. und 16. März 1994.

In der Verhandlung wurden ein neuer Hauptantrag (Ansprüche 1 bis 30) und vier neue Hilfsanträge gestellt.

- structural genes encoding a desired polypeptide and preceded by an ATG start signal were known in the art (see document 5);

- the enzymatic tools for annealing, splicing, tailoring DNA fragments were also generally known;

- the expression in yeast of a polypeptide ordinarily exogenous to yeast was also known [see, for example, (24)].

IV. The appellant (patentee) lodged an appeal against the decision of the opposition division, and submitted its statement of grounds together with the declaration of Mr Kim Emmons and further documents designated App. 1 to 8. Two further declarations by Dr J. Corden and Dr R. Zitomer were produced with a letter dated 17 December 1993. A letter to the board by Professor Benjamin Hall and further comments by Professor Michael Smith were filed by the appellant with letters dated 2 March 1994 and 4 March 1994, respectively.

V. Eight respondents (opponents) submitted a response to the appeal.

With their responses respondents IV/VII and X each filed two additional documents designated, respectively, OP App. 1 & 2 and OX 1 & 2.

With a letter dated 27 January 1994, respondent II filed an affidavit of Professor K. Struhl. Two further affidavits of Professor K. Struhl were filed by respondent II with letters dated 15 February and 8 March 1994 respectively.

VI. On 17 January 1994 the board issued a communication pursuant to Article 11(2) of the Rules of Procedure of the Boards of Appeal with preliminary observations and comments on the case.

VII. The first two days of oral proceedings took place on 15 and 16 March 1994.

During oral proceedings a new main request (claims 1 to 30) and four new auxiliary requests were filed.

- les gènes de structure codant un polypeptide souhaité et précédés d'un signal d'initiation ATG étaient compris dans l'état de la technique (cf. document 5);

- les outils enzymatiques destinés à circulariser, épisser et ajuster les fragments d'ADN étaient eux aussi bien connus;

- l'expression dans la levure d'un polypeptide ordinairement exogène à la levure était également connue (cf. par exemple le document (24)).

IV. Le requérant (titulaire du brevet) a formé un recours contre la décision de la division d'opposition et produit, avec son mémoire exposant les motifs du recours, une déclaration de M. Kim Emmons, ainsi que d'autres documents (dénommés App. 1 à 8). Deux autres déclarations, émanant de MM. J. Corden et R. Zitomer, ont été produites par lettre en date du 17 décembre 1993. Par courrier en date du 2 et du 4 mars 1994, le requérant a produit une lettre adressée à la Chambre par le professeur Benjamin Hall, ainsi que d'autres observations du professeur Michael Smith.

V. Huit intimés (opposants) ont répondu au recours.

Les intimés IV/VII et X ont chacun accompagné leur réponse de deux documents supplémentaires, dénommés respectivement OP App. 1 & 2 et OX 1 & 2.

Par lettre du 27 janvier 1994, l'intimé II a produit une déclaration sous serment du professeur K. Struhl. Il a déposé deux nouvelles déclarations sous serment de ce professeur, par lettres datées l'une du 15 février et l'autre du 8 mars 1994.

VI. Le 17 janvier 1994, la Chambre a établi une notification en vertu de l'article 11(2) du règlement de procédure des chambres de recours, dans laquelle elle a fait des observations et des commentaires préliminaires sur l'affaire.

VII. La procédure orale s'est d'abord tenue pendant deux jours, les 15 et 16 mars 1994.

Au cours de ces deux premières journées de la procédure orale, le requérant a présenté une nouvelle requête principale (revendications 1 à 30) et quatre nouvelles requêtes subsidiaires.

Anspruch 1 des Hauptantrags lautete wie folgt:

"Für die Expression exogener Gene in Hefe geeigneter DNA-Vektor, umfassend eine in Hefe replizierbare Sequenz, eine das 5'-Ende flankierende Sequenz eines Hefestrukturgens einschließlich seines Promotors, eine in Transkriptionsrichtung stromabwärts von der das 5'-Ende flankierenden Sequenz geschaffene Stelle zum Einfügen eines Strukturgens, das für ein biokompetentes Polypeptid codiert, das normalerweise für Hefe exogen ist, so daß es unter der Steuerung des Promotors transkribiert und von einem zum DNA-Insertionselement gehörenden Startsignal translatiert werden kann, sowie eine Sequenz, die eine phänotypische Selektion von transformierten Hefen ermöglicht"

Anspruch 9 des Hauptantrags hatte folgenden Wortlaut:

"Für die Expression exogener Gene in einem geeigneten Hefestamm geeigneter rekombinanter DNA-Vektor, umfassend eine Sequenz, die eine phänotypische Selektion von transformierten Hefen ermöglicht, eine in Hefe replizierbare Sequenz, eine das 5'-Ende flankierende Sequenz eines Hefestrukturgens einschließlich seines Promotors, die auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält, und eine DNA, die in eine Stelle stromabwärts von der das 5'-Ende flankierenden Sequenz eingefügt ist, so daß sie unter der Steuerung des Promotors transkribierbar ist, wobei das DNA-Insertionselement eine Sequenz, die für ein normalerweise für Hefe exogenes biokompetentes Polypeptid codiert, sowie ein Translations-Startcodon enthält, von dem die transkribierte, codierende Sequenz im transformierten Hefewirt translatiert werden kann"

Anspruch 28 des Hauptantrags lautete wie folgt:

"Verfahren zur Herstellung eines gewünschten heterologen biokompetenten Polypeptids in Hefe durch Kultivieren eines Hefestammes, der mit einem in diesem Stamm replizierbaren rekombinanten DNA-Expressionsvektor transformiert worden ist, dadurch gekennzeichnet, daß der Vektor eine für das Polypeptid codierende exogene DNA-Sequenz enthält, die in Transkriptionsrichtung stromabwärts von einer das 5'-Ende flankierenden Sequenz eines Hefestrukturgens mit einem in diesem Hefestamm funktionellen Promotor

Claim 1 of the main request was as follows:

"A DNA vector suitable for use in expressing exogenous genes in yeast, comprising a sequence which is replicable in yeast, a 5' flanking sequence of a yeast structural gene including its promoter, a site created downstream of said 5' flanking sequence in the direction of transcription for insertion of a structural gene coding for a biocompetent polypeptide ordinarily exogenous to yeast so as to be transcribable under the control of said promoter and translatable from a start signal carried by the DNA insert, and a sequence allowing phenotypic selection of yeast transformants."

Claim 9 of the main request was as follows:

"A recombinant DNA vector for use in expressing an exogenous gene in a suitable yeast strain, comprising a sequence allowing phenotypic selection of yeast transformants, a sequence which is replicable in yeast, a 5' flanking sequence of a yeast structural gene including its promoter which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene, and DNA inserted at a site downstream of said 5' flanking sequence so as to be transcribable under the control of said promoter, said DNA insert comprising a sequence encoding a biocompetent polypeptide ordinarily exogenous to yeast and a translational start codon from which said transcribed coding sequence can be translated in the transformed yeast host."

Claim 28 of the main request was as follows:

"A method of producing a desired heterologous biocompetent polypeptide in yeast by culturing a yeast strain transformed with a recombinant DNA expression vector replicable in said yeast strain, characterised in that the vector contains an inserted exogenous DNA sequence coding for the polypeptide transcriptionally downstream of a 5' flanking sequence of a yeast structural gene containing a promoter which is functional in said yeast strain, which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated

La revendication 1 de la requête principale s'énonçait comme suit :

"Vecteur d'ADN approprié pour une utilisation dans l'expression de gènes exogènes dans une levure, comprenant une séquence qui est répliquable dans la levure, une séquence flanquant 5' d'un gène de structure de la levure comprenant son promoteur, un site créé en aval de ladite séquence flanquant 5' dans la direction de transcription pour l'insertion d'un gène de structure codant pour un polypeptide biocompétent ordinairement exogène à la levure afin de pouvoir être transcrit sous le contrôle dudit promoteur et traduit à partir d'un signal de départ porté par l'insert d'ADN, et une séquence permettant la sélection phénotypique des transformants de la levure".

La revendication 9 de la requête principale s'énonçait comme suit:

"Vecteur d'ADN recombinant à utiliser pour exprimer un gène exogène dans une souche appropriée de levure, comprenant une séquence permettant la sélection phénotypique des transformants de la levure, une séquence qui est répliquable dans la levure, une séquence flanquant 5' d'un gène de structure de la levure comprenant son promoteur, ladite séquence flanquante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène, et l'ADN inséré à un site en aval de ladite séquence flanquant 5', afin de pouvoir être transcrit sous le contrôle dudit promoteur, ledit insert d'ADN comprenant une séquence codant un polypeptide biocompétent ordinairement exogène à la levure et un codon d'initiation de la traduction à partir duquel ladite séquence codante transcrite peut être traduite dans la levure hôte transformée".

La revendication 28 de la requête principale s'énonçait comme suit:

"Méthode de production dans une levure d'un polypeptide biocompétent hétérologue souhaité par mise en culture d'une souche de levure transformée par un vecteur d'expression d'ADN recombinant répliquable dans ladite souche de levure, caractérisée en ce que le vecteur contient une séquence insérée d'ADN exogène codant pour le polypeptide par transcription en aval d'une séquence flanquant 5' d'un gène de structure de levure contenant un promoteur qui est fonctionnel dans ladite souche de levure, ladite séquence flan-

eingefügt ist, wobei die flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält, und daß ein anderes als das für das Hefestrukturgen endogene Translations-Initiationssignal vorgesehen ist, das stromabwärts vom Promotor und im Leseraster mit der exogenen, codierenden Sequenz liegt, so daß die exogene Sequenz ab dem Promotor und dem Translations-Initiationssignal transkribiert wird"

Die Ansprüche 2 bis 8 bezogen sich auf besondere Ausführungsformen des Vektors nach Anspruch 1, die Ansprüche 10 bis 19 auf besondere Ausführungsformen des rekombinanten Vektors nach Anspruch 9, die Ansprüche 20 bis 25 auf mit den rekombinanten Vektoren transformierte Hefestämme und die Ansprüche 26 und 27 auf Verfahren zu deren Herstellung. Die Ansprüche 29 und 30 waren auf besondere Ausführungsformen des Verfahrens nach Anspruch 28 gerichtet.

VIII. Am Ende der mündlichen Verhandlung am 16. März 1994 verkündete die Kammer die Zurückweisung des Hauptantrags und vertagte die Verhandlung über die vorliegenden Hilfsanträge auf einen späteren Zeitpunkt.

IX. Mit Schreiben vom 29. April 1994 bekundete der Beschwerdeführer seine Absicht, 16 weitere Hilfsanträge einzureichen, um die noch offenen Beanstandungen auszuräumen und das Beschwerdeverfahren auf schriftlichem Wege zu einem raschen Abschluß zu bringen.

In einer Mitteilung nach Artikel 11 (2) der Verfahrensordnung der Beschwerdekammern wies die Kammer den Beschwerdeführer darauf hin, daß sie die neuen Anträge nicht zum Verfahren zulasse, und überließ es dem Beschwerdeführer, ob er das Merkmal "wobei die flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält" in die bereits vorliegenden Hilfsanträge aufnehmen wolle.

Mit Schreiben vom 13. Juni 1994 reichte der Beschwerdeführer die geänderten Hilfsanträge I bis III sowie eine neue Entgegnung, nämlich die Ausgabe der Zeitschrift Nature vom März 1981, S. 77, und einen Auszug aus einer Zeugenaussage ein, die Herr Dr. Kingsman in

leader sequence of said gene, and a translation initiation signal other than that endogenous to said yeast structural gene downstream of said promoter and in reading frame with the exogenous coding sequence, so that the exogenous sequence is transcribed from said promoter from said translation initiation signal."

Claims 2 to 8 related to specific embodiments of the vector according to claim 1. Claims 10 to 19 related to specific embodiments of the recombinant vector according to claim 9. Claims 20 to 25 and claims 26 to 27 related to transformed yeast strains transformed with the said recombinant vectors and to methods of forming them, respectively. Claims 29 to 30 related to specific embodiments of the method according to claims 28.

VIII. At the end of oral proceedings on 16 March 1994, the board announced that the main request was rejected and adjourned the oral proceedings concerning the auxiliary requests on file until a later date.

IX. By a letter dated 29 April 1994, the appellant proposed to file sixteen auxiliary claim requests as an attempt to meet the outstanding objections and to arrive at a simple conclusion of the appeal in writing.

In a communication pursuant to Article 11(2) of the Rules of Procedure of the Boards of Appeal the board informed the appellant that it did not give its consent to the introduction into the proceedings of the new requests and left to the appellant's discretion to take into consideration the introduction of the feature "which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene" into the auxiliary claims on file.

By letter dated 13 June 1994, the appellant filed amended auxiliary requests I to III together with a new citation, namely Nature, March 1981, page 77, and the extract from Dr Kingsman's evidence in the High Court of Justice, Chancery Division Patent Court, Biogen vs Medeva. The

quante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène, et un signal d'initiation de la traduction autre que celui qui est endogène audit gène de structure de la levure en aval dudit promoteur et en phase de lecture avec la séquence codante exogène, de manière que la séquence exogène soit transcrite à partir dudit promoteur depuis ledit signal d'initiation de la traduction".

Les revendications 2 à 8 portaient sur des modes de réalisation spécifiques du vecteur selon la revendication 1. Les revendications 10 à 19 portaient sur des modes de réalisation spécifiques du vecteur recombinant selon la revendication 9. Les revendications 20 à 25 et 26 à 27 concernaient respectivement des souches de levure transformées au moyen desdits vecteurs recombinants et leurs méthodes de formation. Les revendications 29 et 30 portaient sur des modes de réalisation spécifiques de la méthode selon la revendication 28.

VIII. A l'issue de la procédure orale, le 16 mars 1994, la Chambre a décidé de rejeter la requête principale et a reporté à une date ultérieure la procédure orale qui devait être consacrée à l'examen des requêtes subsidiaires figurant au dossier.

IX. Par lettre en date du 29 avril 1994, le requérant a proposé de déposer seize requêtes subsidiaires, afin d'essayer de répondre aux objections qui subsistaient, de manière que le recours puisse se conclure aisément par voie de procédure écrite.

Dans une notification établie en vertu de l'article 11(2) du règlement de procédure des chambres de recours, la Chambre a informé le requérant qu'elle n'acceptait pas d'examiner les nouvelles requêtes et lui a fait savoir qu'il pouvait, s'il le voulait, introduire dans les revendications correspondant aux requêtes subsidiaires figurant au dossier la caractéristique "ladite séquence flankante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène".

Par lettre datée du 13 juin 1994, le requérant a présenté les requêtes subsidiaires modifiées I, II et III, accompagnées d'un nouveau document, à savoir la revue Nature de mars 1981, page 77, et d'un extrait des preuves produites par M. Kingsman devant la Haute Cour de Justi-

der Sache Biogen ./ Medeva vor dem Patentgericht des High Court of Justice gemacht hatte. Der vierte Hilfsantrag wurde zurückgenommen.

X. Die mündliche Verhandlung wurde am 20. Juni 1994 fortgesetzt.

Die Kammer stimmte einer Zulassung der mit Schreiben vom 13. Juni 1994 eingereichten Hilfsanträge I bis III zum Verfahren nicht zu. Sie ließ jedoch die Aufnahme des Merkmals "wobei die flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält" in die bereits vorliegenden Hilfsanträge I bis III zu. Die Hilfsanträge I bis III wurden mit dieser Änderung als Grundlage für die Überprüfung der Beschwerde in der mündlichen Verhandlung verteilt.

Der Hilfsantrag I (Ansprüche 1 - 30) entspricht im wesentlichen dem Hauptantrag. Der einzige Unterschied besteht darin, daß alle Ansprüche als Verfahrensansprüche formuliert sind. Außerdem enthält der Anspruch 1 das Merkmal "wobei die flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält", die in Anspruch 1 des Hauptantrags fehlt.

Der Anspruch 1 der beiden Hilfsanträge II (Ansprüche 1 - 41) und III (Ansprüche 1-40) ist identisch und lautet wie folgt:

"Für die Expression exogener Gene in Hefe geeigneter DNA-Vektor, umfassend eine in Hefe replizierbare Sequenz, eine das 5'-Ende flankierende Sequenz eines Hefestrukturgens einschließlich seines Promotors, wobei die flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält, eine in Transkriptionsrichtung stromabwärts von der das 5'-Ende flankierenden Sequenz geschaffene Stelle zum Einfügen eines Strukturgens, das für ein normalerweise für Hefe exogenes biokompetentes Polypeptid codiert, so daß es unter der Steuerung des Promotors transkribiert und von einem zum DNA-Insertionselement gehörenden Startsignal translatiert werden kann, eine Sequenz, die eine phänotypische Selektion von transformierten Hefen ermöglicht, und eine Transkriptions-Terminationssequenz, die von einer flankierenden Sequenz eines Hefegens stromabwärts von der Insertionsstelle bereitgestellt wird"

fourth auxiliary request was withdrawn.

X. Oral proceedings were continued on 20 June 1994.

The board did not give its consent to the introduction into the proceedings of auxiliary requests I to III filed with letter dated 13 June 1994. The board accepted the introduction of the feature "which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene" into auxiliary requests I to III previously on file. Auxiliary requests I to III incorporating the said amendment were distributed at the oral proceedings as the basis of the appeal review.

Auxiliary request I (claims 1 to 30) corresponds essentially to the main request with the difference that all claims are formulated as method claims. Moreover, claim 1 therein contains the feature "which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene" which is absent in claim 1 of the main request.

Claim 1 is identical in auxiliary requests II (claims 1 to 41) and III (claims 1 to 40) and reads as follows:

"A DNA vector suitable for use in expressing exogenous genes in yeast, comprising a sequence which is replicable in yeast, a 5' flanking sequence of a yeast structural gene including its promoter which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene, a site created downstream of said 5' flanking sequence in the direction of transcription for insertion of a structural gene coding for a biocompetent polypeptide ordinarily exogenous to yeast so as to be transcribable under the control of said promoter and translatable from a start signal carried by the DNA insert, a sequence allowing phenotypic selection of yeast transformants, and a transcription termination sequence provided by a flanking sequence of a yeast gene downstream of said insertion site".

ce, division de la Chancellerie compétente en matière de brevets, dans l'affaire Biogen c/Medeva. La quatrième requête subsidiaire a été retirée.

X. La procédure orale a été reprise le 20 juin 1994.

La Chambre n'a pas accepté d'examiner les requêtes subsidiaires I, II et III déposées par lettre du 13 juin 1994. En revanche, elle a accepté que le requérant introduise dans les revendications correspondant aux requêtes subsidiaires I, II et III qui figuraient déjà au dossier la caractéristique "ladite séquence flanquante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène". Le texte modifié des requêtes subsidiaires I, II et III, sur la base duquel devait être examiné le recours a été distribué lors de la procédure orale.

La requête subsidiaire I (revendications 1 à 30) correspond pour l'essentiel à la requête principale, à ceci près que toutes les revendications sont formulées comme des revendications de méthode. En outre, la revendication 1 selon cette requête subsidiaire comporte la caractéristique "ladite séquence flanquante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène", qui ne figure pas dans la revendication 1 selon la requête principale.

La revendication 1, qui est identique dans les requêtes subsidiaires II (revendications 1 à 41) et III (revendications 1 à 40), s'énonce comme suit:

"Vecteur d'ADN approprié pour une utilisation dans l'expression de gènes exogènes dans une levure, comprenant une séquence qui est répliquable dans la levure, une séquence flanquant 5' d'un gène de structure de la levure comprenant son promoteur, ladite séquence flanquante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène, un site créé en aval de ladite séquence flanquant 5' dans la direction de transcription pour l'insertion d'un gène de structure codant pour un polypeptide biocompétent ordinairement exogène à la levure afin de pouvoir être transcrit sous le contrôle dudit promoteur et traduit à partir d'un signal de départ porté par l'insert d'ADN, une séquence permettant la sélection phénotypique des transformants de la levure, et une séquence de terminaison de la transcription fournie par une séquence flanquante d'un gène de la levure en aval dudit site

Anspruch 11 des Hilfsantrags II lautet wie folgt:

"Für die Expression eines exogenen Strukturgens in einem geeigneten Hefestamm geeigneter rekombinanter DNA-Vektor, umfassend eine Sequenz, die eine phänotypische Selektion von transformierten Hefen ermöglicht, eine in Hefe replizierbare Sequenz, eine das 5'-Ende flankierende Sequenz eines Hefestrukturgens einschließlich seines Promotors, wobei die flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält, eine an einer Insertionsstelle stromabwärts von der das 5'-Ende flankierende Sequenz eingefügte DNA, so daß sie unter der Steuerung des Promotors transkribiert werden kann, wobei dieses DNA-Insertionselement eine Sequenz, die für ein normalerweise für Hefe exogenes biokompetentes Polypeptid codiert, und ein Translations-Startcodon enthält, ab dem die transkribierte Codiersequenz im transformierten Hefewirt translatiert werden kann, sowie eine Transkriptions-Terminationssequenz für die DNA stromabwärts von der Insertionsstelle"

Anspruch 11 des Hilfsantrags III unterscheidet sich von Anspruch 11 des Hilfsantrags II dadurch, daß die Transkriptions-Terminationssequenz durch den Zusatz "von einer flankierenden Sequenz eines Hefegens ... bereitgestellt" näher spezifiziert wird.

Der Einfachheit halber werden hier die übrigen Ansprüche dieser Hilfsanträge nicht erwähnt (bezüglich der näheren Einzelheiten wird auf die Akte verwiesen).

XI. Der Beschwerdeführer machte geltend, daß man die erfinderische Tätigkeit des beanspruchten Gegenstands nur dann richtig einschätzen könne, wenn man den bei der Einreichung der Patentanmeldung gegebenen Stand der Technik gebührend berücksichtige; dieser habe sich wie folgt dargestellt:

a) Zwar seien bereits einige exogene Gene in Hefe exprimiert worden [s. Entgegenhaltung 6, 8, 74], doch habe daraus noch nicht endgültig gefolgert werden können, weshalb es zur Expression gekommen sei. Daß die Hefe den fremden Promotor zufällig erkannt habe, sei nur eine von vielen möglichen Erklärungen gewesen. Transkriptionelles Lesen von einem entfernten Promotor aus

Claim 11 in auxiliary request II reads as follows:

"A recombinant DNA vector for use in expressing an exogenous structural gene in a suitable yeast strain, comprising a sequence allowing phenotypic selection of yeast transformants, a sequence which is replicable in yeast, a 5' flanking sequence of a yeast structural gene including its promoter which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene, and DNA inserted at a site downstream of said 5' flanking sequence so as to be transcribable under the control of said promoter, said DNA insert comprising a sequence encoding a biocompetent polypeptide ordinarily exogenous to yeast and a translational start codon from which said transcribed coding sequence can be translated in the transformed yeast host, and a transcription termination sequence for said DNA downstream of said insertion site."

Claim 11 of auxiliary request III differs from claim 11 of auxiliary request II in that the transcription termination sequence is further specified as being "provided by a flanking sequence of a yeast gene".

For simplicity's sake no reference is made here to the remaining claims of the said auxiliary requests (for further details, reference is made to the file).

XI. The appellant argued that for a proper evaluation of the inventive merit of the claimed subject-matter due account had to be taken of the state of the art prior to the present patent which was as follows:

(a) Although some exogenous genes had been expressed in yeast [see documents (6), (8), (74)], it was not possible to draw a definite conclusion on why expression had been achieved. Fortuitous recognition of the foreign promoter by yeast was just one of many possible explanations. Transcriptional readthrough from a distant promoter or fortuitous recognition of another non-promoter

d'insertion".

La revendication 11 selon la requête subsidiaire II s'énonce comme suit:

"Vecteur d'ADN recombinant à utiliser pour exprimer un gène de structure exogène dans une souche appropriée de levure, comprenant une séquence permettant la sélection phénotypique des transformants de la levure, une séquence qui est répliquable dans la levure, une séquence flanquant 5' d'un gène de structure de la levure comprenant son promoteur, ladite séquence flanquante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène, et l'ADN inséré à un site en aval de ladite séquence flanquant 5', afin de pouvoir être transcrit sous le contrôle dudit promoteur, ledit insert d'ADN comprenant une séquence codant un polypeptide biocompétent ordinairement exogène à la levure, un codon d'initiation de la traduction à partir duquel ladite séquence codante transcrite peut être traduite dans la levure hôte transformée et une séquence de terminaison de la transcription pour ledit ADN en aval dudit site d'insertion".

La revendication 11 selon la requête subsidiaire III diffère de la revendication 11 selon la requête subsidiaire II en ce qu'il est en outre spécifié que la séquence de terminaison de la transcription est "fournie par une séquence flanquante d'un gène de levure".

Dans un souci de simplification, la Chambre n'examinera pas ici les autres revendications figurant dans ces requêtes subsidiaires (pour plus de précisions à ce sujet, prière de se reporter au dossier).

XI. Le requérant a allégué que pour apprécier correctement l'activité inventive impliquée par l'objet revendiqué, il fallait tenir compte de l'état de la technique avant le présent brevet, dont l'enseignement était le suivant :

a) Bien que certains gènes exogènes aient été exprimés dans la levure (cf. documents (6), (8) et (74)), il n'était pas possible de savoir avec certitude pour quelles raisons l'expression avait été réalisée. La reconnaissance fortuite du promoteur étranger par la levure n'était qu'une explication possible parmi beaucoup d'autres. La translecture transcriptionnelle à par-

oder das zufällige Erkennen einer anderen Nichtpromotorsequenz hätten sich als weitere Erklärungsmöglichkeiten angeboten.

b) Es habe klar auf der Hand gelegen, daß sich die bakterielle Expression in vielen wesentlichen Punkten sowohl transkriptioneller als auch translationeller Art entscheidend von der eukaryontischen Expression unterscheidet. Im Bereich der Eukaryonten sei über Hefe sehr viel weniger bekannt gewesen als über Säugetierzellen. Es habe keine direkte Verbindung zwischen Bakterien und Hefen gegeben. Insbesondere seien im Stand der Technik bei den Promotoren und ihren Funktionsmechanismen deutliche Unterschiede zwischen bakteriellen und eukaryontischen Organismen festzustellen gewesen.

c) Obwohl für die das 5'- und die das 3'-Ende flankierende Sequenz von Hefegenen einige Daten vorgelegen hätten [s. Entgegenhaltungen 28, 13A], seien die Grenzen dieser Bereiche nicht bekannt gewesen. Unklarheit habe auch über die genaue Lage der Promotorregionen von Hefegenen und insbesondere ihrer 3'-Grenzen sowie darüber bestanden, ob es stromaufwärts vom Startcodon Leaderregionen gebe und ob diese die Initiierung der Translation beeinflüßten [s. z. B. die Entgegenhaltungen 28 und 52].

d) Die sog. Regel des ersten AUG (s. Herrn Dr. Zitomers Erklärung) sei ein Arbeitsmodell gewesen, das die Auswahl der Startstelle während der Translation erklären sollte, sich aber nicht mit den Promotorwirkungen während der Transkription befaßt habe. Die Beobachtung, daß die Translation von mRNA am ersten verfügbaren AUG beginne, bedeute nicht, daß das erste AUG alles sei, was für die Expression benötigt werde. In dem vorgeschlagenen Modell würden die Vorgänge nicht berücksichtigt, die zwischen der Initiierung der Transkription und derjenigen der Translation stattfänden.

e) In der Entgegenhaltung 30 seien Versuche beschrieben, bei denen mittels massiver, auf dem Zufallsprinzip beruhender Mutationsexperimente in einem mutierten Hefegen, dem das natürliche Startcodon fehle, ATG-Codons in der Region -3 bis 9 erzeugt würden und die Proteinexpression gemessen werde. Es würden jedoch keine DNA-Sequenzdaten angegeben, aus denen hervorgehe, wie die Mutation aussehe und wo sie

sequence were other possibilities.

(b) It was abundantly clear that bacterial expression differed in many important ways from eukaryotic expression, both at transcriptional and translational levels. Among eukaryotes much less was known about yeast than about mammalian cells. There was no straightforward connection between bacteria and yeasts. In particular, in respect of the promoters and their mechanism of operation, striking differences were observed in the state of the art between bacterial and eukaryotic organisms.

(c) Although some sequence data were available with respect to the 5' and 3' flanking sequences of yeast genes [see (28), (13A)], the boundaries of these regions were not known. There was unclarity about the exact location of the promoter regions of yeast genes, in particular of their 3' boundaries, and about the possible presence of leader regions upstream of the start codon and their possible influence on translation initiation [see, for example, documents (28) and (52)].

(d) The so-called first AUG rule (see declaration by Dr Zitomer) was a working model proposed to account for the selection of the start site during translation which, however, was not concerned with promoter effects during transcription. The observation that translation of mRNA started at the first available AUG did not mean that all that was required for expression was the first AUG. The proposed model did not give account of the phenomena taking place between the initiation of transcription and the initiation of translation.

(e) Document (30) had described experiments in which, by means of heavy random mutation exercises in a mutant yeast gene which lacked the natural start codon, ATG codons were generated in the region -3 to 9 and expression of the protein was measured. No DNA sequence data were provided to show what the mutation was and where it was. No systematic investigation of the effect of intended changes in the DNA

tir d'un promoteur éloigné ou la reconnaissance fortuite d'une autre séquence non promoteur étaient d'autres explications possibles.

b) Il était clair dans de nombreux documents appartenant à l'état de la technique qu'à maints égards l'expression bactérienne différait considérablement de l'expression eucaryote, au niveau de la transcription comme de la traduction. S'agissant des eucaryotes, on avait beaucoup moins de connaissances sur la levure que sur les cellules de mammifères. Aucun lien direct n'existait entre les bactéries et les levures. En ce qui concerne notamment les promoteurs et leur mécanisme de fonctionnement, des différences frappantes avaient été observées dans l'état de la technique entre les organismes bactériens et les organismes eucaryotes.

c) Même si l'on disposait de certaines informations sur les séquences flanquant 5' et 3' des gènes de la levure (cf. documents (28) et (13A)), les extrémités de ces régions n'étaient pas connues. On ne savait pas exactement où se situaient les régions promoteurs des gènes de la levure, et notamment leurs extrémités 3', ni s'il pouvait exister des régions leaders en amont du codon d'initiation; on n'était pas certain non plus que ces régions puissent avoir une influence sur l'initiation de la traduction (cf. par exemple les documents 28 et 52).

d) La règle dite du premier AUG (cf. déclaration de M. Zitomer) était un modèle de travail qui avait été proposé afin de rendre compte de la sélection du site de départ durant la traduction, mais qui n'étudiait pas les effets du promoteur au cours de la transcription. Le fait que l'on ait observé que la traduction de l'ARNm débutait au premier AUG disponible ne signifiait pas que celui-ci était suffisant pour réaliser l'expression. Le modèle proposé ne rendait pas compte des phénomènes se déroulant entre l'initiation de la transcription et l'initiation de la traduction.

e) Le document (30) décrivait des expériences au cours desquelles des massifs exercices aléatoires de mutation dans un gène de levure mutant qui n'avait pas le codon d'initiation naturel permettaient de générer des codons ATG dans la région -3 à 9 et de mesurer l'expression de la protéine. Il ne fournissait aucune information sur la séquence d'ADN pour montrer en quoi consistait la mutation et où elle avait lieu.

stattfinde. Auch werde die Auswirkung der beabsichtigten Änderungen der DNA-Sequenz in der Region nicht untersucht, in der die Translation ausgelöst werde. Diese Arbeit habe die Annahme erhärtet, daß auch bei den Hefen der Translationsvorgang am nächstliegenden AUG-Codon ausgelöst werde. Das Dokument 30 lasse jedoch weder die Schlußfolgerung, daß auf die natürliche Leadersequenz verzichtet und das Startsignal auch außerhalb seiner natürlichen Umgebung verwendet werden könne, noch den Schluß zu, daß es stromaufwärts vom Startsignal keine für die Auslösung der Translation wichtigen Sequenzen gebe.

f) Die Offenbarung Dr. Guarentes (24') zeige, daß das für das "Indikations"-Molekül lacZ' codierende Gen in Hefe exprimiert werden könne, wenn es an zwei verschieden große Fragmente der für Cyc 1 von Hefe codierenden Region gebunden werde. Es seien verschiedene Expressionsgrade und verschiedene Arten der Expressionsregulation beobachtet worden. Diese Unterschiede würden unter anderem damit erklärt, daß stromabwärts von der Position, die bei der kürzeren der beiden Konstruktionen herausgeschnitten gewesen sei, promotorregulatorische Elemente vorhanden gewesen seien. Diese Arbeit erhärte die Vorstellung, daß die Hefepromotoren tatsächlich groß und komplex seien [s. auch die Stellungnahme Dr. Struhls in der Entgegenhaltung 122]. Dr. Guarente habe nicht versucht, die 3'-Endposition des Promotorbereichs herauszuschneiden. Die von ihm vorgenommenen Deletionen hätten weit oberhalb des mRNA-Startsignals gelegen, weil er - aufgrund des damaligen Wissensstands - nicht davon ausgehen könne, daß die rund um das natürliche ATG liegenden Sequenzen deletiert oder geändert werden könnten. Dr. Guarente habe nicht gewußt, ob und in welchem Umfang die Hefepromotoren Elemente in ihrem Inneren oder wichtige Elemente an der Grenze zur codierenden Region umfaßten. Die 3'-Grenze eines Hefepromotors sei damals weder untersucht noch festgelegt, noch kartiert gewesen.

Der Beschwerdeführer machte geltend, das vorliegende Patent habe die Funktion der Region im 3'-Bereich des Promotors unmittelbar stromaufwärts vom Startcodon geklärt, indem es erstmals gezeigt habe, daß man auch ohne die natürliche Leaderregion in Hefe auskommen könne und daß die betreffende Region für die Einfügung eines

sequence in the translation initiation region was made. This work gave support to the hypothesis that also in yeast translation initiated at the most proximal AUG codon. However, this document did not lead to the conclusion that one could dispense with the native leader sequence and that the start signal could be used out of its natural context. Nor did document (30) allow the conclusion that there were no sequences important for translation initiation upstream of the said start signal.

(f) The disclosure by Dr Guarente (24') showed that the gene encoding the "reporter" molecule lacZ' could be expressed in yeast when attached to two differently sized fragments of the yeast Cyc1 coding region. Different levels of expression and different types of expression regulation were observed. One of the explanations given for these differences was the presence of promoter regulatory elements downstream of the position which were resected in the shorter of the two constructs. This work supported the idea that yeast promoters were indeed large and complex [see also comments by Dr Struhl in document (122)]. Dr Guarente had not tried to resect the 3' terminus of the promoter region. When he made deletions, these were a long way upstream of the mRNA start signal because he - on the basis of the prior art knowledge - could not assume that sequences around the natural ATG could be deleted or altered. Dr Guarente did not know whether and to what extent the yeast promoters might have involved internal elements or important elements at the boundary of the coding region. The 3' boundary of a yeast promoter had neither been investigated, nor determined, nor mapped.

The appellant submitted that the present patent had clarified the function of the region at the 3' region of the promoter immediately upstream of the start codon by showing for the first time that one could dispense with the native leader region in yeast and that the said region was free for inserting a heterologous gene of choice coding for a biocompetent

Aucune recherche systématique sur l'effet des changements que l'on voulait apporter dans la séquence d'ADN dans la région d'initiation de la traduction n'avait été réalisée. Ce travail corroborait la thèse selon laquelle dans le cas de la levure, la traduction débutait là aussi au codon AUG le plus proche. Toutefois, le document ne concluait pas que l'on pouvait se passer de la séquence leader native et que le signal d'initiation pouvait être utilisé hors de son contexte naturel. Le document (30) ne permettait pas non plus de conclure qu'il n'y avait pas de séquences importantes pour l'initiation de la traduction en amont dudit signal d'initiation.

f) D'après la divulgation faite par M. Guarente (24), le gène codant la molécule "reporteur" lacZ' pouvait être exprimé dans la levure lorsqu'il était attaché à deux fragments, de taille différente, provenant de la région de la levure codant Cyc 1. Différents niveaux d'expression et différents types de régulation de l'expression étaient observés. Une des raisons données pour expliquer ces différences était la présence en aval de la position d'éléments de régulation du promoteur qui étaient réséqués dans la plus courte des deux constructions. Ce travail corroborait la thèse selon laquelle les promoteurs de la levure étaient effectivement grands et complexes (cf. également les observations de M. Struhl dans le document (122)). M. Guarente n'avait pas tenté de réséquer l'extrémité 3' de la région promoteur. Lorsqu'il effectuait des délétions, celles-ci se trouvaient très en amont du signal d'initiation de l'ARNm, car l'état de la technique ne pouvait l'amener à penser que des séquences situées autour de l'ATG naturel pouvaient subir une délétion ou une modification. M. Guarente ne savait pas si et dans quelle mesure les promoteurs de la levure auraient pu impliquer des éléments internes ou des éléments importants à l'extrémité de la région codante. L'extrémité 3' d'un promoteur de la levure n'avait jamais été ni étudiée, ni déterminée, ni cartographiée.

Le requérant a allégué que le présent brevet avait clarifié la fonction de la région située à la région 3' du promoteur immédiatement en amont du codon d'initiation, en montrant pour la première fois que l'on pouvait se passer de la région leader native dans la levure et que ladite région était libre pour que l'on puisse y insérer un gène hétérologue voulu

gewünschten heterologen Gens zur Verfügung stehe, das für ein biokompetentes Polypeptid codiere. Dem oben angeführten Stand der Technik sei dies auch anhand des Dokuments 24 nicht eindeutig zu entnehmen, da es zu viele Unklarheiten gebe und keine Angaben über die 3'-Grenzen der Hefepromotoren vorlägen; außerdem gelte diese Region als "sakrosankt". Erst nachdem die Erfinder im vorliegenden Fall erkannt hätten, daß die unmittelbar stromaufwärts vom Translations-Startcodon liegende DNA-Sequenz für eine wirksame Expression ohne Bedeutung sei, sei es möglich gewesen, Hefe-Vektorkonstruktionen für die Einfügung einer codierenden Sequenz eines gewünschten exogenen biokompetenten Polypeptids zusammen mit einem Translations-Startcodon bereitzustellen.

Was das die Transkriptions-Termination betreffende Merkmal anbelange, das für den in den Hilfsanträgen II und III beanspruchten Gegenstand ebenfalls kennzeichnend sei, so sei im Stand der Technik nur wenig bekannt gewesen über die Gegenwart von DNA-Sequenzen bei der Termination in Hefe [s. z. B. Entgegenhaltungen 28 und 13A]. Es habe auch noch keine Beweise dafür gegeben, daß diese Sequenzen möglicherweise funktionell seien. Somit wäre es 1981 für einen Fachmann nicht naheliegend gewesen, stromabwärts von dem zu exprimierenden Gen eine eigene Terminationseinheit in einer Hefe-Vektorkonstruktion anzubringen, wie dies hier getan worden sei.

XII. Die Beschwerdegegner vertraten die Ansicht, daß der Beschwerdeführer durch Weglassen der Spezifizierung "andere als die für das Wachstum der transformierten Zellen erforderlichen" in Zusammenhang mit dem normalerweise für Hefe exogenen biokompetenten Polypeptid gegen Artikel 123(2) EPU verstoßen habe, weil die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung auf ein Polypeptid gerichtet gewesen sei, das zwei untrennbare Merkmale aufgewiesen habe, nämlich 1. daß es sich um "ein normalerweise für Hefe exogenes biologisch kompetentes Polypeptid" gehandelt habe und 2. daß dieses "für das Wachstum der transformierten Zellen nicht erforderlich" gewesen sei (s. S. 6, letzter Absatz).

Außerdem wurde aufgrund von Artikel 123(2) EPU beanstandet, daß die Worte "wobei die flankierende

polypeptide. The state of the art as discussed above, also in the light of (24), could not have made this obvious because of the many uncertainties and because no information was available about the 3' boundaries of yeast promoters and, moreover, this region was regarded as being "sacro-sanct". Only after the recognition by the present inventors that the DNA sequence immediately upstream of the translation initiation codon was not important for efficient expression was it possible to provide yeast vector constructs ready for the insertion of a coding sequence of an exogenous biocompetent polypeptide of choice together with a translational start codon.

In respect of the transcription termination feature which further characterised the claimed subject-matter in auxiliary requests II and III, the appellant argued that only little information was available in the art about the presence of DNA sequences involved in termination in yeast [see, for example, documents (28) and (13A)]. No evidence was yet available that these sequences could be functional. Thus, in its submissions, it would not have been obvious for the skilled person in 1981 to place a discrete termination unit downstream of the gene to be expressed in a yeast vector construct as done in the present patent.

XII. The respondents considered that by omitting the expression "and other than those required for growth of the transformant" in respect of the biocompetent polypeptide ordinarily exogenous to yeast, the appellant violated Article 123(2) EPC because the application as originally filed was directed to a polypeptide having the two inseparable features, i.e. "being a biologically competent polypeptide ordinarily exogenous to yeast" and "other than those required for growth of the transformant" (see page 6, last paragraph).

Moreover, objection was raised under Article 123(2) EPC to the inclusion of the expression "which flank-

codant pour un polypeptide biocompétent. Selon lui, cette idée ne pouvait découler à l'évidence de l'état de la technique évoqué ci-dessus, notamment du document (24), vu que cet état de la technique laissait subsister de nombreuses incertitudes et ne fournissait aucune information sur les extrémités 3' des promoteurs de la levure, et qu'il considérait par ailleurs cette région comme "sacro-sainte". Ce n'est qu'une fois qu'il a été reconnu par les auteurs de la présente invention que la séquence d'ADN immédiatement en amont du codon d'initiation de la traduction était sans importance pour l'efficacité de l'expression qu'il est devenu possible de fournir des vecteurs de la levure permettant l'insertion d'une séquence codante d'un polypeptide biocompétent exogène voulu ainsi que d'un codon d'initiation de la traduction.

En ce qui concerne la terminaison de la transcription qui constituait une autre caractéristique de l'objet revendiqué dans les requêtes subsidiaires II et III, le requérant a allégué que l'état de la technique ne fournissait guère d'informations au sujet de la présence de séquences d'ADN impliquées dans la terminaison dans la levure (cf. par exemple les documents (28) et (13A)). Il ne prouvait pas encore que ces séquences pouvaient être fonctionnelles. Le requérant a donc fait valoir dans ses conclusions qu'en 1981 il n'aurait pas été évident pour l'homme du métier de placer une unité de terminaison discrète en aval du gène à exprimer dans un vecteur de la levure, comme l'enseignait actuellement son brevet.

XII. Les intimés ont estimé qu'en omettant le membre de phrase "et autre que ceux requis pour la croissance du transformant" à propos du polypeptide biocompétent ordinairement exogène à la levure, le requérant n'a pas respecté l'article 123(2) CBE, car la demande qui avait été déposée initialement portait sur un polypeptide présentant deux caractéristiques indissociables, à savoir "polypeptide biologiquement compétent ordinairement exogène à la levure" et "autre que ceux requis pour la croissance du transformant" (cf. page 6, dernier paragraphe).

Des objections ont également été formulées au titre de l'article 123(3) CBE à propos de l'introduction, dans

Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz dieses Gens hineinreichende Deletion enthält" in die Ansprüche aufgenommen wurden. Als Begründung wurde angeführt, daß die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hierfür keinerlei Handhabe biete.

Alle Beschwerdegegner beanstandeten unter Berufung auf Artikel 123(2) und (3) EPÜ den in Zusammenhang mit der Transkriptions-Terminationssequenz verwendeten Ausdruck "bereitgestellt" (s. z. B. Anspruch 1 der Hilfsanträge II und III). Nach ihrem Dafürhalten stelle dies eine unzulässige Form einer "vorläufig vorgenommenen Verallgemeinerung" der gewährten Ansprüche dar. Außerdem sei in den ursprünglichen Anmeldungsunterlagen keine Grundlage für diesen Ausdruck zu finden.

Der Beschwerdegegner III griff unter Berufung auf Artikel 84 EPÜ die Erzeugnisansprüche an, weil sie Formulierungen enthielten, die die Strukturmerkmale des Erzeugnisses durch den Vorgang definierten, durch den sie eingeführt würden ("geschaffen", "zugehörig", "bereitgestellt" usw.). Dadurch werde die Feststellung des angemessenen Umfangs der Ansprüche extrem erschwert.

Ferner vertraten alle Beschwerdegegner die Auffassung, daß in keinem der Anträge der beanspruchte Gegenstand eine erfinderische Tätigkeit erkennen lasse, und begründeten dies sinngemäß wie folgt:

(1) Die Technik der Genexpression sei zum Prioritätszeitpunkt bereits weit entwickelt gewesen und habe durchaus im Bereich der Möglichkeiten des Fachmanns gelegen. Die hierfür erforderlichen Verfahren und Mittel seien bekannt gewesen. Die Manipulation im Bereich des Startcodons habe zu den Routineverfahren gehört [s. z. B. Entgegenhaltungen 120 und 5]. So offenbare die Entgegenhaltung 120 das Zuschneiden eines bakteriellen Promotors und seine Fusion mit einem eingefügten Gen und dessen ATG-Startcodon zur Erzielung einer direkten Expression.

(2) Die Parallelen zwischen bakterieller und Hefeexpression seien im Stand der Technik bekannt gewesen [s. Entgegenhaltung 12]. Der Fachmann habe in makroskopischer Hinsicht gewußt, was für die Expression in Hefe benötigt werde. Auch sei es erwünscht gewesen, Hefe als Wirt zu verwenden (5).

ing sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene" in the claims. In their submissions, there was no basis whatsoever in the application as originally filed for such an amendment.

All respondents objected under Article 123(2) and (3) EPC to the expression "provided by" used in relation to the transcription termination sequence (see, for example, claim 1 in auxiliary requests II and III). In their submission this constituted an inadmissible form of "intermediate generalisation" with respect to the granted claims. Moreover, no basis for such an expression could be found in the application as originally filed.

Respondent III objected under Article 84 EPC to the product claims because these contained wording which defined the structural features of the product in terms of the process by which the features were introduced ("created", "carried by", "provided by", etc.). In its submission this resulted in extreme difficulty in understanding the proper scope of the claims.

Furthermore, all respondents considered that the claimed subject-matter of all requests did not involve an inventive step essentially for the following reasons:

(1) At the priority date gene expression in bacteria was a very well developed art which was within the capacity of the skilled person. Methods and means therefor were known. Techniques for engineering around the start codon were used routinely [see, for example, documents (120) and (5)]. Document (120), for example, disclosed the tailoring of a bacterial promoter and its fusion to an inserted ATG-gene so as to obtain direct expression.

(2) The similarities between bacterial and yeast expression were recognised in the art [see document (12)]. The skilled person knew in macroscopic terms what was needed for expression in yeast. Moreover, yeast was considered desirable as a possible host (5).

les revendications, du membre de phrase "ladite séquence flanquante contenant également une déletion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène". Dans leurs conclusions, les intimés ont estimé qu'une telle modification ne se fondait pas sur la demande telle qu'elle avait été déposée.

Tous les intimés ont soulevé des objections au titre de l'article 123(2) et (3) CBE au sujet de l'expression "fournie par" qualifiant la séquence de terminaison de la transcription (cf. par exemple la revendication 1 des requêtes subsidiaires II et III). D'après eux, cette expression constituait une forme inadmissible de "généralisation intermédiaire" par rapport aux revendications du brevet tel que délivré. En outre, une telle expression ne se fondait pas sur le texte de la demande telle que déposée.

L'intimé III a soulevé une objection au titre de l'article 84 CBE à l'encontre des revendications de produit, qui selon lui contenaient des expressions définissant les caractéristiques structurales du produit par le procédé au moyen duquel ces caractéristiques étaient obtenues ("créé", "porté par", "fournie par" etc.). Il considérait qu'il était extrêmement difficile de ce fait de comprendre quelle était la véritable portée des revendications.

En outre, tous les intimés ont estimé que dans toutes les requêtes l'objet revendiqué n'impliquait pas d'activité inventive, et cela essentiellement pour les raisons suivantes :

1) A la date de priorité, l'expression d'un gène dans des bactéries était une technique parfaitement au point qu'un homme du métier était capable de mettre en oeuvre. Les méthodes et moyens pour ce faire étaient connus. Les techniques de manipulation autour du codon d'initiation étaient couramment utilisées (cf. par ex. les documents (120) et (5)). C'est ainsi que le document (120) divulguait comment ajuster sur mesure un promoteur bactérien et réaliser sa fusion à un ATG-gène inséré afin d'obtenir une expression directe.

2) Dans l'état de la technique, il avait été reconnu l'existence de similitudes entre l'expression dans les bactéries et l'expression dans la levure (cf. document (12)). L'homme du métier savait en termes macroscopiques ce qu'il fallait pour la réalisation de l'expression dans la levure. En outre, il était jugé souhaitable d'utiliser la levure comme hôte possible (document 5).

(3) Eine Reihe von Hefegenen sei kloniert und sequenziert worden. Die stromauf- und stromabwärts liegenden Sequenzen seien identifiziert worden [s. z. B. Entgegenhaltung 28]. Es sei bekannt gewesen, daß die das 5'-Ende flankierenden Sequenzen die wesentlichen Elemente des Hefepromotors darstellten; auch habe einiges dafür gesprochen, daß die Translation am ersten AUG beginne [s. Entgegenhaltung 28].

In Entgegenhaltung 30 sei nachgewiesen worden, daß auch bei Änderung des Umfelds des ATG durch Mutation eine Expression möglich sei. Dies zeige, daß die Region um das ATG nichts Wesentliches enthalte, und lege die Vermutung nahe, daß die Position des Initiationscodons flexibel sei.

(4) Dr. Guarente habe nachgewiesen, daß eine heterologe Genexpression in Hefe unter der Steuerung eines Hefepromotors möglich sei (24'). In seiner Präsentation, in der es sowohl um bakterielle als auch um Hefe-Vektor Konstruktionen gegangen sei, die das lacZ-Gen enthielten, stelle er eine direkte Verbindung zwischen dem bakteriellen und dem Hefe-Expressionssystem her.

Diese Präsentation habe vor einer Gruppe von Fachleuten stattgefunden, die sofort deren Bedeutung erkannt hätten, wie der folgenden von Dr. Heslot im Workshop geäußerten Bemerkung (124) zu entnehmen sei: "Dieses System kann offensichtlich zur Expression anderer fremder Gene in Hefe verwendet werden."

(5) Die Offenbarung Dr. Guarentes (24') in Verbindung mit der bekannten Lehre [s. z. B. Entgegenhaltung 30], daß zwischen dem ATG-Startcodon und dem Promotor kein bestimmter Abstand bestehen müsse, damit eine normale Expression stattfinde, mache es für den Fachmann naheliegend, Hefe-Vektor Konstruktionen für die direkte Expression heterologer Gene der hier beanspruchten Art herzustellen. Der bakteriellen Technik sei ganz klar zu entnehmen, wie das 3'-Ende des Promotors gentechnisch bearbeitet werden müsse, damit sichergestellt sei, daß das erste AUG, auf das das Ribosom stoße, auch tatsächlich das erste AUG des zu exprimierenden Gens sei. Die Herstellung der Konstruktionen erfordere also lediglich die Anwendung bekannter, durchaus erfolgversprechender Techniken.

(3) A number of yeast genes had been cloned and sequenced. Upstream and downstream sequences had been identified [see, for example document (28)]. It was recognised that the essential elements of the yeast promoter were the 5' flanking sequences and there was support for the model in which the translation started at the first AUG [see document (28)].

Document (30) had demonstrated that the context of the ATG could be changed through mutation and expression could still be obtained. This demonstrated that there was nothing essential in the region around the ATG and suggested flexibility in the position of the initiation codon.

(4) Dr Guarente had shown that it was possible to obtain heterologous gene expression in yeast under the control of a yeast promoter (24'). His presentation which was concerned both with bacterial and yeast vector constructs comprising the lacZ gene established a direct link between bacterial and yeast expression systems.

The said presentation was made before a group of people who were able to identify immediately the significance thereof as demonstrated by the comment made at the workshop by Dr Heslot (124) that "this system obviously can be used to obtain expression of other foreign genes in yeast".

(5) The disclosure of Dr Guarente (24') combined with the prior art finding [see, for example document (30)] that no exact spacing was needed between the ATG start codon and the promoter for normal expression rendered obvious for a skilled person the preparation of yeast vector constructs for the direct expression of heterologous genes such as those of the present claims. The engineering of the 3' end of the promoter to ensure that the first AUG encountered by the ribosome was the first AUG of the gene to be expressed was entirely obvious from the bacterial art. Thus, the preparation of said constructs involved nothing else than the application of known techniques in a reasonable expectation of success.

3) Un certain nombre de gènes de levure avaient été clonés et séquencés. Les séquences situées en amont et en aval avaient été identifiées (cf. par exemple le document 28). On savait que les éléments essentiels du promoteur de la levure étaient les séquences flanquant 5', et l'on défendait la thèse selon laquelle la traduction débutait au premier AUG (cf. document (28)).

Il avait été démontré dans le document (30) que le contexte de l'ATG pouvait être modifié par mutation et que l'on pouvait néanmoins encore réaliser une expression, ce qui prouvait que la région entourant l'ATG ne jouait pas un rôle essentiel et incitait à faire preuve d'une certaine flexibilité pour ce qui était de la position du codon d'initiation.

4) M. Guarente avait montré qu'il était possible d'obtenir l'expression d'un gène hétérologue dans la levure sous le contrôle d'un promoteur de la levure (24'). Dans son exposé qui portait à la fois sur des vecteurs bactériens et sur des vecteurs de la levure comprenant le gène lacZ, il constatait qu'il existait un lien direct entre les systèmes d'expression des bactéries et les systèmes d'expression de la levure.

M. Guarente avait fait cet exposé devant un groupe de personnes qui étaient en mesure d'en percevoir immédiatement toute l'importance, comme en témoigne l'observation faite par M. Heslot (124) qui avait déclaré lors du workshop que ce système pouvait "à l'évidence être utilisé pour l'expression d'autres gènes étrangers dans la levure".

5) Etant donné la divulgation faite par M. Guarente (24'), considérée en combinaison avec l'enseignement de l'état de la technique (cf. par exemple le document (30)) selon lequel il n'était pas nécessaire de prévoir un espace précis entre le codon d'initiation ATG et le promoteur pour obtenir une expression normale, la préparation de vecteurs de levure pour l'expression directe de gènes hétérologues tels que ceux faisant l'objet des présentes revendications était évidente pour un homme du métier. La manipulation de l'extrémité 3' du promoteur pour faire en sorte que le premier AUG rencontré par le ribosome soit le premier AUG du gène à exprimer découlait entièrement de l'état de la technique dans le domaine des bactéries. Par conséquent, la préparation des dites constructions ne nécessitait rien d'autre que la mise en oeuvre de techniques connues, avec des chances raisonnables de succès.

Der Beschwerdeführer habe weder eine erhöhte Expressionswirkung nachgewiesen noch irgendwelche überraschenden oder unvorhersehbaren Ergebnisse in Zusammenhang mit den beanspruchten Konstruktionen vorgelegt. In den Ansprüchen würden lediglich die technischen Möglichkeiten für die bekannte Herstellung von Expressionserzeugnissen angewandt, die keine modifizierten N-Termini aufwiesen. Dies sei jedoch angesichts des Stands der Technik zuverlässig voraussagbar gewesen.

(6) Was die den Hilfsanträgen II und III zugrunde liegende Aufgabe anbelange, für eine geeignete Transkriptionstermination zu sorgen, so sei es für den Fachmann offensichtlich, daß auch die mRNAs von Hefe eigene, Terminationssequenzen enthaltende 3'-Enden aufwiesen. So sei es nahelegend gewesen, Terminationssequenzen in eine Hefe-Vektorkonstruktion einzubauen. Die Gegenwart von Transkriptions-Terminationssequenzen in Hefegenen werde im Stand der Technik ausdrücklich erwähnt [s. z. B. (28) und (13A)]. Somit habe der Fachmann allen Grund gehabt, sie bei der Konstruktion von Hefe-Expressionsvektoren zu verwenden. Die Tatsache, daß die Aufnahme dieser Sequenzen nahelegend gewesen sei, habe jedenfalls nichts damit zu tun, daß sich diese Sequenzen später möglicherweise als für die fremde Genexpression wichtig erwiesen hätten. Das vorliegende Patent offenbare weder konkrete Terminationssignale, noch beschreibe es irgendwelche unerwarteten oder überraschenden Wirkungen bezüglich ihrer Verwendung, so daß sich letztlich seine Lehre diesbezüglich nicht von der bekannten unterscheide.

XIII. Der Beschwerdeführer beantragte die Aufhebung der angefochtenen Entscheidung und die Aufrechterhaltung des Patents auf der Grundlage des am 16. März 1994 eingereichten Hauptantrags oder hilfsweise auf der Grundlage des ersten, zweiten oder dritten Hilfsantrags in der am 20. Juni 1994 verteilten Fassung.

Die Beschwerdegegner beantragten die Zurückweisung der Beschwerde.

Entscheidungsgründe

1. Die Beschwerde ist zulässig.

2. *Formale Zulässigkeit* [Art. 123 (2), (3) EPÜ]

The appellant neither proved an increase in efficiency of expression nor put forward any surprising, unpredictable results in connection with the claimed constructs. It was clear that claims related to a matter of mere technical convenience for obtaining the known goal of producing expression products which did not have modified N termini. However, this was entirely predictable on the basis of the prior art.

(6) As for the problem of providing a proper transcription termination which underlay auxiliary requests II and III, it was evident for the skilled person that also yeast mRNAs had discrete 3' ends determined by termination sequences. Thus, it was obvious to include termination sequences in a yeast vector construct. The presence of transcription termination sequences in yeast genes was explicitly referred to in the prior art [see eg (28) and (13A)]. Thus, the skilled person had every motivation to use them in the construction of yeast expression vectors. In any case, the obviousness of including such sequences had nothing to do with whether or not they would ultimately prove to be important for foreign gene expression. The present patent neither disclosed any specific termination signal nor described any unexpected or surprising effect in relation to their use so that in the end its teaching in this respect was not different from the prior art teachings.

XIII. The appellant requested that the decision under appeal be set aside and the patent be maintained on the basis of the main request as filed on 16 March 1994 or, alternatively on the basis of the first, second or third auxiliary request as distributed on 20 June 1994.

The respondents requested that the appeal be dismissed.

Reasons for the decision

1. The appeal is admissible.

2. *Formal admissibility* [Article 123(2) and (3) EPC]

Le requérant n'avait pas prouvé que l'expression était plus efficace, ni fait valoir de résultats surprenants et imprévisibles obtenus grâce à l'utilisation des vecteurs revendiqués. Il était clair que les revendications portaient sur une simple facilité technique permettant d'obtenir des produits d'expression qui ne comportaient pas d'extrémités N modifiées, ce qui était à un objectif connu. Ce résultat était toutefois entièrement prévisible eu égard à l'état de la technique.

6) En ce qui concerne le problème de l'obtention d'une terminaison de transcription adéquate tel qu'il était posé dans les requêtes subsidiaires II et III, il était évident, pour l'homme du métier, que les ARNm de la levure renfermaient eux aussi des extrémités 3' discrètes, déterminées par des séquences de terminaison. L'introduction de séquences de terminaison dans un vecteur d'expression de la levure s'imposait donc à l'évidence. La présence de séquences de terminaison de la transcription dans les gènes de levure était explicitement mentionnée dans l'état de la technique (cf. par ex. les documents (28) et (13A)). Aussi l'homme du métier avait-il toute raison de les utiliser dans la construction de vecteurs d'expression dans la levure. En tout état de cause, l'appréciation du caractère évident de l'introduction de telles séquences n'avait rien à voir avec la question de savoir si, en fin de compte, elles s'avéreraient ou non importantes pour l'expression de gènes étrangers. Le présent brevet ne divulguait pas de signal de terminaison spécifique, et ne décrivait pas non plus d'effet inattendu ou surprenant obtenu grâce à leur utilisation, si bien qu'en fin de compte, l'enseignement qu'il contenait à cet égard ne différait pas des enseignements de l'état de la technique.

XIII. Le requérant a demandé l'annulation de la décision attaquée et le maintien du brevet sur la base de la requête principale présentée le 16 mars 1994, ou sur la base de la première, de la deuxième ou de la troisième requêtes subsidiaires, telles que communiquées le 20 juin 1994.

Les intimés ont demandé le rejet du recours.

Motifs de la décision

1. Le recours est recevable.

2. *Recevabilité* (article 123(2) et (3) CBE)

Nach den vorgenommenen Änderungen ist der Gegenstand der Ansprüche aller Anträge nun **enger** definiert als in den Ansprüchen in der erteilten Fassung und führt somit auch zu einem **engeren** Schutzbereich als demjenigen der Ansprüche in der erteilten Fassung. Die Erfordernisse des Artikels 123(3) EPÜ sind daher erfüllt.

Auch Artikel 123(2) EPÜ ist Genüge getan, weil die erwähnten Änderungen durch die ursprünglichen Anmeldeunterlagen wie folgt gestützt sind:

i) Die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung bezog sich ausdrücklich auf die Herstellung eines "biokompetenten Polypeptids" und war allgemein formuliert (s. S. 4, Abs. 3). Die darin enthaltene Bezugnahme auf andere biokompetente Polypeptide "als die für das Wachstum der transformierten Zellen erforderlichen" ist als besondere Ausführungsart anzusehen. Somit stellt nach Auffassung der Kammer die Streichung dieses Ausdrucks in den unabhängigen Ansprüchen keinen Verstoß gegen Artikel 123(2) EPÜ dar.

ii) Was die Aufnahme des Ausdrucks "wobei diese flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält" in die Ansprüche anbelangt, so stellt die Kammer fest, daß sich die Bezugnahme auf die Leadersequenz und die Deletionen in dieser Region in den ursprünglichen Anmeldeunterlagen zwar nur in Verbindung mit dem konkreten Beispiel des Alkohol-Dehydrogenase-(ADH)-Gens findet, aus dem Gesamtzusammenhang jedoch eindeutig zu entnehmen ist, daß die Lehre dieses Beispiels allgemein anwendbar sein soll (s. z. B. S. 24, Abs. 4 und S. 25, Abs. 4). Durch diese Änderung wird also der Gegenstand nicht über den Inhalt der Anmeldung in der eingereichten Fassung hinaus erweitert.

iii) Der Ausdruck "bereitgestellt" in Hilfsantrag II und III wird nach Auffassung der Kammer durch die Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung voll und ganz gestützt, da darin klar zum Ausdruck gebracht wird, daß die Transkriptions-Terminationselemente in Form von das 3'-Ende flankierenden Sequenzen von Hefegenen bereitgestellt werden (s. S. 18, Abs. 6 und

As a result of the amendments the subject-matter of the claims of all requests is **more narrowly** defined than it was in the claims as granted. Consequently, the extent of protection conferred by the claims is **reduced** in comparison with that conferred by the claims as granted. Thus, the requirements of Article 123(3) EPC are met.

Also the requirements of Article 123(2) EPC are met because the said amendments find support in the original application documents. In particular:

(i) the application as originally filed explicitly referred in general terms to production of a "biocompetent polypeptide" (see page 4, third paragraph). The reference to biocompetent polypeptides "other than those required for growth of the transformant" in the original application documents is to be regarded as a particular embodiment. Thus, in the board's view, the omission of the latter expression from the independent claims does not constitute a violation of Article 123(2) EPC.

(ii) As for the introduction in the claims of the expression "which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene", the board observes that, although the reference to the leader sequence and to deletions in the said region is found in the original application documents only in connection with the specific example of the alcohol dehydrogenase (ADH) gene, nevertheless it is unambiguously derivable from the whole context that the exemplified teaching is meant to be generally applicable (see, for example, page 24, fourth paragraph, and page 25, fourth paragraph). Thus, the amendment cannot be considered to result in subject-matter which extends beyond the content of the application as filed.

(iii) As for the use of the expression "provided by" in auxiliary request II and III, the board is of the opinion that it finds full support in the application as originally filed since this made clear that transcription terminations were supplied in the form of 3' flanking sequences of yeast genes (see page 18, sixth paragraph, and page 25, second paragraph). In original claim 2 the

Dans toutes les requêtes, à la suite des modifications qui ont été apportées, la définition de l'objet des revendications est à présent **plus étroite** que dans les revendications du brevet tel que délivré. De ce fait, l'étendue de la protection conférée par les revendications se voit **réduite** par rapport à celle que conféraient les revendications du brevet tel que délivré. Il est donc satisfait aux exigences de l'article 123(3) CBE.

Il est également satisfait aux exigences de l'article 123(2) CBE, étant donné que les modifications en question se fondent sur les pièces initiales de la demande. En effet:

il la demande telle qu'elle avait été déposée mentionnait explicitement, en termes généraux, la production d'un "polypeptide biocompétent" (cf. p. 4, troisième paragraphe). La mention, dans les pièces initiales de la demande, de polypeptides biocompétents "autres que ceux requis pour la croissance du transformant" doit être considérée comme un mode de réalisation particulier. De l'avis de la Chambre, la suppression de ce dernier membre de phrase dans les revendications indépendantes ne va donc pas à l'encontre de l'article 123(2) CBE.

ii) S'agissant de l'introduction, dans les revendications, de l'expression "ladite séquence flanquante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène", la Chambre observe que même si dans les pièces initiales de la demande il n'est fait mention de la séquence leader et de délétions dans ladite région que dans le cas particulier du gène de l'alcool déshydrogénase (ADH) qui avait été cité comme exemple, il découle néanmoins sans ambiguïté de l'ensemble du contexte que l'enseignement de cet exemple devrait pouvoir s'appliquer d'une manière générale (cf. par exemple page 24, quatrième paragraphe et page 25, quatrième paragraphe). Il ne saurait donc être considéré que la modification a conduit à étendre l'objet de la demande au-delà du contenu de la demande telle qu'elle avait été déposée.

iii) En ce qui concerne l'utilisation de l'expression "fournie par" dans les revendications selon la deuxième et la troisième requêtes subsidiaires, la Chambre estime qu'elle se fonde entièrement sur la demande initiale, étant donné qu'il avait été indiqué clairement dans cette demande que les terminaisons de la transcription sont fournies sous forme de séquences flanquant 3' des gènes de la

S. 25, Abs. 2). Im ursprünglichen Anspruch 2 findet sich das Wort "Bereitstellung".

3. Klarheit (Art. 84 EPÜ)

Nach Auffassung der Kammer erfüllen die neu eingereichten Ansprüche aller Anträge sämtlich das Erfordernis der Klarheit nach Artikel 84 EPÜ. Die vom Beschwerdegegner III beanstandeten Ausdrücke lassen keinerlei Zweifel an der Kategorie und dem Umfang der Ansprüche. Sie werden im Gesamtzusammenhang der Ansprüche zur näheren Bezeichnung der Position oder des Ursprungs eines Strukturmerkmals verwendet. Auch technisch gesehen werden die Ansprüche durch diese Merkmale keineswegs unklar.

4. Neuheit (Art. 54 EPÜ)

4.1 Nächstliegender Stand der Technik

Den nächstliegenden Stand der Technik bildet Dr. Guarentes mündliche Offenbarung auf der 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology, die vom 8. bis 12. September 1980 in Louvain-La-Neuve stattfand (24').

Aus den verfügbaren Unterlagen geht hervor, daß Dr. Guarente bei der Posterpräsentation und in zwei Workshops dieser Konferenz von seinen Studien über die Charakterisierung des Cyc1 (iso-1-Cytochrom c)-Promotors und das hierzu verwendete lacZ'-Gen berichtete. Diese Studien wurden durchgeführt, um die Funktion dieses Promotors zu klären. Dr. Guarente offenbarte die Konstruktion von Plasmiden, die Fusionen des lacZ'-Gens aus E. coli mit einer an das 5'-Ende von Cyc1 angrenzenden Region enthielten und Selektionsmarker und den Replikationsursprung sowohl für E. coli als auch für S. cerevisiae aufwiesen, insbesondere die Konstruktion eines Plasmids, das dem Plasmid pLG669-Z in Abbildung 1 der späteren Veröffentlichung (Entgegenhaltung 10) entspricht. Er berichtete, daß sowohl E. coli- als auch S. cerevisiae-Zellen, die mit diesen Plasmiden transformiert worden seien, unter Einwirkung des Cyc1-Promotors β -Galactosidase exprimieren könnten. Das lacZ'-Gen stand in diesen Konstruktionen für die exogene DNA-Sequenz.

Das Plasmid pLG669-Z (Plasmid mit der eingefügten exogenen DNA-

word "provision" is found.

3. Clarity (Article 84 EPC)

In the board's opinion, the clarity requirement of Article 84 EPC is met by all newly filed claims of all requests. The expressions objected to by respondent III do not leave doubts as to the category and the scope of the claims. In the whole context of the claims, the said expressions are used to specify the position or the origin of a structural feature. Nor do said features render the claims obscure from a technical point of view.

4. Novelty (Article 54 EPC)

4.1 The closest prior art

The oral disclosure by Dr Guarente at the 10th International Conference of Yeast Genetics and Molecular Biology held in Louvain-La-Neuve on September 8 to 12, 1980 (24') represents the closest prior art.

The evidence available indicates that at the poster presentation and during two workshops at the said conference Dr Guarente illustrated his studies on the characterisation of the Cyc1 (iso-1-cytochrome c) promoter and on the use therefor of the lacZ' gene. The aim of these studies was the elucidation of the function of the said promoter. Dr Guarente disclosed the construction of plasmids which contained fusions of the E. coli lacZ' gene to a region flanking Cyc1 to the 5' side and which carried selectable markers and origins of replication for both E. coli and S. cerevisiae, in particular the construction of the plasmid corresponding to pLG669-Z shown in Figure 1 of the later publication (10). He reported that both E. coli and S. cerevisiae cells transformed with the said plasmids were capable of expressing β -galactosidase under the Cyc1 promoter. The lacZ' gene represented in the said constructs the exogenous DNA sequence.

Plasmid pLG669-Z (plasmid with the inserted exogenous DNA sequence =

levure (cf. page 18, sixième paragraphe et page 25, deuxième paragraphe). Le terme utilisé dans le texte initial de la revendication 2 était "fourniture".

3. Clarté (article 84 CBE)

De l'avis de la Chambre, dans toutes les requêtes, toutes les revendications nouvellement déposées satisfont à l'exigence de clarté visée à l'article 84 CBE. Les expressions critiquées par l'intimé III ne peuvent faire naître de doutes au sujet de la catégorie et de la portée des revendications. Considérées dans le contexte des revendications prises dans leur ensemble, ces expressions servent à préciser la position ou l'origine d'une caractéristique structurale. Elles n'ont pas davantage pour effet de rendre les revendications obscures du point de vue technique.

4. Nouveauté (article 54 CBE)

4.1 L'état de la technique le plus proche

La divulgation orale (24') faite par M. Guarente lors de la 10^e Conférence internationale "Yeast Genetics and Molecular Biology" qui s'est tenue du 8 au 12 septembre 1980 à Louvain-La-Neuve constitue l'état de la technique le plus proche.

Il ressort des preuves qui ont été fournies que dans les posters qui avaient été exposés et lors de deux workshops organisés durant la conférence, M. Guarente avait donné des exemples de ses études sur la caractérisation du promoteur Cyc 1 (iso-1-cytochrome c) et sur l'utilisation à cet effet du gène lacZ'. Ces études visaient à clarifier la fonction dudit promoteur. M. Guarente avait divulgué la construction de plasmides qui contenaient des fusions du gène lacZ' de E. coli avec une région flanquant Cyc1 sur le côté 5' et qui portaient des marqueurs ainsi que des origines de réplication sélectionnables pour E. coli et S. cerevisiae, et notamment la construction du plasmide correspondant au pLG669-Z mentionné sur la figure 1 de la publication ultérieure (10). Il avait signalé que les cellules E. coli et S. cerevisiae transformées au moyen desdits plasmides pouvaient exprimer la β -galactosidase sous le contrôle du promoteur Cyc1. Le gène lacZ' représentait dans ces constructions la séquence d'ADN exogène.

Il avait expliqué que le plasmide pLG669-Z (plasmide contenant la

Sequenz = "beladener Vektor") war laut seiner Offenbarung aus dem Plasmid pLG669 (Plasmid vor Einfügen der exogenen DNA-Sequenz = "leerer Vektor") durch Einfügung der für lacZ' codierenden Sequenz an der Bam HI-Stelle gebildet worden. Dieses Vorläuferplasmid pLG669 umfaßte die folgenden Strukturelemente: i) ein Hefereplikon, ii) eine das 5'-Ende flankierende Sequenz eines Hefestrukturgens einschließlich seines Promotors (und der ersten vier Nucleotide ATGA des Cyc1-Gens, d. h. des Startcodons und eines weiteren Nucleotids), iii) eine stromabwärts davon gelegene Stelle zum Einfügen eines Gens (Bam HI-Stelle), iv) einen Hefemarker, v) einen bakteriellen Marker und vi) einen bakteriellen Replikationsursprung.

Dr. Guarente beschrieb auch bestimmte in die das 5'-Ende flankierende Sequenz hineinreichende Deletionen, insbesondere die Deletion des XhoI(-700)-XhoI(-250)-Fragments. Letztere habe zwar eine Verringerung der Expression in Hefe, nicht aber derjenigen in E. coli zur Folge. Auf diese Weise lasse sich die wahrscheinliche Lage der Cyc1-Promotorregion innerhalb der aus 1100 Nucleotiden bestehenden Region bestimmen, die dem Cyc1-Strukturgen im Hefechromosom vorangestellt sei. Auch lasse sich damit die Lage der Hogness-Box (ca. 120 Nucleotide stromaufwärts vom Beginn der Cyc1-Codiersequenz) feststellen.

Im vorliegenden Verfahren bestand allgemeines Einverständnis bezüglich des oben beschriebenen Gesamtgehalts der mündlichen Offenbarung Dr. Guarentes.

4.2 Die Beschwerdegegner haben die Neuheit der Ansprüche der neuen Anträge gegenüber der mündlichen Offenbarung 24' nicht bestritten.

Es ist festzuhalten, daß das für das "Indikations"-Molekül lacZ' codierende Gen unter die Definition "ein für ein normalerweise für Hefe exogenes biokompetentes Polypeptid codierendes Strukturgen" in dem hier verwendeten Sinne fällt.

Die Vektoren nach den Ansprüchen 1 und 9 und das Verfahren nach Anspruch 28 des Hauptantrags sind gegenüber den aus der Entgegenhaltung 24' bekannten neu, weil

- der "leere" Vektor nach Anspruch 1 nicht das ATG-Codon des Hefegens

"loaded vector") - as he disclosed - was constructed from plasmid pLG669 (plasmid before the insertion of the exogenous DNA sequence = "empty vector") by inserting into the Bam HI site the lacZ' coding sequence. This precursor plasmid pLG669 comprised the following structural elements: (i) a yeast replicon; (ii) a 5' flanking sequence of a yeast structural gene including its promoter (and the first four nucleotides ATGA of the Cyc1 gene, ie the start codon and one additional nucleotide); (iii) a site downstream thereof for inserting a gene (Bam HI site); (iv) a yeast marker; (v) a bacterial marker and (vi) a bacterial origin of replication.

Dr Guarente described also certain deletions in the said 5' flanking sequence, in particular the deletion of the XhoI(-700)-XhoI(-250) fragment. The latter deletion resulted in the reduction of expression in yeast, but not in E.coli. Thereby the probable location of the Cyc1 promoter region within the 1100 nucleotide region which preceded the CYC1 structural gene in the yeast chromosome was identified. Moreover, the location of the Hogness box (ca. 120 nucleotides upstream of the start of the Cyc1 coding sequence) was also identified.

In the course of the present proceedings there was a general consensus on the overall contents of the oral disclosure by Dr Guarente as depicted above.

4.2 None of the respondents contested novelty in respect of any of the claims of the new requests vis-à-vis the oral disclosure (24').

It is observed that the gene encoding the lacZ' "reporter" molecule falls under the definition of "a structural gene coding for a biocompetent polypeptide ordinarily exogenous to yeast" in the same meaning as used in the present case.

The vectors according to claims 1 and 9 as well as the method according to claim 28 of the main request are novel vis-à-vis the vectors and methods known from (24') because:

- the "empty" vector according to claim 1 does not contain the ATG

séquence d'ADN exogène insérée = "vecteur chargé") avait été construit à partir du plasmide pLG669 (plasmide avant l'insertion de la séquence d'ADN exogène = "vecteur vide"), par insertion dans le site Bam HI de la séquence codant lacZ'. Ce plasmide précurseur pLG669 comportait les éléments structurels suivants: i) un réplicon de la levure; ii) une séquence flanquant 5' d'un gène de structure de la levure comprenant son promoteur (ainsi que les quatre premiers nucléotides **ATGA** du gène Cyc1, à savoir le codon d'initiation et un nucléotide supplémentaire); iii) un site en aval pour l'insertion d'un gène (site Bam HI); iv) un marqueur de la levure; v) un marqueur bactérien et vi) une origine de réplication bactérienne.

M. Guarente avait également décrit certaines délétions dans ladite séquence flanquant 5', en particulier la délétion du fragment XhoI(-700)-XhoI(-250). Cette dernière a eu pour résultat de réduire l'expression dans la levure, mais pas dans E.coli, ce qui a permis de déterminer l'endroit où se trouvait probablement la région promoteur Cyc1 à l'intérieur de la région couvrant 1100 nucléotides qui précédait le gène de structure CYC1 dans le chromosome de la levure. Par ailleurs, on a pu également déterminer où se trouvait la séquence de Hogness (environ 120 nucléotides en amont du début de la séquence codant Cyc1).

Au cours de la procédure, toutes les parties étaient d'accord sur le contenu global de la divulgation orale faite par M. Guarente, telle qu'il a été rap- pelé ci-dessus.

4.2 Aucun des intimés n'a contesté la nouveauté, par rapport au contenu de la divulgation orale (24'), des revendications figurant dans les nouvelles requêtes.

Il est signalé que la définition d'un "gène de structure codant pour un polypeptide biocompétent ordinairement exogène à la levure", au sens où on l'entend ici, couvre le gène codant la molécule "reporteur" lacZ'.

Les vecteurs selon les revendications 1 et 9, ainsi que la méthode selon la revendication 28 contenue dans la requête principale sont nouveaux par rapport aux vecteurs et aux méthodes divulgués dans l'antériorité (24') parce que:

- le vecteur "vide" selon la revendication 1 ne contient pas le codon ATG

enthält, das auch den Promotor zur Verfügung stellt;

- der "beladene" Vektor nach den Ansprüchen 9 und 28 eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Hefegens hineinreichende Deletion enthält, das auch den Promotor zur Verfügung stellt.

Somit ist der Hauptantrag nicht wegen mangelnder Neuheit zu beanstanden.

Die unabhängigen Ansprüche der Hilfsanträge I bis III enthalten alle unter anderem das Merkmal der in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz hineinreichenden Deletion. Daher sind auch diese Anträge aus den obengenannten Gründen nicht wegen mangelnder Neuheit zu beanstanden.

5. Erfindersche Tätigkeit (Art. 56 EPÜ)

5.1 Hauptantrag

5.1.1 Technische Aufgabe

Angesichts der Entgegenhaltung 24' besteht die technische Aufgabe, die mit dem streitigen Patent gelöst werden soll, in der Konstruktion von alternativen Hefe-Expressionsvektoren, die zur Expression eines gewünschten exogenen Gens in Hefe geeignet sind.

5.1.2 Vorgeschlagene Lösung

Zur Lösung dieses Problems wird in Anspruch 1 die Konstruktion eines "leeren" Vektors vorgeschlagen, der stromabwärts von der das 5'-Ende flankierenden Sequenz eines Hefegens, das auch den Promotor zur Verfügung stellt, eine Stelle zum Einfügen der gewünschten exogenen DNA-Sequenz bietet, die ein eigenes Startsignal enthält. Bei diesem "einsatzbereiten" Vektor fehlt das Startsignal des Hefegens. Anspruch 9 hingegen schlägt einen "beladenen" Vektor vor, der eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Hefegens hineinreichende Deletion aufweist, wobei das Hefegen den Promotor zur Verfügung stellt.

Die Patentschrift enthält Beispiele für Vektorkonstruktionen, bei denen eine DNA-Sequenz, die für von Leukocyten gebildetes Interferon D codiert, zusammen mit ihrem Startsignal stromabwärts von der das 5'-Ende flankierenden Sequenz des ADH-Gens von Hefe eingefügt wird, das den Promotor enthält und Deletionen aufweist, die sich über das

codon of the yeast gene which affords the promoter;

- the "loaded" vector of claims 9 and 28 bears a deletion into the 5' untranslated leader sequence of the yeast gene which affords the promoter.

Thus, no novelty objection applies to the main request.

The independent claims of auxiliary requests I to III all incorporate inter alia the feature of the deletion into the 5' untranslated leader sequence. Thus, there can be no novelty objection also in respect of these requests for the reasons already given.

5. Inventive step (Article 56 EPC)

5.1 Main request

5.1.1 The technical problem

In the light of (24') the problem to be solved by the patent-in-suit can be seen in the construction of alternative yeast expression vectors suitable for expressing in yeast any exogenous gene of choice.

5.1.2 The solution proposed

As a solution thereto, claim 1 proposes the construct of an "empty" vector which bears downstream of the 5' flanking sequence of a yeast gene which affords the promoter a site for insertion of the exogenous DNA sequence of choice with its own start signal. In this "ready-for-use" vector, the start signal of the said yeast gene is missing. Claim 9, on the other hand, proposes a "loaded" vector bearing a deletion into the 5' untranslated leader sequence of the yeast gene which affords the promoter.

The patent specification gives examples of vector constructs in which a DNA sequence encoding leucocyte interferon D is inserted together with its start signal downstream of the 5' flanking sequence of the yeast ADH gene including the promoter and having deletions extending through the native start signal into the 5' untranslated leader region. Yeast

du gène de la levure qui fournit le promoteur;

- le vecteur "chargé" selon les revendications 9 et 28 porte une délétion dans la séquence leader 5' non traduite du gène de la levure qui fournit le promoteur.

En conséquence, la requête principale n'appelle aucune objection du point de vue de la nouveauté.

Les revendications indépendantes selon les requêtes subsidiaires I, II et III comportent toutes, entre autres, la caractéristique de la délétion dans la séquence leader 5' non traduite. Par conséquent, pour les raisons qui ont déjà été indiquées, ces requêtes elles non plus n'appellent pas d'objections en ce qui concerne la nouveauté.

5. Activité inventive (article 56 CBE)

5.1 Requête principale

5.1.1 Le problème technique

Compte tenu de l'antériorité (24'), on peut considérer que le problème à résoudre par le brevet en litige consiste à construire d'autres vecteurs d'expression dans la levure se prêtant à l'expression dans la levure de n'importe quel gène exogène voulu.

5.1.2 La solution proposée

Pour résoudre ce problème, il est proposé dans la revendication 1 de construire un vecteur "vide" qui porte, en aval de la séquence flankant 5' d'un gène de levure qui fournit le promoteur, un site pour l'insertion de la séquence d'ADN exogène voulue avec un signal d'initiation propre. Ce vecteur "prêt à l'emploi" ne comporte pas le signal d'initiation dudit gène de levure. La revendication 9 propose quant à elle un vecteur "chargé", portant une délétion dans la séquence leader 5' non traduite du gène de la levure qui fournit le promoteur.

Il est donné dans la description du brevet des exemples de vecteurs dans lesquels une séquence d'ADN codant l'interféron D de leucocyte est insérée avec son signal d'initiation en aval de la séquence flankant 5' du gène ADH de la levure, y compris le promoteur, et contenant des délétions allant du signal d'initiation natif jusqu'à la région leader 5' non tra-

natürliche Startsignal hinaus in die nichttranslatierte 5'-Leaderregion hinein erstrecken. Es wird der Nachweis erbracht, daß Hefezellen, die mit diesen Vektorstrukturen transformiert worden sind, ein biologisch aktives Erzeugnis exprimieren (s. Tabelle 1).

5.1.3 Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit

5.1.3.1 Dr. Guarente lieferte mit seiner mündlichen Offenbarung (24') nach Ansicht der Konferenzteilnehmer die erste Demonstration einer Expression einer für Hefe exogenen Sequenz in Hefe unter der Steuerung eines Hefegenpromotors [s. hierzu insbesondere die Anmerkungen in der Entgegnung 124].

5.1.3.2 Da es zur normalen Arbeit eines Fachmanns gehört, sich laufend um die Beseitigung von Mängeln und Nachteilen und die Verbesserung bekannter Vorrichtungen oder Erzeugnisse zu bemühen (s. hierzu z. B. die Entscheidungen T 15/81, ABI. EPA 1982, 2, Nr. 3 der Entscheidungsgründe und T 195/84, ABI. EPA 1986, 121, Nr. 8.1 der Entscheidungsgründe), darf man realistisch davon ausgehen, daß der Fachmann, der die Präsentation Dr. Guarentes (24') kannte, sofort daran gedacht hätte, Alternativen zu den dargelegten Vektoren und Verfahren zu entwickeln oder diese zu verbessern.

5.1.3.3 Einige Entscheidungen auf biotechnologischem Gebiet enthalten bereits eine Definition des Durchschnittsfachmanns für die Zwecke des Artikels 56 EPÜ (s. z. B. T 60/89, ABI. EPA 1992, 268, Nr. 2.2.4 der Entscheidungsgründe; T 500/91 vom 21. Oktober 1992, Nr. 2.2 der Entscheidungsgründe und T 223/92 vom 20. Juli 1993, Nr. 5.5 der Entscheidungsgründe, beide Entscheidungen nicht im ABI. EPA veröffentlicht).

Die Kammer hält es für nützlich, im Rahmen dieser Entscheidung einige Überlegungen darüber anzustellen, wie der Fachmann an etwaige Änderungen oder Anpassungen bekannter Erzeugnisse (z. B. eines Plasmids) oder Verfahren (z. B. eines Versuchsprotokolls) herangeht. Sie will auf diese Weise eine möglichst objektive Antwort auf die Frage geben, wie man erkennt, ob die Vornahme einer bestimmten Änderung an einer Struktur oder einem Verfahren für den Fachmann naheliegend wäre, ohne dabei in den Fehler einer Ex-post-facto-Analyse zu verfallen.

cells transformed with such vector constructs are shown to express a biologically active product (see Table 1).

5.1.3 Assessment of inventive step

5.1.3.1 Dr Guarente provided with his oral disclosure (24') what was perceived at the conference as the first demonstration of expression in yeast of a sequence exogenous thereto under the control of a yeast gene promoter [see in this respect in particular the comments in document (124)].

5.1.3.2 As it is the normal task of the skilled person to be constantly occupied with the elimination of deficiencies, with the overcoming of drawbacks and with the achievement of improvements of known devices and/or products (in this respect see, for example, decisions T 15/81, OJ EPO 1982, 2, point 3 of the Reasons and T 195/84, OJ EPO 1986, 121, point 8.1 of the Reasons), it is realistic to assume that a skilled person aware of the presentation by Dr Guarente (24') would have readily considered the problem of providing alternatives and/or improvements to the disclosed vectors and methods.

5.1.3.3 A number of decisions in the field of biotechnology have already provided a definition of the person skilled in the art for the purpose of Article 56 EPC (see, for example, T 60/89, OJ EPO 1992, 268, point 2.2.4 of the Reasons; T 500/91 dated 21 October 1992, see point 2.2 of the Reasons and T 223/92 dated 20 July 1993, see point 5.5 of the Reasons, both not published in the OJ EPO).

The board considers it useful for the purpose of the present decision to make some considerations on what is believed to be the attitude of the said person skilled in the art vis-à-vis possible changes, modifications and/or adjustments in known products (eg a plasmid) or procedures (eg an experimental protocol): this with a view to providing a possibly objective answer to the question whether or not the introduction of a given change in a structure or in a procedure can be seen as obvious for the skilled person, avoiding any ex post facto analysis.

duite. Il est montré dans cette description que les cellules de la levure transformées au moyen de tels vecteurs expriment un produit biologiquement actif (cf. tableau 1).

5.1.3 Appréciation de l'activité inventive

5.1.3.1 L'exposé oral (24') de M. Guarente a été considéré par les participants à la conférence comme la première démonstration qui ait été faite de l'expression dans la levure d'une séquence qui lui est exogène, sous le contrôle d'un promoteur du gène de la levure (cf. à cet égard en particulier les observations figurant dans le document (124)).

5.1.3.2 Etant donné que l'homme du métier doit normalement s'efforcer sans cesse d'éliminer les défauts, de remédier aux inconvénients, et d'apporter des améliorations à des dispositifs et/ou à des produits connus (cf. par ex. à ce sujet les décisions T 15/81, JO OEB 1982, 2, point 3 des motifs et T 195/84, JO OEB 1986, 121, point 8.1 des motifs), on peut raisonnablement penser qu'un homme du métier qui aurait eu connaissance de l'exposé de M. Guarente (24') aurait immédiatement cherché à mettre au point d'autres solutions et/ou à améliorer les vecteurs et méthodes qui avaient été divulgués.

5.1.3.3 Un certain nombre de décisions dans le domaine de la biotechnologie ont déjà donné une définition de l'homme du métier tel que visé par l'article 56 CBE (cf. par ex. la décision T 60/89, JO OEB 1992, 268, point 2.2.4 des motifs, et deux décisions non publiées au JO OEB : T 500/91 en date du 21 octobre 1992, point 2.2 des motifs et T 223/92 en date du 20 juillet 1993, point 5.5 des motifs).

La Chambre juge bon, avant de rendre la présente décision, de faire quelques remarques au sujet de ce que l'on considère comme étant la réaction normale de l'homme du métier face aux changements, modifications et/ou adaptations qui peuvent être apportés à des produits (par ex. un plasmide) ou à des procédés connus (par ex. un protocole d'expérimentation). Elle se propose ce faisant de répondre de manière aussi objective que possible à la question de savoir si un changement donné apporté à une structure ou à un procédé peut ou non être considéré comme évident pour l'homme du métier, en dehors de toute analyse a posteriori.

Nach Auffassung der Kammer ist sich der Fachmann auf diesem Gebiet durchaus dessen bewußt, daß schon eine kleine strukturelle Änderung eines Erzeugnisses (z. B. eines Vektors, eines Proteins, einer DNA-Sequenz) oder eines Verfahrens (z. B. eines Reinigungsverfahrens) drastische funktionelle Änderungen hervorrufen kann. Daher würde sich der Fachmann immer am Stand der Technik ausrichten und eine etwaige Änderung oder Anpassung vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstands sorgfältig abwägen, bevor er zu Werke geht. Er nähme also nach Ansicht der Kammer eine **konservative Haltung** ein. Darunter darf jedoch nicht verstanden werden, daß er gar nicht oder nur widerstrebend bereit wäre, ein bekanntes Erzeugnis oder Verfahren abzuändern oder anzupassen, sondern vielmehr, daß er dabei **vorsichtig** vorgehe. So würde der betreffende Fachmann z. B. weder gegen ein bestehendes Vorurteil angehen noch sich auf "sakrosanktes" oder unsicheres Terrain vorwagen, noch unkalkulierbare Risiken eingehen. Er wäre jedoch bereit, im Rahmen der üblichen Konstruktionsverfahren nach sich anbietenden geeigneten Änderungen oder Anpassungen zu suchen, die wenig Mühe und Aufwand verursachen und kein oder allenfalls nur ein kalkulierbares Risiko mit sich bringen, um auf diese Weise vor allem zu handlicheren oder passenderen Erzeugnissen oder zu Verfahrensvereinfachungen zu gelangen. Insbesondere hielte ein auf einem bestimmten Gebiet (z. B. der Expression in Hefe) tätiger Fachmann ein Mittel, das sich auf einem benachbarten Gebiet der Technik (z. B. der bakteriellen Technik) als brauchbar erwiesen hat, auch auf seinem eigenen Fachgebiet für geeignet, wenn eine solche Übertragung des technischen Wissens ohne weiteres möglich wäre.

5.1.3.4 Ausgehend von diesen Überlegungen lautet die Frage also nicht, ob der Fachmann den Versuch hätte unternehmen können, die in Dokument 24' offenbarte technische Lehre zu ändern, sondern ob er dies auch tatsächlich getan hätte. Bei der Beantwortung dieser Frage sollte man berücksichtigen, daß der Fachmann auf dem Gebiet der Expression von Polypeptiden in Hefe allen Grund hatte, sich in Richtung der technischen Lehre des streitigen Patents zu bewegen, weil er wußte, wie er die technische Lehre des aus einem benachbarten Fachgebiet,

In the board's view, the skilled person in this field is well aware of the fact that even a small structural change in a product (eg a vector, a protein, a DNA sequence) or in a procedure (eg a purification process) can produce dramatic functional changes. Therefore, the said expert would constantly be conditioned by the prior art and, before taking action, would carefully ponder any possible modification, change or adjustment against the background of the existing knowledge. Under these circumstances, in the board's view, the skilled person would adopt **a conservative attitude**. However, this must not be seen in the sense of being reluctant or opposed to modify or adjust a known product or process, but rather in the sense of being **cautious**. For example, the skilled person in question would neither go against an established prejudice nor try to enter into "sacro-sanct" or unpredictable areas nor take incalculable risks. However, within the normal design procedures, the said expert would readily seek appropriate, manifest changes, modifications or adjustments which involve little trouble or work and no risks or only calculable risks, especially for the sake of obtaining a more handy or convenient product or of simplifying a procedure. In particular, the skilled person working in one field (eg expression in yeast) would regard a means conveniently adopted in a neighbouring field (eg the bacterial art) as being readily usable also in that field, if this transfer of technical knowledge involves nothing out of the ordinary.

5.1.3.4 Taking the above considerations into account, the proper question to ask is not whether the skilled person could have tried to modify the technical teaching disclosed in document (24'), but whether he or she would have done so. In seeking an answer to this question it should be borne in mind that the skilled person in the field of expression of polypeptides in yeast had good reasons to move in the direction of the technical teaching of the patent in suit, because the skilled person knew how to adjust the technical teaching in (24') from an adjacent neighbour-

De l'avis de la Chambre, l'homme du métier spécialiste du domaine considéré sait parfaitement qu'une modification structurelle même mineure apportée à un produit (tel qu'un vecteur, une protéine, une séquence d'ADN) ou à un procédé (par ex. un procédé de purification) peut entraîner des changements fonctionnels considérables. Par conséquent, il devrait constamment prendre en considération l'état de la technique et avant d'agir, réfléchirait soigneusement, compte tenu des connaissances existantes, aux conséquences de tout changement, modification ou adaptation qui pourrait être apporté(e). Dans ces conditions, il adopterait, de l'avis de la Chambre, **une attitude conservatrice**, ce qui ne signifie pas toutefois qu'il se montrerait réticent, voire hostile, lorsqu'il s'agirait de modifier ou d'adapter un produit ou un procédé connu, mais plutôt qu'il se montrerait **prudent**. C'est ainsi qu'il n'irait pas à l'encontre de préjugés bien établis, pas plus qu'il ne tenterait de s'aventurer dans des domaines considérés comme "sacro-saints" ou imprévisibles, et ne prendrait pas de risques incalculables. Cet homme du métier s'efforcerait toutefois, dans le cadre des procédures habituelles de mise au point, d'apporter des changements, modifications ou adaptations appropriés, s'imposant à l'évidence, ne nécessitant que peu d'efforts ou de travail, et ne présentant aucun risque, ou uniquement des risques mesurables, ceci en vue notamment d'obtenir un produit plus commode ou plus pratique, ou de simplifier un procédé. En particulier, l'homme du métier spécialiste d'un seul domaine (par ex. l'expression dans la levure) considérerait qu'un moyen qui a été mis en oeuvre avec succès dans un domaine voisin (par ex. le domaine des bactéries) pourrait être utilisé sans problème dans le domaine de l'expression dans la levure, si cette transposition de connaissances techniques ne constitue pas une démarche sortant de l'ordinaire.

5.1.3.4 Compte tenu des remarques qui viennent d'être faites, la question à se poser n'est pas de savoir si l'homme du métier aurait pu avoir l'idée d'essayer de modifier l'enseignement technique divulgué dans le document (24'), mais s'il aurait entrepris une telle modification. Or, il est à signaler à ce propos que l'homme du métier travaillant dans le domaine de l'expression de polypeptides dans la levure avait de bonnes raisons de s'inspirer de l'enseignement technique du brevet en litige, parce qu'il savait comment les connaissances techniques acquises dans un

nämlich der bakteriellen Gentechnik, stammenden Dokuments 24' würde anpassen müssen. Dies wäre für einen Fachmann Anreiz genug gewesen, zumindest den Versuch zu unternehmen, das Wissen über die bakterielle Technik auf Hefe zu übertragen. Es ist darauf hinzuweisen, daß insoweit der Fachmann auf dem Gebiet der bakteriellen Gentechnik gleichzeitig auch der für Hefen zuständige ist.

5.1.3.5 Was nun die in Anspruch 1 des Streitpatents vorgeschlagene Lösung anbelangt, so stellt die Kammer hierzu fest, daß sich der "leere" Vektor in diesem Anspruch von dem in der Entgegenhaltung 24' offenbarten "leeren" Plasmid nur dadurch unterscheidet, daß er nicht das Startsignal (ATG) des Hefegens enthält, das den Promotor zur Verfügung stellt. Hinter diesem Vorschlag des vorliegenden Patents steht der Gedanke, einen "einsatzbereiten" Vektor bereitzustellen, in den eine DNA-Sequenz eingefügt werden kann, die aus einem Startsignal, einer exogenen DNA-Sequenz und (wahlweise) aus einem Terminationssignal besteht. Dieser Ansatz war jedoch bereits aus der bakteriellen Technik bekannt [s. z. B. Entgegenhaltung 120, insbesondere Abb. 1 A]. Der Stand der Technik enthielt nichts, was den Fachmann bei der Konstruktion von Hefe-Expressionsvektoren davon abgehalten hätte, dieses Konzept auch auf Hefen anzuwenden. Außerdem hätte es für den Fachmann keinen Unterschied gemacht, ob das Startsignal bereits im Vektor vorhanden ist oder ob es zusammen mit der exogenen DNA-Sequenz eingeführt wird, solange es sich nur an der richtigen Stelle im Vektor befindet.

Nach Auffassung der Kammer wäre die strukturelle Veränderung, die den Unterschied zwischen dem Vektor nach Anspruch 1 und dem "leeren" Plasmid nach Dokument 24' ausmacht, von einem Fachmann, der sich mit der Konstruktion alternativer Hefe-Expressionsvektoren befaßt, ohne weiteres in Betracht gezogen worden. Die Vornahme einer solchen Veränderung bei dem bekannten Plasmidvektor verlangte dem Fachmann nichts ab, was außerhalb seiner normalen Aufgaben gelegen hätte; sie weist demnach keine erfinderische Tätigkeit auf, sondern ist lediglich eine Frage der technischen Zweckmäßigkeit.

5.1.3.6 Der "beladene" Vektor nach den Ansprüchen 9 und 28 unterscheidet sich von dem in der Entgegenhaltung 24' offenbarten "belade-

ing field, namely the bacterial art. This was a sufficient incentive for an expert at least to try to transform knowledge from the bacterial art to yeast. It is observed that in this respect the expert in the bacterial art and for yeast is the same.

5.1.3.5 Turning now to the solution proposed in claim 1 of the patent in suit, the board observes that the "empty" vector of this claim differs from the "empty" plasmid disclosed in (24') only in that it does not contain the start signal (ATG) of the yeast gene which affords the promoter. The idea beyond this proposal by the present patent is to provide a "ready-for-use" vector in which a DNA sequence consisting of start signal - exogenous DNA sequence - (optionally) termination signal can be inserted. This approach, however, was already known from the bacterial art [see, for example, document (120), in particular figure 1 (A)]. Nothing in the prior art indicated to the skilled person concerned with the construction of yeast expression vectors that the said approach would not have been usable in yeast. Moreover, for the skilled person it would have made no difference whether the start signal was already in place within the vector or it was introduced together with the exogenous DNA sequence, as long as it was properly positioned within the vector.

In the board's view, the structural change which makes the difference between the vector of claim 1 and the "empty" plasmid of (24') is one that a skilled person occupied with the construction of alternative yeast expression vectors would have readily considered. The introduction of such a change into the known plasmid vector required for a skilled person nothing out of the ordinary and thus involved no inventive skill, all being a matter of technical convenience.

5.1.3.6 The "loaded" vector of claims 9 and 28 differs from the "loaded" plasmid disclosed in (24') in that it contains deletions into the 5'

domaine voisin, celui des bactéries, avaient été transposées dans l'enseignement technique de l'antériorité (24'). Cela était suffisant pour l'inciter tout au moins à essayer de transposer dans le domaine de la levure les connaissances acquises dans le domaine des bactéries. L'on notera qu'à cet égard, c'est le même homme du métier qui est spécialiste à la fois des bactéries et de la levure.

5.1.3.5 En ce qui concerne maintenant la solution proposée dans la revendication 1 du brevet en litige, la Chambre observe que la seule différence existant entre le vecteur "vide" selon cette revendication et le plasmide "vide" divulgué dans l'antériorité (24') tient à ce que le vecteur "vide" ne contient pas le signal d'initiation (ATG) du gène de la levure qui fournit le promoteur. Si cette solution a été proposée dans le brevet en litige, c'est parce que l'on voulait obtenir un vecteur "prêt à l'emploi", dans lequel peut être insérée une séquence d'ADN composée comme suit : signal d'initiation - séquence d'ADN exogène - signal de terminaison (en option). Or, cette approche était déjà connue dans le domaine des bactéries (cf. par ex. le document (120), notamment la figure 1(A)). Rien dans l'état de la technique ne dissuadait l'homme du métier spécialiste de la construction de vecteurs d'expression dans la levure de suivre également cette approche dans le domaine de la levure. De surcroît, peu lui importait que le signal d'initiation se trouve déjà dans le vecteur ou qu'il soit introduit avec la séquence d'ADN exogène, dès lors qu'il était correctement positionné dans le vecteur.

De l'avis de la Chambre, l'homme du métier qui aurait étudié la construction d'autres vecteurs d'expression dans la levure aurait fort bien pu avoir l'idée de ce changement structurel par lequel le vecteur selon la revendication 1 se distingue du plasmide "vide" divulgué dans l'antériorité (24'). Apporter une telle modification au vecteur plasmidique connu ne sortait pas du cadre normal des activités de l'homme du métier, et n'impliquait donc aucune activité inventive, puisqu'il s'agissait au total d'une simple question de commodité technique.

5.1.3.6 Le vecteur "chargé" selon les revendications 9 et 28 diffère du plasmide "chargé" divulgué dans l'antériorité (24') en ce qu'il contient

nen" Plasmid dadurch, daß er in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Hefegens hineinreichende Deletionen enthält, wobei das Hefegen den Promotor zur Verfügung stellt. Die Kernfrage bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit dieser Ansprüche lautet, ob ein Fachmann ausgehend von der Lehre der Entgegenhaltung 24' die Einführung dieser Deletionen ohne weiteres in Betracht gezogen hätte.

Hierzu bringt der Beschwerdeführer im wesentlichen vor, daß der Fachmann das unkalkulierbare Risiko einer Manipulation in dieser Region nicht eingegangen wäre, weil nur sehr wenig darüber bekannt gewesen sei, wie sich dies auf die Expression in Hefe auswirken könnte. Außerdem sei über Hefepromotoren und insbesondere ihre 3'-Grenzen zu wenig bekannt, als daß es für den Fachmann naheliegend gewesen wäre, in die nichttranslatierte 5'-Leaderregion hineinreichende Deletionen vorzunehmen. Daher hätte der Fachmann diese Region als "sakrosankt" betrachtet.

Die Kammer bemerkt hierzu, daß Anfang 1981 bereits eine Reihe von Hefegenen kloniert und sequenziert und die stromauf- und stromabwärts darin enthaltenen Sequenzen identifiziert worden waren [s. z. B. Entgegenhaltung 13A, insbesondere Abb. 25, und Entgegenhaltung 28]. Es war bekannt, daß in der oberen Region der das 5'-Endeflankierenden Sequenzen Promotorsequenzen lagen [s. Entgegenhaltungen 13A und 24']. Das Modell, bei dem die Translation in Hefe beim ersten AUG stromabwärts vom 5'-Ende der mRNA einsetzt, ohne daß die Sequenz weitere Bedingungen erfüllen muß, war weithin anerkannt und akzeptiert [s. Entgegenhaltungen 28, 30 und 120]. So hatten insbesondere die in der Entgegenhaltung 30 beschriebenen Studien gezeigt, daß es nicht unbedingt einer bestimmten Sequenz am 5'-Ende des Initiationscodons bedarf und daß die Translation bei dem dem 5'-Ende der mRNA am nächsten liegenden AUG-Codon beginnt. Diese Entgegenhaltung ist für die vorliegende Diskussion besonders relevant und sollte näher erläutert werden.

5.1.3.7 Bei den in der Entgegenhaltung 30 beschriebenen Studien wurden Mutationen in der Cyc1-Position eines mutierten Hefestamms durchgeführt, dem das normale ATG-Codon fehlte, um intragene Revertanten zu erzielen, bei denen das Initiationscodon an eine andere Stel-

untranslated leader sequence of the yeast gene which affords the promoter. A key question with respect to inventive step of these claims is whether a skilled person, starting from the teaching of (24'), would have readily considered making such deletions.

In this respect the appellant substantially maintains that the skilled person would not have taken the incalculable risk of carrying out any engineering in the said region because little was known about its possible influence on expression in yeast. Moreover, in its submissions, too little was known about yeast promoters, in particular about their 3' boundaries, to render obvious for the skilled person making deletions in the 5' untranslated leader region. Thus, in the appellant's opinion, the skilled person regarded this region as "sacrosanct".

The board observes that in early 1981 a number of yeast genes had been cloned and sequenced and the upstream and downstream sequences therein had been identified [see, for example, document (13A), in particular Figure 25, and document (28)]. Promoter sequences were known to be located in the upper region of the 5' flanking sequences [see documents (13A) and (24')]. The model in which translation started in yeast at the first AUG downstream from the 5' terminus of the mRNA, with no other sequence requirements, found wide support and acceptance [see documents (28), (30) and (120)]. In particular, the studies disclosed in document (30) had established that there was no absolute requirement for a particular sequence 5' to the initiation codon and that translation started at the AUG codon closest to the 5' end of the mRNA. The latter document is particularly relevant to the present discussion and deserves further analysis.

5.1.3.7 The studies of document (30) were carried out by performing mutations in the Cyc1 locus of a mutant yeast strain that lacked the normal ATG codon so as to obtain intragenic revertants in which the initiation codon was relocated within the region occupied by codons -3 to

des délétions dans la séquence leader 5' non traduite du gène de la levure qui fournit le promoteur. La question-clé à poser pour pouvoir apprécier l'activité inventive qu'impliquent ces revendications est de savoir si, partant de l'enseignement de l'antériorité (24'), un homme du métier aurait pu avoir l'idée d'entreprendre de telles délétions.

S'agissant de ces délétions, le requérant affirme en substance que l'homme du métier n'aurait pas pris le risque incalculable de réaliser une manipulation quelconque dans ladite région, car l'on connaissait mal l'influence que cette manipulation pouvait avoir sur l'expression dans la levure. Il a également allégué que l'on en savait trop peu sur les promoteurs de la levure, et notamment sur leurs extrémités 3', pour que l'idée de réaliser des délétions dans la région leader 5' non traduite puisse s'imposer à l'homme du métier. De l'avis du requérant, l'homme du métier considérerait cette région comme "sacro-sainte".

La Chambre note qu'au début de l'année 1981, un certain nombre de gènes de la levure avaient été clonés et séquencés et que les séquences situées en amont et en aval avaient été identifiées (cf. par ex. le document (13A), en particulier la figure 25, et le document (28)). On savait que les séquences promoteurs étaient situées dans la région supérieure des séquences flanquant 5' (cf. documents (13A) et (24')). La thèse selon laquelle la traduction était initiée dans la levure au premier AUG en aval de l'extrémité 5' de l'ARNm, les séquences n'ayant à répondre à aucune autre exigence, trouvait de nombreux partisans et était largement admise (cf. documents (28), (30) et (120)). Il découlait notamment des études faites dans le document (30) qu'il n'était rien exigé impérativement en ce qui concerne la situation d'une séquence 5' par rapport au codon d'initiation et que la traduction débutait au codon AUG le plus proche de l'extrémité 5' de l'ARNm. Cederne document, particulièrement pertinent en l'espèce, mérite une analyse plus approfondie.

5.1.3.7 Les études du document (30) faisaient intervenir des mutations dans le locus Cyc1 d'une souche de levure mutante qui ne possédait pas le codon ATG normal, de façon à obtenir des révertants intragéniques dans lesquels le codon d'initiation était déplacé à l'intérieur de la région

le innerhalb der aus den Codons -3 bis 9 bestehenden Region verlagert ist. Es war festzustellen, daß normale Mengen von Iso-1-cytochrom c gebildet werden, wenn die Translation an den Codonpositionen -3, -2, 3 und 5 sowie der normalen Position -1 entsprechenden Stellen beginnt; daraus wurde der Schluß gezogen, daß das Translations-Initiationscodon irgendwo in einem sich über 37 Nucleotide erstreckenden Bereich und wahrscheinlich an jeder Stelle liegen kann, die dem normalen Initiationscodon vorausgeht oder auf es folgt.

Der Beschwerdeführer weist nachdrücklich darauf hin, daß die in der Entgegenhaltung 30 beschriebenen Studien

- **keine** Deletionen, sondern Mutationen betreffen;

- sich **nicht** mit der Transkription, sondern mit der Initiierung der Translation befaßten;

- keine konkreten DNA-Sequenzdaten erwähnten.

Somit habe aus diesen Studien nicht gefolgert werden können, daß in der Leadersequenz eines Hefegens ohne weiteres Veränderungen vorgenommen werden könnten.

Die Kammer neigt nun aber zu der Ansicht, daß der Fachmann der Entgegenhaltung 30 ohne weiteres entnehmen konnte, daß Veränderungen in der DNA in der Region unmittelbar stromaufwärts vom Startsignal (Leaderregion) - zumindest im Wege der Mutation - möglich sind, und zwar aus folgenden Gründen:

- Die Änderungen in der Position des Translations-Initiationscodons, über die in der Entgegenhaltung 30 in Zusammenhang mit den mRNA-Sequenzen berichtet wird, spiegelten die durch die Mutationen an den entsprechenden Stellen in der DNA hervorgerufenen Veränderungen wider. Um dies zu erkennen, bedurfte es keiner konkreten DNA-Daten.

- Die Tatsache, daß die Translation in den mutierten intragenen Revertanten in normalem oder fast normalem Umfang stattgefunden hatte, legte den Schluß nahe, daß die Transkription, die bei der DNA-Expression der Translation vorausgeht, ebenfalls relativ ungestört vor sich ging.

Daher ist die Kammer der Ansicht, daß der Fachmann ausgehend von

9. It was observed that normal amounts of iso-1-cytochrome c occurred when translation initiated at the sites corresponding to codon positions -3, -2, 3 and 5 as well as the normal position -1 and it was therefore concluded that the initiation translation codon could be located anywhere within a region spanning 37 nucleotides and presumably at any site preceding and following the site of the normal initiation codon.

The appellant insists that the studies reported in document (30):

- dealt with mutations, **not** deletions;

- were concerned with the initiation of translation, **not** with transcription;

- did not report any explicit DNA sequence data.

Thus, in its submissions, the said studies did not allow the conclusion that alterations could readily be introduced into the leader sequence of a yeast gene.

The board is rather of the view that the skilled person would have readily concluded from document (30) that alterations, at least by way of mutation, in the region just upstream of the start signal (leader region) in the DNA were feasible. This is because:

- the changes in the position of the translation initiation codon reported in document (30) with reference to the mRNA sequences reflected the alterations produced by the mutations at the corresponding site into the DNA. No explicit DNA data were necessary to recognise this;

- the fact that translation had taken place with normal or near-normal efficiencies in the mutated intragenic revertants must have implied that transcription, which precedes translation in DNA expression, had also occurred rather undisturbed.

Consequently, the board believes that the skilled person on the basis

occupée par les codons -3 à 9. Il a été observé que l'iso-1-cytochrome c était produit en quantités normales lorsque la traduction débutait aux sites correspondant aux positions des codons -3, -2, 3 et 5 ainsi qu'à la position normale -1, et il a été conclu par conséquent que le codon d'initiation de la traduction pouvait être situé n'importe où à l'intérieur d'une région couvrant 37 nucléotides et probablement sur n'importe quel site précédant ou suivant le site du codon d'initiation normal.

Le requérant insiste sur le fait que les études qui ont été faites dans le document (30):

- portaient sur des mutations, **et non** sur des délétions;

- concernaient l'initiation de la traduction, **et non** la transcription;

- ne fournissaient aucune information claire au sujet des séquences d'ADN.

Il a donc allégué que ces études ne permettaient pas de conclure qu'il était facile d'apporter des modifications dans la séquence leader d'un gène de levure.

La Chambre quant à elle estime plutôt que l'homme du métier aurait aisément conclu du document (30) que des modifications pouvaient être apportées, au moins par voie de mutation, dans la région de l'ADN se trouvant juste en amont du signal d'initiation (région leader). En effet :

- les changements de position du codon d'initiation de la traduction par rapport aux séquences d'ARNm dont il est rendu compte dans le document (30) reflétaient les modifications apportées à l'ADN par les mutations intervenues sur le site correspondant. Il n'était pas nécessaire de disposer d'informations claires au sujet de l'ADN pour pouvoir le constater ;

- le fait que la traduction se soit déroulée avec une efficacité normale ou quasi-normale dans les révertants intragéniques mutés ne pouvait que signifier que la transcription, qui précède la traduction dans l'expression de l'ADN, avait elle aussi eu lieu pratiquement sans problème.

En conséquence, la Chambre estime que l'homme du métier qui se serait

der Lehre der Entgegenhaltung 30 die unmittelbar vor dem Startsignal eines Hefegens liegende Region (die nichttranslatierte 5'-Leaderregion) trotz der angeblichen Ungewißheit über die mögliche Funktion der Leadersequenz nicht als "sakrosankt" oder "unantastbar" angesehen hätte. Die Tatsache, daß sich durch Punktmutationen in dieser Region die Translationswirkung nicht nennenswert geändert hatte, weist vielmehr darauf hin, daß hier Änderungen machbar sind.

5.1.3.8 Nun gilt es noch zu klären, ob es der Fachmann, der sich vor die Aufgabe gestellt sieht, alternative Hefe-Expressionsvektoren bereitzustellen, in Betracht gezogen hätte, die aus der Entgegenhaltung 24' bekannten Vektoren durch Deletionen in der nichttranslatierten 5'-Leadersequenz des den Promotor stellenden Hefegens zu verändern.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, daß in der Entgegenhaltung 30 ausdrücklich darauf hingewiesen wird, daß das Initiationscodon unter anderem an einer Stelle vor seiner normalen Position liegen könnte (z. B. an der den Codons -3, -2 entsprechenden Stelle). Dies war für den Fachmann gleichbedeutend mit der Lehre, daß durch Herbeiführen einer mutationsbedingten Änderung der Codons das Startsignal von seiner normalen Position stromaufwärts zum Promotor hin, also in die nichttranslatierte 5'-Region hinein, verlagert werden könnte. Der Fachmann wußte aus der bakteriellen Gentechnik [s. z. B. Entgegenhaltung 120, insbesondere S. 1429, linke Spalte, Passage betreffend Abb. 1 B], daß der Abstand zwischen dem Promotor und dem ATG-Startsignal durch Heraus schneiden mittels Nucleasen variiert werden kann. Durch diesen Stand der Technik war ihm auch bekannt, daß der Abstand zwischen dem Promotor und dem Startsignal optimiert werden kann. Somit bot es sich als eine der Möglichkeiten zur Veränderung des "beladenen" Plasmids nach Entgegenhaltung 24' an, den Abstand zwischen dem Startsignal der exogenen Gene und dem Promotor zu ändern, von dem bekannt war, daß er in der oberen Region der das 5'-Ende flankierenden Sequenz des Hefegens lag (s. Nr. 4.1, Abs. 4). Zur Durchführung dieser Veränderung standen dem Fachmann zwei Möglichkeiten offen:

- Entweder führt er durch Mutation eine Änderung in den dem natürlichen Startsignal vorgelagerten

of the teaching of document (30) would not have regarded the region immediately preceding the start signal of a yeast gene (the 5' untranslated leader region) as being "sacrosanct" or "untouchable" in spite of alleged uncertainties about a possible function of the leader sequence. The fact that the introduction of point mutations in this region had not sensibly changed translation efficiency rather indicated that alterations therein were feasible.

5.1.3.8 It still remains to be established whether a skilled person faced with the problem of providing alternative yeast expression vectors would have considered modifying those known from (24') by carrying out deletions into the 5' untranslated leader sequence of the yeast gene which afforded the promoter.

In respect of this question, it is observed that document (30) expressly indicated that the initiation codon could be located inter alia at a site preceding its normal position (eg at the site corresponding to codons -3, -2). This amounted for the skilled person to the teaching that by producing a change of the codons through mutation the start signal could be moved towards the promoter, upstream of its normal position, ie into the 5' untranslated leader region. The skilled person knew from the bacterial art [see, for example, document (120), in particular on page 1429, left-hand column, the passage referring to Figure 1 (B)] that the distance between the promoter and the ATG start signal could be varied by way of resection with nucleases. From the said prior art the skilled person knew that the distance between the promoter and the start signal could be optimised. Thus, one of the possible modifications into the "loaded" plasmid of (24') which would have readily occurred to the skilled person was the changing of the distance between the start signal of the exogenous gene and the promoter that was known to be located in the upper region of the 5' flanking sequence of the yeast gene (see point 4.1, fourth paragraph, above). In order to perform such modification the skilled person had two possibilities:

- either produce by mutation a change in the codons preceding the natural start signal as taught by doc-

fondé sur l'enseignement du document (30) n'aurait pas considéré comme "sacro-sainte" ou "intouchable" la région d'un gène de levure précédant immédiatement le signal d'initiation (la région leader 5' non traduite), en dépit des incertitudes dont il a été fait état au sujet de la fonction que pourrait avoir la séquence leader. Le fait que l'introduction de mutations ponctuelles dans cette région n'ait pas modifié de façon sensible l'efficacité de la traduction semblait plutôt indiquer que l'on pouvait y apporter des modifications.

5.1.3.8 Il reste encore à établir si un homme du métier qui aurait cherché à obtenir d'autres vecteurs d'expression dans la levure aurait eu l'idée de modifier les vecteurs divulgués dans le document (24'), en effectuant des délétions dans la séquence leader 5' non traduite du gène de la levure qui fournissait le promoteur.

La Chambre observe à cet égard que le document (30) indique expressément que le codon d'initiation pouvait notamment être placé à un site précédant sa position normale (par ex. au site correspondant aux codons -3, -2), ce qui revenait à enseigner à l'homme du métier qu'en changeant les codons par mutation, le signal d'initiation pouvait être déplacé vers le promoteur, en amont de sa position normale, c'est-à-dire dans la région leader 5' non traduite. L'homme du métier savait que dans le domaine des bactéries (cf. par ex. le document (120), notamment page 1429, colonne de gauche, passage se référant à la figure 1(B)), la distance séparant le promoteur du signal d'initiation ATG pouvait être modifiée par résection à l'aide de nucléases (cf. qu'elle pouvait être optimisée. En conséquence, l'une des modifications que l'homme du métier aurait pu fort bien avoir eu l'idée d'apporter dans le plasmide "chargé" selon l'antériorité (24') était le changement de distance entre le signal d'initiation du gène exogène et le promoteur, dont on savait qu'il était localisé dans la région supérieure de la séquence flanquant 5' du gène de la levure (cf. point 4.1 supra, quatrième alinéa). Pour ce faire, l'homme du métier avait deux possibilités:

- soit changer par mutation les codons précédant le signal d'initiation naturel, comme l'enseignait le

Codons herbei, wie es in der Entgegenhaltung 30 beschrieben wird, oder

- er schneidet Nucleotide heraus, führt also Deletionen in den nicht wesentlichen Regionen stromaufwärts vom Startsignal herbei, wie dies aus der bakteriellen Gentechnik bekannt ist.

Beide Möglichkeiten verlangen vom Fachmann nichts, was über seine normalen Aufgaben hinausginge, sondern erfordern nur Routineversuche.

Die Kammer gelangt daher und auch aufgrund der unter Nr. 5.1.3.3 angestellten Überlegungen zu dem Schluß, daß es für den Fachmann naheliegend gewesen wäre, den aussichtsreichen Versuch zu unternehmen, das "beladene" Pläsmid nach der Entgegenhaltung 24' durch Herbeiführen einer oder mehrerer Deletionen in der nichttranslatierten 5'-Leadersequenz des den Promotor enthaltenden Hefegens zu verändern. Im Hinblick auf den Stand der Technik [insbesondere die Entgegenhaltungen 24' und 30] hätte er diese Modifizierung für machbar gehalten und etwaige damit verbundene Risiken als durchaus kalkulierbar eingeschätzt. Auf diese Weise wäre er ohne weiteres zu dem Hefevektor nach Anspruch 9 gelangt und hätte ihn - wie in Anspruch 28 beschrieben - zur Expression eines exogenen Polypeptids in Hefe verwenden können. Es handelt sich hierbei um übliche Konstruktionsvorgänge, die weder "Kreativität" noch "Erfindungsgabe" voraussetzen.

5.1.3.9 Aus diesen Gründen basieren die Ansprüche 1, 9 und 28 nicht auf erfinderischer Tätigkeit; der Hauptantrag ist demnach nicht gewährbar.

5.2 Hilfsantrag I

Die Ansprüche 1 bis 30 dieses Antrags entsprechen im wesentlichen den Ansprüchen 1 bis 30 des Hauptantrags mit dem einzigen Unterschied, daß sie alle als Verfahrensansprüche formuliert sind. Anspruch 1 enthält jedoch das Merkmal "wobei die flankierende Sequenz auch eine in die nichttranslatierte 5'-Leadersequenz des Gens hineinreichende Deletion enthält", das in Anspruch 1 des Hauptantrags fehlt.

Nach Angaben des Beschwerdefüh-

ument (30); or

- resect or produce deletions into non-essential regions upstream of the said start signal as known from the bacterial art.

Both possibilities required for the skilled person nothing out of the ordinary in the field and involved only routine trials.

Thus, also in view of the considerations made above in point 5.1.3.3, the board concludes that it would have been obvious for a skilled person to try with a reasonable expectation of success to modify the "loaded" plasmid of (24') by producing one or more deletions into the 5' untranslated leader sequence of the yeast gene which afforded the promoter. In view of the prior art [especially documents (24') and (30)], the skilled person would have regarded this modification as feasible and as involving only fully calculable risks, if any. Thereby the skilled person would have readily arrived at a yeast vector according to claim 9 and at its use for expressing an exogenous polypeptide in yeast according to claim 28. This was a matter of normal design procedures for which neither "creative thinking" nor "inventive talent" were necessary.

5.1.3.9 For the above reasons, claims 1, 9 and 28 lack an inventive step and the main request is consequently not allowable.

5.2 Auxiliary request I

Claims 1 to 30 of this request are essentially the same as claims 1 to 30 of the main request with the only difference that all claims are formulated as method claims. Claim 1, however, contains the feature "which flanking sequence also contains a deletion into the 5' untranslated leader sequence of said gene" which is absent in claim 1 of the main request.

In the appellant's submission this

document (30),

- soit effectuer des résections ou des délétions dans des régions non essentielles en amont dudit signal d'initiation, comme l'enseignait l'état de la technique dans le domaine des bactéries.

Ces deux méthodes possibles ne sortaient pas du cadre des activités normales de l'homme du métier et ne nécessitaient que des essais de routine.

En conséquence, compte tenu par ailleurs de ce qui a été développé ci-dessus au point 5.1.3.3, la Chambre conclut qu'il aurait été évident pour un homme du métier de tenter, et cela avec des chances raisonnables de succès, de modifier le plasmide "chargé" divulgué dans l'antériorité (24') en effectuant une ou plusieurs délétions dans la séquence leader 5' non traduite du gène de la levure qui fournissait le promoteur. Etant donné ce qu'enseignait l'état de la technique (notamment les documents (24') et (30)), l'homme du métier aurait considéré que cette modification était possible et ne présentait tout au plus que des risques entièrement calculables. Il lui aurait donc été facile d'obtenir un vecteur de la levure tel que celui exposé dans la revendication 9, et de l'utiliser pour exprimer un polypeptide exogène dans la levure comme cela avait été prévu dans la revendication 28. Il s'agissait là de procédures normales de mise au point, qui n'exigent aucune créativité, ni aucun talent inventif.

5.1.3.9 Pour les raisons qui viennent d'être exposées, les revendications 1, 9 et 28 n'impliquent aucune activité inventive. En conséquence, il ne peut être fait droit à la requête principale.

5.2 Requête subsidiaire I

Les revendications 1 à 30 selon cette requête sont pour l'essentiel identiques aux revendications 1 à 30 de la requête principale, à ceci près qu'elles sont toutes formulées comme des revendications de méthode. Toutefois, à la différence de la revendication 1 selon la requête principale, la revendication 1 selon cette requête subsidiaire contient la caractéristique suivante "ladite séquence flanquante contenant également une délétion dans la séquence leader 5' non traduite dudit gène".

Le requérant a allégué que cette

ers gibt dieser Antrag wieder, was tatsächlich **gemacht wurde**.

Nach Auffassung der Kammer reicht die bloße Umwandlung von Erzeugnisansprüchen in Verfahrensansprüche nicht aus, um dem Anspruchsgegenstand erfinderischen Charakter zu verleihen, wenn die kennzeichnenden Merkmale der beanspruchten Verfahren dieselben sind wie diejenigen des Erzeugnisses. Genau dies ist hier der Fall. Die in Zusammenhang mit dem Hauptantrag getroffene Feststellung, daß es keiner erfinderischen Tätigkeit seitens des Fachmanns bedurfte, um zu den beanspruchten "leeren" und "beladenen" Vektoren zu gelangen, hat zwangsläufig zur Folge, daß auch den Verfahren zu ihrer Herstellung eine erfinderische Tätigkeit abzusprechen ist. Daher ist der Hilfsantrag I aus denselben Gründen nicht gewährbar wie der Hauptantrag.

5.3 Hilfsanträge II und III

5.3.1 Die technische Aufgabe und ihre Lösung

Für beide Anträge stellt die mündliche Offenbarung Dr. Guarentes (24) den nächstliegenden Stand der Technik dar.

Die technische Aufgabe, die den beiden Anträgen zugrunde liegt, ist dieselbe wie die im Hauptantrag gestellte, nämlich die Konstruktion alternativer Hefe-Expressionsvektoren, die für die Expression eines gewünschten exogenen Gens in Hefe geeignet sind (s. Nr. 5.1.1).

Als Lösung wird in beiden Anträgen die Konstruktion eines "beladenen" Vektors (Anspruch 11) und eines "leeren" Vektors (Anspruch 1) vorgeschlagen.

Wie bereits gesagt (s. Nr. X), ist der Anspruch 1 in den beiden Hilfsanträgen II und III identisch. Es wird also mit dem "leeren" Vektor dieselbe Lösung vorgeschlagen.

Anspruch 11 unterscheidet sich in den beiden Anträgen dadurch, daß das den Anspruch 11 des Hilfsantrags II charakterisierende Merkmal, wonach "eine Transkriptions-Terminationssequenz für die DNA stromabwärts von der Insertionsstelle" vorgesehen ist, in Anspruch 11 des Hilfsantrags III durch die Worte "die von einer ein Hefegen flankierenden Sequenz bereitgestellt wird" näher erläutert wird.

request represents what **was done**.

In the board's view, the mere change of product claims into method claims is not enough to confer an inventive step on their subject-matter if the characterising features of the claimed methods are the same which characterise the product. This is precisely the case here. Since it has been concluded above in respect of the main request that the skilled person needed no inventive skill in order to arrive at the claimed "empty" and "loaded" vectors, it must necessarily be concluded that also the methods for preparing them did not require inventive skill. Therefore, auxiliary request I is not allowable for the same reasons given above in respect of the main request.

5.3 Auxiliary requests II and III

5.3.1 The technical problem and its solution

For both of these requests the closest prior art is represented by the oral disclosure of Dr Guarente (24).

The technical problem derivable therefrom is the same as for the main request, namely the construction of alternative yeast expression vectors suitable for expressing in yeast any exogenous gene of choice (see point 5.1.1, above).

As a solution thereto, the two requests provide in claim 11 the construct of a "loaded" vector and in claim 1 the construct of an "empty" vector.

As already stated (see section X, above), claim 1 is identical in both auxiliary requests II and III. Thus, in respect of the "empty" vector the same solution is offered.

Claim 11 differs in the two requests in that the feature related to the presence of "a transcription termination sequence for said DNA downstream of said insertion site" which characterises claim 11 of auxiliary request II is further specified in claim 11 of auxiliary request III by the expression "provided by a flanking sequence of a yeast gene".

requête correspond à ce qui avait été **réalisé**.

De l'avis de la Chambre, il ne suffit pas de transformer les revendications de produit en revendications de méthode pour que l'objet de ces revendications implique désormais une activité inventive, si les caractéristiques des méthodes revendiquées restent les mêmes que celles des produits, ce qui est précisément le cas dans la présente espèce. Etant donné qu'il a été conclu ci-dessus à propos de la requête principale que l'homme du métier n'avait pas à faire preuve d'activité inventive pour obtenir les vecteurs "vides" et "chargés" revendiqués, force est de conclure que les méthodes de préparation de ces vecteurs n'impliquaient elles non plus pas d'activité inventive. En conséquence, il ne peut être fait droit à la requête subsidiaire I, et ceci pour les mêmes raisons que celles qui ont été exposées ci-dessus s'agissant de la requête principale.

5.3 Requêtes subsidiaires II et III

5.3.1 Le problème technique et sa solution

L'état de la technique le plus proche de l'invention selon ces requêtes est la divulgation orale de M. Guarente (24).

En l'occurrence, le problème technique qui se posait est le même que celui posé dans la requête principale; il s'agissait de construire d'autres vecteurs d'expression dans la levure, se prêtant à l'expression dans la levure d'un gène exogène voulu (cf. point 5.1.1 supra).

Dans les deux requêtes, la solution consiste à construire un vecteur "chargé" (revendication 11) et un vecteur "vide" (revendication 1).

Comme indiqué ci-dessus (au point X), la revendication 1 est la même dans les requêtes subsidiaires II et III. Par conséquent, pour ce qui concerne le vecteur "vide", la solution proposée est identique.

La revendication 11 diffère dans les deux requêtes, du fait que la définition de la caractéristique relative à la présence d'une "séquence de terminaison de la transcription pour ledit ADN en aval dudit site d'insertion" figurant dans la revendication 11 selon la requête subsidiaire II est complétée dans la revendication 11 selon la requête subsidiaire III par l'utilisation de l'expression "fournie par une séquence flanquante d'un gène de levure".

5.3.2 Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit

Die Frage der erfinderischen Tätigkeit wird hier im Hinblick auf die in beiden Anträgen als Lösung beanspruchten "beladenen" Vektoren (s. Anspruch 11) erörtert.

Die "beladenen" Vektoren der Hilfsanträge II und III unterscheiden sich von dem "beladenen" Vektor des Hauptantrags (s. dessen Anspruch 9) dadurch, daß sie eine Transkriptions-Terminationssequenz stromabwärts von der eingefügten exogenen DNA enthalten, wobei diese Sequenz beim Hilfsantrag III von einer ein Hefegen flankierenden Sequenz bereitgestellt wird.

Unter Nr. 5.1.3.6 bis 5.1.3.9 kam die Kammer zu dem Schluß, daß der "beladene" Vektor nach Anspruch 9 des Hauptantrags keine erfinderische Tätigkeit aufweist. Somit stellt sich nun die entscheidende Frage, ob das weitere Merkmal, nämlich das Vorhandensein einer Terminationssequenz, den beanspruchten Vektoren erfinderischen Charakter verleiht.

Nach Auffassung der Kammer zöge ein "vorsichtiger" Fachmann, der es sich unter Berücksichtigung der Entgegenhaltungen 24' und 30 zur Aufgabe gemacht hat, alternative Hefe-Expressionsvektoren zu konstruieren, alle Strukturelemente, die als für die Expression in Hefe geeignet oder notwendig gelten, sorgfältig in Betracht.

Der Fachmann wußte, daß die Sequenzen am 3'-Ende der Hefegene jenseits des Translations-Stopcodons mit der Termination der RNA-Transkription in Verbindung gebracht werden [s. z. B. Entgegenhaltung 13A, insbesondere S. 7, Abb. 25, S. 134, Zeile 10 bis 136, Zeile 3, Tabelle V und S. 141, letzter Absatz bis S. 145, Zeile 13; Entgegenhaltung 28, insbesondere Abb. 2 und S. 759, linke Spalte, Absätze 3 und 4; Entgegenhaltung 52, insbesondere S. 544, rechte Spalte bis S. 545, linke Spalte, Absatz 1 und Abb. 3 und 4; Entgegenhaltung 61, insbesondere Abb. 2b; Entgegenhaltung 64, insbesondere S. 164, rechte Spalte, letzter Absatz].

Obwohl Anfang 1981 über die genaue Struktur und den Wirkungsmechanismus dieser Hefe-Terminationssequenzen noch wenig bekannt war, ist die Kammer der Auffassung,

5.3.2 Assessment of inventive step

Inventive step is discussed here in relation to the solution as represented by the claimed "loaded" vectors of both requests (see claim 11).

The "loaded" vectors of auxiliary requests II and III differ from the "loaded" vector of the main request (see claim 9 therein) in that they contain a transcription termination sequence downstream of the inserted exogenous DNA, this sequence being provided by a flanking sequence of a yeast gene in the case of auxiliary request III.

In points 5.1.3.6 to 5.1.3.9 above it was concluded that the "loaded" vector according to claim 9 of the main request did not involve an inventive step. Thus, the relevant question now is whether or not the additional feature of the presence of a termination sequence confers an inventive step on the claimed vectors.

In the board's view, a "cautious" skilled person occupied - in the light of documents (24') and (30) - with the construction of alternative yeast expression vectors would have given careful consideration to all structural elements believed to be suitable and/or necessary for expression in yeast.

The skilled person knew that sequences at the 3' end of yeast genes beyond the translation stop codon were associated with the termination of RNA transcription [see, for example, document (13A), in particular page 7, Figure 25, page 134, line 10, to 136, line 3, Table V and page 141, last paragraph, to page 145, line 13; document (28), in particular Figure 2 and page 759, left-hand column, paragraphs 3 and 4; document (52), in particular page 544, right-hand column, to page 545, left-hand column, first paragraph, and Figures 3 and 4; document (61), in particular Figure 2b; document (64), in particular page 164, right-hand column, last paragraph].

In the board's opinion, although not much information on the precise structure and mechanism of action of such yeast termination sequences was available in early 1981, the

5.3.2 Appréciation de l'activité inventive

Il sera discuté ici de l'activité inventive qu'implique la solution que représentent les vecteurs "chargés" revendiqués dans les deux requêtes (cf. revendication 11).

Les vecteurs "chargés" selon les requêtes subsidiaires II et III diffèrent du vecteur "chargé" selon la requête principale (cf. revendication 9) en ce qu'ils contiennent une séquence de terminaison de la transcription en aval de l'ADN exogène inséré, cette séquence étant fournie, dans la revendication selon la requête subsidiaire III, par une séquence flanquante d'un gène de levure.

Aux points 5.1.3.6 à 5.1.3.9 supra, il a été conclu que le vecteur "chargé" selon la revendication 9 figurant dans la requête principale n'impliquait pas d'activité inventive. Par conséquent, il convient à présent d'examiner si l'adjonction de la caractéristique supplémentaire, à savoir la présence d'une séquence de terminaison, confère une activité inventive aux vecteurs revendiqués.

De l'avis de la Chambre, un homme du métier "prudent", qui aurait étudié, compte tenu des documents (24') et (30), la construction d'autres vecteurs d'expression dans la levure, aurait soigneusement examiné tous les éléments structuraux qui lui paraissaient appropriés et/ou nécessaires pour l'expression dans la levure.

Cet homme du métier savait que les séquences situées à l'extrémité 3' des gènes de la levure au-delà du codon de terminaison de la traduction étaient associées à la terminaison de la transcription de l'ARN (cf. par ex. le document (13A), en particulier page 7, figure 25, page 134, lignes 10 à 136, ligne 3, tableau V, et passage allant de la page 141, dernier paragraphe à la page 145, ligne 13; document (28), en particulier figure 2 et page 759, colonne de gauche, paragraphes 3 et 4; document (52), notamment passage allant de la page 544, colonne de droite à la page 545, colonne de gauche, premier paragraphe et figures 3 et 4; document (61), en particulier figure 2b; document (64), notamment page 164, colonne de droite, dernier paragraphe).

De l'avis de la Chambre, même si l'on avait peu d'informations, au début de l'année 1981, au sujet de la structure précise et du mécanisme d'action de ces séquences de termi-

daß der Fachmann, der sich die Konstruktion alternativer Hefe-Expressionsvektoren zur Aufgabe gemacht hatte, ohne weiteres in Betracht gezogen hätte, in die Vektoren stromabwärts von der exogenen DNA-Sequenz ein eigenständiges, relativ großes Fragment mit einer Terminationsequenz (vgl. Anspruch 11 des Hilfsantrags II) aufzunehmen, insbesondere ein Fragment, das aus der das 3'-Ende flankierenden Sequenz eines Hefegens besteht (vgl. Anspruch 11 des Hilfsantrags III). Aufgrund der ihm vorliegenden Informationen hätte der Fachmann erwarten können, daß mit dieser Strukturmaßnahme die ordnungsgemäße Beendigung der Transkription, d. h. die normalerweise in Hefe ausgeübte funktionelle Rolle, gewährleistet ist. Dem Stand der Technik war auch nichts zu entnehmen, das darauf hingedeutet hätte, daß diese Maßnahme für die Expression in irgendeiner Weise nachteilig sein könnte. Nach dem eher vorsichtigen und vom Beschwerdegegner so treffend formulierten Versuchsgrundsatz "Wenn du mit Hefe arbeitest, mach es wie die Hefe" wäre der Fachmann im Gegenteil der Ansicht gewesen, daß diese Strukturmaßnahme für eine wirksame Expression geeignet ist. Da die Terminationsequenzen enthaltenden DNA-Sequenzen bekannt waren (s. oben), wäre die Konstruktion von Hefe-Expressionsvektoren, die diese Sequenzen enthalten, für den Fachmann nur Routinearbeit mit dem üblichen Versuchsaufwand gewesen.

5.3.3 Aus diesen Gründen ist dem Anspruch 11 der beiden Hilfsanträge II und III eine erfinderische Tätigkeit abzusprechen. Die Anträge sind demnach nicht gewährbar.

Unter diesen Umständen braucht auf die Frage einer erfinderischen Tätigkeit in Zusammenhang mit dem "leeren" Vektor nicht eingegangen zu werden.

Entscheidungsformel

Aus diesen Gründen wird entschieden:

Die Beschwerde wird zurückgewiesen.

skilled person occupied with the construction of alternative yeast expression vectors would have readily considered the inclusion therein of a reasonably large, discrete fragment comprising a termination sequence (cf claim 11 of auxiliary request II), in particular the inclusion of a fragment consisting of the 3' flanking sequence of a yeast gene (cf claim 11 of auxiliary request III), downstream of the exogenous DNA sequence. In view of the information available, the skilled person would have expected this structural measure to ensure proper transcription termination, i.e. the functional role normally exerted in yeast. Nothing in the art indicated that such a measure could have prejudiced expression. On the contrary, based on the cautious experimental approach "when in yeast, do like yeast does", as the respondents put it, the skilled person would have considered such a structural measure as being appropriate for the purpose of achieving effective expression. As DNA sequences comprising termination sequences were known (see above), the construction of yeast expression vectors containing them would have involved for the skilled person routine experimental work comprising only routine trials.

5.3.3 For the above reasons, claim 11 of both auxiliary requests II and III lacks an inventive step and the said requests are consequently not allowable.

Under these circumstances, it is not necessary to discuss inventive step in relation to the "empty" vector.

Order

For these reasons it is decided that:

The appeal is dismissed.

naison de la levure, l'homme du métier qui aurait étudié la construction d'autres vecteurs d'expression dans la levure aurait aisément eu l'idée d'y inclure un fragment discret, de taille raisonnable, comprenant une séquence de terminaison (cf. revendication 11 selon la requête subsidiaire II), et notamment un fragment composé d'une séquence flanquant 3' d'un gène de la levure (cf. revendication 11 selon la requête subsidiaire III), et cela en aval de la séquence d'ADN exogène. Compte tenu des informations dont il disposait, il aurait estimé que cette mesure structurelle permettrait d'obtenir une terminaison correcte de la transcription, ce qui est la fonction normalement exercée dans la levure. Rien dans l'état de la technique n'indiquait qu'une telle mesure pouvait être préjudiciable à l'expression. Au contraire, adoptant en matière d'expérimentation l'approche prudente selon laquelle "dans la levure, il faut agir comme la levure", ainsi que l'ont formulée les intimés, l'homme du métier aurait considéré que cette mesure structurelle était appropriée pour obtenir une expression efficace. Etant donné que les séquences d'ADN comprenant des séquences de terminaison étaient connues (cf. ci-dessus), le travail d'expérimentation qu'aurait impliqué pour l'homme du métier la construction de vecteurs d'expression dans la levure contenant ces séquences n'aurait nécessité que des essais de routine.

5.3.3 Pour les raisons énoncées ci-dessus, la revendication 11 selon les requêtes subsidiaires II et III n'implique pas d'activité inventive. Il ne peut donc être fait droit à ces requêtes.

Dans ces conditions, il n'y a pas lieu d'examiner si le vecteur "vide" implique une activité inventive.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

Le recours est rejeté.