

ENTSCHEIDUNGEN DER PRÜFUNGS- UND EINSPRUCHSABTEILUNGEN

Entscheidung der Einspruchs- abteilung vom 20. Juni 2001*

Patentinhaber: ICOS Corporation

Einsprechende:

- 1) SmithKline Beecham
- 2) Duphar International Research

Stichwort: Neuer Sieben-
Transmembran-Rezeptor V28

Artikel: 52 (1), (2) a), 56, 57, 83,
100 a), b) EPU

Regel: 23e b) – e), 27 (1) f)

Richtlinie 98/44/EG:

Erwägungsgrund 23

Schlagwort: "DNA-Sequenz, die für ein Protein ohne glaubhafte Funktion kodiert" – "erfinderische Tätigkeit (verneint)" – "ausreichende Offenbarung (verneint)" – "gewerbliche Anwendbarkeit (verneint)" – "patentierbare Erfindung – bloße Entdeckung (verneint) – technischer Charakter (verneint)"

Leitsatz

Die Offenbarung einer vorhergesagten Funktion eines Proteins zusammen mit einem Verfahren zur Verifizierung dieser Funktion ist nicht zwangsläufig geeignet, die Funktion des Proteins ausreichend zu offenbaren. In Ermangelung einer offenbarten Verbindung (eines Liganden für ein vorhergesagtes Rezeptorprotein) gelten Verfahren, die diese Verbindung heranziehen (Modulation der Bindung des Liganden), als nicht ausreichend offenbart. Eine in der Beschreibung enthaltene Aufzählung spekulativer Funktionen eines Proteins ist für sich genommen keine zuverlässige Basis, um diesem Protein eine gewerbliche Anwendbarkeit zuzuerkennen. Eine DNA-Sequenz, die für ein Protein ohne glaubhafte Funktion kodiert, ist keine patentierbare Erfindung.

Sachverhalt und Anträge

I. Das europäische Patent Nummer 0 630 405 wurde auf die am 17.11.93 eingereichte europäische Anmeldung Nummer 94 903 271 hin erteilt, die die Priorität der Anmeldung

DECISION OF THE OPPOSITION DIVISION

Decision of the opposition division dated 20 June 2001*

Patent proprietor: ICOS Corporation

Opponents:

- (1) SmithKline Beecham
- (2) Duphar International Research

Headword: Novel V28 seven
transmembrane receptor

Article: 52(1), (2)(a), 56, 57, 83,
100(a), (b) EPC

Rule: 23e(b–e), 27(1)(f)

Directive 98/44/EC: Recital 23

Keyword: "DNA sequence encoding a protein without a credible function" – "Inventive step (no)" – "Sufficiency of disclosure (no)" – "Industrial application (no)" – "Patentable invention – mere discovery (no) – technical character (no)"

Headnote

The disclosure of a predicted function of a protein in combination with a method of verification of this function is not necessarily adequate to sufficiently disclose the function of the protein. In the absence of a disclosed compound (a ligand for a predicted receptor protein), methods utilising this compound (modulating the binding of the ligand) are not considered sufficiently disclosed. A list, in the description, of speculative functions of a protein is not in itself a reliable basis for acknowledging industrial application of this protein. A DNA sequence encoding a protein without a credible function is not a patentable invention.

Facts and submissions

I. European patent No. 0 630 405 was granted in response to European application No. 94 903 271 filed on 17.11.93 claiming priority of US 977 452 of 17.11.92. The mention

DECISION DE LA DIVISION D'OPPOSITION

Décision de la division d'oppo- sition en date du 20 juin 2001*

Titulaire du brevet : ICOS Corporation

Opposants :

- 1) SmithKline Beecham
- 2) Duphar International Research

Référence : Nouveau récepteur à sept
segments transmembranaires V28

Article : 52(1), 52(2)a), 56, 57, 83,
100a) et b) CBE

Règle : 23ter à 23sexies, 27(1)f) CBE

Directive 98/44/CE : Considérant 23

Mot-clé : "Séquence d'ADN codant pour une protéine dépourvue de fonction crédible" – "Activité inventive (non)" – "Suffisance de l'exposé (non)" – "Application industrielle (non)" – "Invention brevetable – simple découverte (non) – caractère technique (non)"

Sommaire

La divulgation d'une fonction prédite d'une protéine associée à une méthode de vérification de ladite fonction n'est pas nécessairement adéquate pour que cette fonction soit exposée de façon suffisamment claire et complète. Sans la divulgation d'un composé (un ligand pour une protéine dont il est prédit qu'elle a une fonction de récepteur), les méthodes utilisant un tel composé (modulation de la liaison du ligand) ne sont pas considérées comme suffisamment exposées. L'énumération dans la description des fonctions supposées d'une protéine ne constitue pas en soi une base suffisamment fiable pour reconnaître une application industrielle de cette protéine. Une séquence d'ADN codant pour une protéine dépourvue de fonction crédible ne constitue pas une invention brevetable.

Exposé des faits et conclusions

I. Le brevet européen n° 0 630 405 a été délivré sur la base de la demande européenne n° 94 903 271, qui a été déposée le 17.11.93 en revendiquant la priorité de la demande US 977 452

* Für die Zwecke der Veröffentlichung leicht gekürzt und angepaßter amtlicher Text der Entscheidung. Gegen die Entscheidung wurde Beschwerde eingelegt.

* Official text of the decision, abridged and slightly adapted for the purpose of publication. An appeal has been filed against the decision.

* Texte officiel de la décision, abrégé et légèrement adapté aux fins de la publication. Un recours a été formé à l'encontre de cette décision.

US 977 452 vom 17.11.92 in Anspruch nahm. Der Hinweis auf die Erteilung des Patents wurde im Europäischen Patentblatt 1998/15 vom 8.4.98 bekanntgemacht.

Patentinhaberin ist ICOS CORPORATION. Die Bezeichnung des Patents lautet "Neuer Sieben-Transmembran-Rezeptor V28".

II. Zwei Einsprechende haben gegen das Patent Einspruch eingelegt:

i) SmithKline Beecham (Einsprechende 1) am 7.1.99,

ii) Duphar International Research (Einsprechende 2) am 8.1.99.

Die Patentinhaberin reichte zusammen mit ihrer Erwiderung vom 8.9.99 eine Liste der Dokumente D1 – D39 ein. Die Liste wurde von der Einspruchsabteilung übernommen und im weiteren Verfahren herangezogen. Dokumente, die nach dem Anmeldetag der Anmeldung veröffentlicht wurden, wurden als sachverständige Stellungnahmen berücksichtigt. Es wurde auf die technischen Entscheidungen T 210/89, T 100/90, T 409/91, T 435/91, T 886/91, T 923/92, T 939/92, T 588/93 und T 207/94 Bezug genommen.

Die Einsprechenden beantragten den Widerruf des Patents in vollem Umfang gemäß Artikel 100 a) und b) EPÜ in Verbindung mit den Artikeln 52 (1) und (2) a), 56, 83 und 57 EPÜ. (...).

Die Patentinhaberin beantragte die Zurückweisung der Einsprüche und die Aufrechterhaltung des Patents in der erteilten Fassung. (...).

Entscheidungsgründe

1. Der Gegenstand des **Anspruchs 1** bezieht sich auf ein gereinigtes und isoliertes Polynukleotid, das für die in SEQ ID NO. 28 dargestellte Aminosäuresequenz eines Sieben-Transmembran-Rezeptors V28 kodiert oder eines Fragments desselben, das wenigstens eine Liganden/Antiliganden-Bindungsaktivität oder eine immunologische Eigenschaft besitzt, die für besagten Sieben-Transmembran-Rezeptor V28 spezifisch ist.

Erfinderische Tätigkeit

2. i) Die Patentinhaberin machte geltend, daß die Aufgabe, die durch den beanspruchten Gegenstand gelöst werde, "die Bereitstellung eines weiteren an immunologischen Prozessen beteiligten 7TM-Rezeptors" sei und

of the grant of the patent was published in European Patent Bulletin 1998/15 of 8.4.98.

The proprietor of the patent is ICOS CORPORATION. The patent title is "Novel V28 seven transmembrane receptor".

II. Notice of opposition has been filed by two opponents:

(i) SmithKline Beecham (opponent 1) on 7.1.99,

(ii) Duphar International Research (opponent 2) on 8.1.99.

A list of documents D1–D39 has been submitted by the patentee with his response of 8.9.99. The list has been adopted by the opposition division and has been used in the rest of the procedure. Documents published after the filing date of the application have been taken into consideration as expert opinion. Reference has been made to technical decisions T 210/89, T 100/90, T 409/91, T 435/91, T 886/91, T 923/92, T 939/92, T 588/93, T 207/94.

The opponents requested that the patent be revoked in its entirety in accordance with Articles 100(a) and (b) EPC in conjunction with Articles 52(1) and (2)(a), 56, 83 and 57 EPC. (...).

The patentee requested that the oppositions be rejected in toto and that the patent be maintained as granted. (...).

Reasons for the decision

1. The subject-matter of **claim 1** relates to a purified and isolated polynucleotide encoding the amino acid sequence of V28 seven transmembrane receptor set out in SEQ ID NO:28 or a fragment thereof possessing at least one ligand/antiligand binding activity or immunological property specific to said V28 seven transmembrane receptor.

Inventive step

2. (i) The patentee submitted that the problem solved by the claimed subject-matter is "the provision of an additional 7TM receptor involved in immunological processes" rather than "the provision of an additional

en date du 17.11.92. La mention de la délivrance du brevet a été publiée au Bulletin européen des brevets 1998/15 en date du 8.4.98.

Le titulaire du brevet est ICOS CORPORATION. Le brevet s'intitule "V28, un nouveau récepteur à sept segments transmembranaires".

II. Deux oppositions ont été formées à l'encontre de ce brevet :

(i) la première par SmithKline Beecham (opposant 1) le 7.1.99,

(ii) et la deuxième par Duphar International Research (opposant 2) le 8.1.99.

Le titulaire du brevet a produit une liste de documents D1 à D39 dans sa réponse en date du 8.9.99. La division d'opposition a repris cette liste durant toute la procédure. Les documents publiés après la date de dépôt de la demande ont été pris en considération en tant qu'avis d'expert. Référence a été faite aux décisions techniques T 210/89, T 100/90, T 409/91, T 435/91, T 886/91, T 923/92, T 939/92, T 588/93, T 207/94.

Les opposants ont demandé la révocation du brevet dans son intégralité conformément aux articles 100a) et b) CBE ensemble les articles 52(1) et (2)a), 56, 83 et 57 CBE. (...).

Le titulaire du brevet a demandé le rejet des oppositions dans leur ensemble et le maintien du brevet tel que délivré. (...).

Motifs de la décision

1. La **revendication 1** a pour objet un polynucléotide purifié et isolé, codant pour la séquence d'acides aminés du récepteur V28 à sept segments transmembranaires indiquée dans SEQ ID NO:28 ou un fragment de celui-ci possédant au moins une activité de liaison ligand/antiligand ou une propriété immunologique spécifique audit récepteur V28 à sept segments transmembranaires.

Activité inventive

2. (i) Le titulaire du brevet a fait valoir que le problème résolu par l'objet revendiqué consiste à "fournir un récepteur 7TM supplémentaire intervenant dans des processus immunologiques", et non à "fournir un récep-

nicht "die Bereitstellung eines weiteren oder alternativen 7TM-Rezeptors", wie von den Einsprechenden dargestellt. Zur Bekräftigung führte sie an, daß ein cDNA-Klon des V28-Gens in einer cDNA-Bibliothek aus mononukleären peripheren Blutzellen vorliege (Beispiel 7) und daß in mehreren immunologisch relevanten Geweben V28-Transkripte vorhanden seien (Beispiel 14).

ii) Beide Einsprechende behaupteten, daß die Patentschrift weder einen Nachweis dafür enthalte, daß V28 ein Rezeptor sei, noch dafür, daß es an immunologischen Prozessen beteiligt sei, und somit die von der Patentinhaberin formulierte Aufgabe durch den beanspruchten Gegenstand nicht gelöst werde:

Die Einsprechende 1 wies darauf hin, daß die Patentschrift zwar die Nukleotid- und Aminosäuresequenz des V28-Gens offenbare, aber keinen Liganden, der an das besagte Protein binde, daher werde die Rezeptorfunktion lediglich auf der Grundlage struktureller Eigenschaften dieser Sequenz vorhergesagt. Ferner offenbare die Patentschrift, daß das V28-Protein Sequenzidentität sowohl mit dem Interleukin-8-Rezeptor (IL8R) (30%) als auch mit dem Angiotensin-II-Rezeptor (AT2R) (28%) besitze, was darauf schließen lasse, daß das V28-Protein an immunologischen oder hämatostatischen Prozessen beteiligt sei (siehe Seite 2 der Patentschrift). Die Expression von V28 in mehreren Geweben des Immunsystems deute darauf hin, daß dieses Gen nicht unbedingt eine auf immunologische Prozesse bezogene Funktion ausübe; es könnte auch eine für diese Zellen relevante "house-keeping"-Funktion haben. Ferner könnten die in der promyelozytischen Zelllinie THP.1 nachgewiesenen hohen Expressionsniveaus von V28 darauf hindeuten, daß V28 an der Transformation dieser Zelllinie mitwirke. Die Einsprechende 2 machte geltend, solange nicht ein Ligand für einen bestimmten Rezeptor identifiziert sei, bleibe die Funktion dieses Rezeptors im dunkeln. Da in der Patentschrift kein Ligand für V28 offenbart werde, könne weder eine Rezeptorfunktion noch eine Mitwirkung an immunologischen Prozessen anerkannt werden.

Beide Einsprechende argumentierten, die durch die Patentschrift gelöste Aufgabe bestehe in der Bereitstellung eines alternativen 7TM-Proteins. Die Lösung dieser Aufgabe sei aber angesichts der Lehren des Dokuments D1 in Verbindung mit Dokument D2 bzw. aufgrund der Lehre des Dokuments D5 nicht erfinderisch.

or alternative 7TM receptor" as formulated by the opponents. In support of this view he cited the presence of a cDNA clone of V28 gene in a peripheral blood mononuclear cell cDNA library (example 7) and the presence of V28 transcripts in several tissues of immunological relevance (example 14).

(ii) Both opponents argued that the specification does not contain evidence that V28 is a receptor nor that it is involved in immunological processes and thus the problem as formulated by the patentee is not solved by the claimed subject-matter:

Opponent 1 pointed out that the specification discloses the nucleotide and amino acid sequence of V28 gene but not a ligand binding to said protein and thus receptor function is only predicted based on structural characteristics of the sequence. Furthermore, the specification discloses that V28 protein shares sequence identity with interleukin 8 receptor (IL8R1) (30%) as well as with angiotensin II receptor (AT2R) (28%) which could imply involvement of V28 protein in immunologic or in haematostatic processes (see page 2 of specification). The expression of V28 in several tissues of the immune system indicates that said gene is not necessarily performing a function relating to immunological processes; it may have a house-keeping function relevant to these cells. Moreover, the high expression levels of V28 detected in the promyelocytic cell line THP.1 may indicate involvement of V28 in transformation of this cell line. Opponent 2 argued that unless a ligand is identified for a particular receptor, the function of said receptor remains unknown. The specification does not disclose a ligand for V28 and thus a function as a receptor cannot be acknowledged nor can its involvement in immunological processes.

Both opponents argued that the problem solved by the specification is the provision of an alternative 7TM protein. However, the solution of said problem is not inventive in view of the teachings of document D1 in combination with document D2 or because of the teachings of document D5.

teur 7TM supplémentaire ou un autre récepteur 7TM", ainsi que l'ont allégué les opposants. A l'appui de ses affirmations, il a évoqué la présence d'un clone d'ADNc du gène V28 dans une banque d'ADNc obtenue à partir de cellules mononucléaires sanguines périphériques (exemple 7) et la présence de transcrits du gène V28 dans divers tissus importants sur le plan immunologique (exemple 14).

(ii) Les deux opposants ont soutenu quant à eux que le fascicule du brevet ne contient aucune preuve établissant que la protéine V28 est un récepteur ou qu'elle intervient dans des processus immunologiques, si bien que le problème tel que formulé par le titulaire du brevet n'est pas résolu par l'objet revendiqué.

L'opposant 1 a fait observer que si le fascicule du brevet expose la séquence de nucléotides et d'acides aminés du gène V28, il ne divulgue pas de ligand qui se lie à ladite protéine. Par conséquent, la fonction de récepteur de V28 est uniquement prédite sur la base de caractéristiques structurales de la séquence. En outre, selon le fascicule, la protéine V28 présente une identité de séquence avec le récepteur de l'interleukine 8 (IL8R1) (30%) et le récepteur de l'angiotensine II (AT2R) (28%), ce qui pourrait indiquer que la protéine V28 joue un rôle dans des processus immunologiques ou hémostatiques (cf. fascicule, page 2). Le fait que le gène V28 soit exprimé dans plusieurs tissus du système immunitaire n'implique pas nécessairement qu'il a une fonction liée à des processus immunologiques. Il peut en effet avoir une fonction de gène de ménage pour ces cellules. En outre, les niveaux d'expression élevés du gène V28 qui ont été décelés dans la lignée cellulaire promyélocytaire THP.1 pourraient indiquer qu'il intervient dans la transformation de cette lignée cellulaire. L'opposant 2 a allégué que la fonction d'un récepteur donné demeure inconnue tant que l'on n'a pas mis en évidence de ligand. Le fascicule ne divulgue pas de ligand pour V28, si bien que l'on ne saurait conclure que V28 a une fonction de récepteur ou intervient dans des processus immunologiques.

Les deux opposants ont soutenu que le problème résolu par le fascicule consiste à fournir une autre protéine 7TM. Or, la solution apportée à ce problème n'est pas inventive au regard des enseignements du document D1 combiné au document D2 ou des enseignements du document D5.

iii) Die Patentinhaberin wiederholte, was sie bereits schriftlich vorgebracht hatte, nämlich daß man, auch wenn D2 ein Verfahren für PCR-basiertes Klonieren offenbare, im Zuge der Identifizierung der V28-Nukleinsäure zahlreiche Auswahlentscheidungen treffen müsse, z. B. bei den PCR-Bedingungen, dem Zelltyp für die Bereitstellung der Nukleinsäure, dem Zellwachstumsstand und der Art der zu untersuchenden Nukleinsäurebibliothek, bis man zur Nukleinsäuresequenz des V28-Gens gelange.

3. Die Einspruchsabteilung vertritt die Auffassung, daß zunächst einmal der Grad der Charakterisierung des offenbaren V28-Proteins im Vergleich zum Stand der Technik im Anmeldezeitpunkt ermittelt werden muß, bevor eine Aufgabe formuliert wird.

i) Die Patentschrift offenbart einen genomischen und einen cDNA-Klon, die für ein Protein mit der Bezeichnung V28 kodieren und als SEQ ID NOS: 27 und 28 dargestellt sind. Ein partieller genomischer Klon wurde durch PCR-Klonieren unter Verwendung degenerierter Primer identifiziert, die aus Regionen mit hoher Aminosäureähnlichkeit zwischen dem IL8-Rezeptor und dem AT2-Rezeptor konzipiert waren. Dieser Klon wurde ferner zur Identifizierung des vollständigen genomischen V28-Klons verwendet. Die abgeleitete Aminosäuresequenz von SEQ ID NO: 27, die in SEQ ID NO: 28 dargestellt ist, läßt auf eine Struktur schließen, welche sieben hydrophobe Domänen (7TM) getrennt durch hydrophile Domänen umfaßt sowie Reste, die in einer Gruppe von Proteinen mit der Bezeichnung 7TM-Rezeptoren konserviert sind. Ein cDNA-Klon wurde aus einer cDNA-Bibliothek isoliert, die aus mononukleären peripheren Blutzellen hergestellt war, was auf die Expression von V28-Genen in diesen Zellen hindeutet. Die Patentschrift enthält eine Northern-Blot-Analyse, der zufolge das V28-Gen in Milz, Thymus, Mandeln, Lymphknoten, Placenta, Ovar, Testis, Niere und 3 promyelozytischen Zelllinien exprimiert wird. Es werden verschiedene Methoden offenbart, die zur Identifizierung extrazellulärer und intrazellulärer Liganden für das V28-Protein verwendet werden können. Die Methoden beruhen auf Assays zur Überwachung sekundärer Signaltransduktionsvorgänge in Säugerzellen, die in Anwesenheit und in Abwesenheit von Test-Verbindungen das V28-Gen exprimieren. Ergebnisse dieser Methoden werden nicht vorgestellt.

(iii) The patentee repeated his written submissions that although D2 discloses a method of PCR-based cloning many choices had to be made during the course of identifying V28 nucleic acid, ie PCR conditions, cell type to derive the nucleic acid from, cell's growth state and type of nucleic acid library to be probed, in order to arrive at the nucleotide sequence of V28 gene.

3. The opposition division takes the view that it is important to determine the degree of characterisation of the disclosed V28 protein in comparison with the state of the art at the time of filing of the application before a problem is formulated.

(i) The specification discloses a genomic and a cDNA clone encoding a protein, termed V28, presented as SEQ ID NOS: 27 and 28. A partial genomic clone was identified by PCR cloning using degenerate primers designed from regions of high amino acid similarity between IL8 receptor and AT2 receptor. This clone was further used to identify the complete genomic V28 clone. The deduced amino acid sequence of SEQ ID NO 27, presented in SEQ ID NO 28, predicts a structure comprising seven hydrophobic domains (7TM) separated by hydrophilic domains and residues which are conserved within a group of proteins called 7TM receptors. A cDNA clone was isolated from a cDNA library generated from peripheral blood mononuclear cells, indicating expression of V28 gene in said cells. The specification contains a Northern blot analysis showing that V28 gene is expressed in spleen, thymus, tonsil, lymph node, placenta, ovary, testis, kidney and 3 promyelocytic cell lines. Several methods which may be used to identify extracellular and intracellular ligands for V28 protein are disclosed. The methods are based on assays monitoring secondary signal transduction events in mammalian cells expressing V28 gene in the presence and absence of test compounds. No results of said methods are presented.

(iii) Le titulaire du brevet a de nouveau fait valoir l'argument qu'il avait invoqué par écrit, à savoir que même si le document D2 divulgue une méthode de clonage par PCR, il fallait effectuer de nombreux choix pour mettre en évidence l'acide nucléique de V28, c.-à-d. les conditions de PCR, le type de cellule à partir de laquelle l'acide nucléique est isolé, l'état de croissance de la cellule et le type de banque d'acide nucléique à sonder, afin de parvenir à la séquence nucléotidique du gène V28.

3. La division d'opposition estime qu'il importe, avant de formuler un problème, de déterminer en quoi se caractérise la protéine divulguée V28 par rapport à l'état de la technique au moment du dépôt de la demande.

(i) Le fascicule divulgue un clone d'ADN génomique et un clone d'ADNc codant pour une protéine, appelée V28 et correspondant aux SEQ ID NO : 27 et 28. Un clone d'ADN génomique partiel a été mis en évidence par clonage par PCR, en utilisant des amorces dégénérées conçues à partir de régions présentant une grande similitude au niveau polypeptidique entre le récepteur de l'IL8 et le récepteur de l'AT2. Ce clone a ensuite été utilisé pour mettre en évidence le clone d'ADN génomique V28 complet. La séquence d'acides aminés déduite de SEQ ID NO 27, qui est divulguée dans SEQ ID NO 28, permet de prédire une structure comprenant sept domaines hydrophobes (7TM) séparés par des domaines hydrophiles et d'identifier des résidus qui sont conservés dans un groupe de protéines appelées récepteurs 7TM. Un clone d'ADNc a été isolé à partir d'une banque d'ADNc obtenue à partir de cellules mononucléaires sanguines périphériques, ce qui indique que le gène V28 est exprimé dans lesdites cellules. Le fascicule contient une analyse fondée sur la technique de Northern-blot qui montre que le gène V28 est exprimé dans la rate, le thymus, les amygdales, les ganglions lymphatiques, le placenta, les ovaires, les testicules, les reins et trois lignées cellulaires promyélocytaires. Plusieurs méthodes susceptibles d'être utilisées pour mettre en évidence des ligands extracellulaires et intracellulaires pour la protéine V28 sont divulguées. Ces méthodes sont fondées sur des essais mesurant les étapes secondaires de transduction du signal dans des cellules de mammifères exprimant le gène V28 en présence et en l'absence des composés à tester. Aucun résultat n'est présenté.

ii) Als nächstliegender Stand der Technik wird das Dokument D1 angesehen, eine Übersicht über 74 Proteine aus der Superfamilie der 7TM-Rezeptoren (die auch als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, GPCRs, bezeichnet werden). Das Dokument offenbart strukturelle Merkmale dieser Proteine, darunter Regionen von hoher Homologie bei allen Mitgliedern der Familie, ligandenbindende Domänen und die Signaltransduktionskopplung dieser Proteine.

iii) Die zu lösende Aufgabe läßt sich formulieren als die Bereitstellung der Nukleotidsequenz, die für ein weiteres 7TM-Protein mit vorhergesagter Rezeptorfunktion kodiert.

iv) Der Gegenstand des **Anspruchs 1** bezieht sich auf ein gereinigtes und isoliertes Polynukleotid, das für das in SEQ ID NO. 28 dargestellte V28-Protein kodiert. Diese Aminosäuresequenz hat eine vorhergesagte Struktur, die mit dem typischen 7TM-Rezeptor konsistent ist (Patentschrift Seite 9, Zeile 46), und löst somit die oben genannte Aufgabe.

Diese Lösung kann nicht als erfinderisch angesehen werden, weil D1 einen Sequenzvergleich von 74 bekannten 7TM-Rezeptoren enthält, darunter den IL8-Rezeptor und den AT2-Rezeptor, und darauf hinweist, daß die Sequenzähnlichkeit für das Entwerfen von Klonierungs-Strategien für andere GPCRs nützlich ist (Seite 1). Auch D5 offenbart Klonierungs-Strategien, die zur Identifizierung von 17 verschiedenen Rezeptoren der 7TM-Familie geführt haben, und verweist auf die Verwendung degenerierter Primer in einem PCR-basierten Klonierungs-Verfahren (Seite 4). Das Dokument D2 offenbart ein Verfahren, mit dem degenerierte PCR-Primer so konzipiert werden, daß sie Rezeptoren der 7TM-Familie identifizieren und amplifizieren (Abbildung 1). Die Existenz weiterer 7TM-Rezeptoren wurde also im Stand der Technik vorhergesagt, und das Verfahren zur Identifizierung dieser weiteren Mitglieder der 7TM-Rezeptorfamilie war bekannt. Infolgedessen ist die Offenbarung der Primärstruktur eines weiteren 7TM-Proteins, zu der man durch Befolgung der im Stand der Technik offenbarten, bekannten Methoden gelangt, nicht als erfinderisch anzusehen, und die Erfordernisse des Artikels 56 EPÜ sind nicht erfüllt.

(ii) The closest prior art document is considered to be document D1 which is a review of 74 proteins which belong to the superfamily of 7TM receptors (also called G-protein coupled receptors, GPCR). The document discloses structural features of said proteins including regions of high homology shared among all members of the family, ligand binding domains and signal transduction coupling of said proteins.

(iii) The problem to be solved can be formulated as the provision of the nucleotide sequence encoding an additional 7TM protein which is predicted to function as a receptor.

(iv) The subject-matter of **claim 1** relates to a purified and isolated polynucleotide encoding V28 protein as set out in SEQ ID NO:28. Said amino acid sequence has a predicted structure consistent with typical 7TM receptor (specification, page 9, line 46) and thus solves the above-mentioned problem.

This solution cannot be considered to be inventive because document D1 provides a sequence alignment of 74 known 7TM receptors, including IL8 receptor and AT2 receptor, and indicates that sequence similarity is useful in designing cloning strategies for other GPCRs (page 1). Similarly, document D5 discloses cloning strategies that led to the identification of 17 different receptors of the 7TM family and refers to the use of degenerate primers in a PCR-based cloning procedure (page 4). Document D2 discloses a procedure whereby degenerate PCR primers are designed so as to identify and amplify receptors of the 7TM family (Figure 1). Therefore, the existence of additional 7TM receptors was predicted in the prior art and the procedure for the identification of said additional members of 7TM receptor family has been well established. Consequently, the disclosure of the primary structure of an additional 7TM protein which is arrived at by following the well established methods disclosed in the prior art is not considered inventive and fails the requirements of Article 56 EPC.

(ii) Le document D1, qui passe en revue 74 protéines appartenant à la superfamille des récepteurs 7TM (appelés également récepteurs couplés aux protéines G, ou GPR pour G-protein coupled receptors), est considéré comme étant le document de l'état de la technique le plus proche. Il divulgue des caractéristiques structurales desdites protéines, y compris des régions de forte homologie partagée par tous les membres de la famille, des domaines de fixation du ligand et des domaines de fixation nécessaires à la transduction du signal.

(iii) Le problème peut donc être formulé comme suit, à savoir qu'il consiste à fournir la séquence de nucléotides codant pour une protéine 7TM supplémentaire dont il est prédit qu'elle a une fonction de récepteur.

(iv) La **revendication 1** a pour objet un polynucléotide purifié et isolé codant pour la protéine V28 telle qu'indiquée dans SEQ ID NO: 28. Ladite séquence d'acides aminés a une structure prédite compatible avec un récepteur 7TM typique (fascicule, page 9, ligne 46), si bien qu'elle résout le problème susmentionné.

On ne saurait toutefois considérer cette solution comme inventive, car le document D1 fournit un alignement de séquence de 74 récepteurs 7TM connus, y compris le récepteur de l'IL8 et le récepteur de l'AT2, et précise que la similarité de séquence est utile lorsqu'il s'agit de concevoir des stratégies de clonage pour d'autres GPR (page 1). De même, le document D5 divulgue des stratégies de clonage qui ont permis de mettre en évidence 17 récepteurs différents de la famille 7TM et mentionne l'utilisation d'amorces dégénérées dans une procédure de clonage par PCR (page 4). Le document D2 divulgue quant à lui une procédure dans laquelle des amorces dégénérées de PCR sont conçues de façon à mettre en évidence et à amplifier des récepteurs de la famille 7TM (figure 1). L'état de la technique prédisait donc l'existence de récepteurs 7TM supplémentaires et la procédure visant à mettre en évidence lesdits membres supplémentaires de la famille des récepteurs 7TM était bien établie. En conséquence, la détermination de la structure primaire d'une protéine 7TM supplémentaire en suivant des méthodes bien établies dans l'état de la technique n'implique aucune activité inventive et ne satisfait pas aux exigences de l'article 56 CBE.

v) Was das Argument der Patentinhaberin betrifft, daß im Zuge der Identifizierung des V28-Klons zahlreiche Auswahlentscheidungen zu treffen gewesen seien, so vertritt die Einspruchsabteilung die Auffassung, daß solche Entscheidungen zur Routinearbeit des Fachmanns gehören und sich in nichts von den Lehren des vorbekannten Dokuments D1 in Verbindung mit D2 unterscheiden. Außerdem wird bei der Primerauswahl, die die Patentinhaberin zur Stützung der erfinderischen Tätigkeit anführt, von den Sequenzvergleichslehren nach D1 (Seite 2 und Abbildung 2) und D2 (Tabelle 1) Gebrauch gemacht, um konservierte Regionen ausfindig zu machen.

Die Einspruchsabteilung teilt die Auffassung der Einsprechenden 1, daß der V28-Klon willkürlich unter sieben identifizierten Klonen ausgewählt wurde (V31, V28, V112, R20, RM3, R2, R12, Beispiele 1 – 11 der Patentschrift) und die Bedingungen demnach keineswegs gezielt auf die Identifizierung des V28-Klons ausgerichtet waren. Überhaupt würde ja die Schwierigkeit, die mit der Auswahl der Bedingungen verbunden ist, für die erfinderische Tätigkeit eines Verfahrens zur Identifizierung von 7TM-Proteinen sprechen, das aber nicht Gegenstand des vorliegenden Anspruchs ist.

vi) Die **Ansprüche 2 – 15, 23** gelten aufgrund ihrer Abhängigkeit von der Sequenz des 7TM-Proteins V28 ebenfalls nicht als erfinderisch.

Ausreichende Offenbarung

4. i) Die Einsprechende 1 machte geltend, daß die Funktion des Rezeptors V28 in der Patentschrift nicht offenbart werde. Die **Ansprüche 21, 22** beziehen sich auf In-vitro-Verfahren mit einem für das V28-Protein spezifischen Antikörper bzw. einem Agonisten oder Antagonisten des V28-Proteins. Diese Verfahren sind nicht ausreichend offenbart, weil der Ligand des putativen Rezeptors V28 in der Patentschrift nicht offenbart ist. Aus demselben Grund ist auch ein Fragment oder eine Variante desselben mit einer Liganden/Antiliganden-Bindungsaktivität nicht ausreichend offenbart (**Ansprüche 1, 13**). Der Gegenstand des **Anspruchs 7** bezieht sich auf **einen** Sieben-Transmembran-Rezeptor V28" (Hervorhebung durch die Einsprechende), da aber die spezifischen Eigenschaften von V28 in der Patentschrift nicht offenbart werden, ist der Gegenstand nicht ausreichend offenbart. Die **Ansprüche 16 – 20** beziehen sich auf einen für das V28-Protein spezifischen Anti-

(v) Concerning the argumentation of the patentee that in the process of identifying V28 clone, many choices had to be made, the opposition division takes the view that this kind of choice falls within the routine procedure followed by the skilled persons and does not deviate in any way from the teachings of the prior art document D1 in combination with D2. Furthermore the choice of primers, which is presented by the patentee in support of inventiveness, makes use of the teachings of sequence alignment of D1 (page 2 and Figure 2) and D2 (Table 1) in order to detect conserved regions.

The opposition division agrees with the view of opponent 1 that V28 clone represents an arbitrary choice from seven clones identified (V31, V28, V112, R20, RM3, R2, R12, examples 1–11 of the specification), thus, indicating that the conditions were not optimised in any way to identifying V28 clone specifically. More significantly, the difficulty involved in the choice of conditions would support an inventive step argument directed to a method for the identification of 7TM proteins which is not the subject-matter of the present claim.

(vi) Due to its dependence on the sequence of V28 7TM protein, the subject-matter of **claims 2–15, 23** is not considered inventive either.

Sufficiency of disclosure

4. (i) Opponent 1 argued that the specification does not disclose the function of the V28 receptor. **Claims 21, 22** relate to in vitro methods involving an antibody specific for V28 protein or agonist or antagonist of V28 protein respectively. These methods are not sufficiently disclosed because the ligand of putative V28 receptor is not disclosed in the specification. For the same reason a fragment or a variant thereof possessing ligand/antiligand binding activity is not sufficiently disclosed (**claims 1, 13**). The subject-matter of **claim 7** relates to "a V28 seven transmembrane receptor" (emphasis added by the opponent) but since the specific properties of V28 are not disclosed in the specification the subject-matter is not sufficiently disclosed. **Claims 16–20** relate to an antibody specific for V28 protein, which is suitable for treating inflammation in a mammal. The specification is not enabling for said claim because an antibody specific

(v) S'agissant de l'argument du titulaire du brevet, selon lequel il fallait effectuer de nombreux choix dans la procédure visant à mettre en évidence le clone V28, la division d'opposition estime que ce type de choix relève de la routine pour l'homme du métier et ne s'écarte en aucune façon des enseignements de l'état de la technique contenus dans le document D1 en combinaison avec le document D2. En outre, le choix des amorces, qui est invoqué par le titulaire du brevet à l'appui de l'activité inventive, est fondé sur les enseignements relatifs à l'alignement de séquence contenus dans les documents D1 (page 2 et figure 2) et D2 (tableau 1) pour déceler les régions conservées.

La division d'opposition souscrit à l'avis de l'opposant 1 selon lequel le clone V28 représente un choix arbitraire parmi sept clones mis en évidence (V31, V28, V112, R20, RM3, R2, R12, exemples 1 à 11 du fascicule), ce qui montre que les conditions n'ont pas été optimisées pour mettre spécifiquement en évidence le clone V28. En outre, si la difficulté rencontrée dans le choix des conditions peut plaider en faveur de l'activité inventive dans le cas d'une méthode visant à mettre en évidence des protéines 7TM, tel n'est pas l'objet de la présente revendication.

(vi) L'objet des **revendications 2 à 15** et **23** dépendant de la séquence de la protéine 7TM V28, il est lui aussi dénué d'activité inventive.

Suffisance de l'exposé

4. (i) L'opposant 1 a fait valoir que le fascicule ne divulguait pas la fonction du récepteur V28. Les **revendications 21 et 22** portent sur des procédés in vitro faisant respectivement intervenir un anticorps spécifique pour la protéine V28 ou bien un agoniste ou un antagoniste de la protéine V28. Ces méthodes ne sont pas suffisamment exposées car le fascicule ne divulgue pas le ligand du récepteur putatif V28. Pour la même raison, un fragment ou un variant de celui-ci possédant une activité de liaison ligand/antiligand n'est pas suffisamment exposé (**revendications 1 et 13**). La **revendication 7** a pour objet **un** récepteur V28 à sept segments transmembranaires (c'est l'opposant qui souligne) qui n'est toutefois pas suffisamment exposé car les propriétés spécifiques de V28 ne sont pas divulguées dans le fascicule. Enfin, les **revendications 16 à 20** portent sur un anticorps spécifique pour la protéine V28, susceptible d'être utilisé dans le traitement d'une

körper, der zur Behandlung von Entzündungen in einem Säuger geeignet ist. Die Beschreibung zu diesem Anspruch ist nicht ausführbar, weil ein für das V28-Protein spezifischer Antikörper, der die Wirkung des putativen Rezeptors V28 aufhebt, nicht offenbart ist.

ii) Die Einsprechende 2 war derselben Auffassung wie die Einsprechende 1 und machte außerdem geltend, daß der Gegenstand des **Anspruchs 13** durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt werde, da ein Proteinprodukt des V28-Gens eher ein membrangebundenes und kein isoliertes Protein sei. Ferner wies die Einsprechende 2 darauf hin, daß die Patentschrift die Funktion des V28-Proteins als Rezeptor nicht ausreichend offenbare, weil der Ligand nicht offenbart sei, und daß – wie aus der Lehre von D3 hervorgehe – die Identifizierung dieses Liganden für den Fachmann einen unzumutbaren Aufwand darstelle.

iii) Die Patentinhaberin wiederholte das Argument, daß der Gegenstand sämtlicher Ansprüche aufgrund der Offenbarung der Sequenz des V28-Proteins ausführbar sei und mithin alle Ansprüche ausreichend offenbart seien. Spätere Publikationen hätten bestätigt, daß es sich bei dem V28-Protein um einen Rezeptor handle (D11 – D14), und dies sei nur möglich gewesen, weil in der Patentschrift die Sequenz des V28-Gens und des Proteins offenbart werde. Die Patentschrift offenbare zwar nicht den natürlichen Liganden, zeige aber ein Verfahren zur Identifizierung anderer Liganden auf (Beispiel 19). Auch Antikörper seien anhand der Offenbarung ausführbar, weil sie mit Routinemethoden produziert werden könnten. Außerdem könne auch ein Antikörper als Ligand dienen, und somit sei die Isolierung eines Liganden anhand der Offenbarung der Sequenz von V28 mit Routinemethoden ebenfalls ausführbar.

iv) Die Einsprechende 1 verwies darauf, daß das Verfahren in Beispiel 19 zur Identifizierung eines Liganden unpraktisch sei, weil eine Vielzahl von Verbindungen einem Screening unterzogen werden müßten. Was das Verfahren des **Anspruchs 20** betreffe, so müßte der Antikörper in der Patentschrift als bindend und als die Funktion von V28 blockierend offenbart werden und nicht nur als an V28 bindend, was jeder routinemäßig produzierte Antikörper tun würde.

5. Die Einspruchsabteilung vertritt die Auffassung, daß die Patentschrift ein 7TM-Protein V28 offenbart, dem eine Rezeptorfunktion zugeschrieben wird. Die Vorhersage, daß V28 ein Rezeptor

for V28 protein which antagonises the activity of putative V28 receptor is not disclosed.

(ii) Opponent 2 agreed with opponent 1 and further argued that the subject-matter of **claim 13** is not sufficiently supported by the specification because a protein product of V28 gene is a membrane bound protein rather than an isolated protein. Opponent 2 also pointed out that the specification does not disclose sufficiently the function of V28 protein as receptor because the ligand is not disclosed and that, as transpires from the teachings of D3, the identification of said ligand poses an undue burden for the skilled person.

(iii) The patentee repeated the argument that the subject-matter of all claims is enabled by the disclosure of the sequence of V28 protein and thus all claims are sufficiently disclosed. The V28 protein has been verified by later publications to be a receptor (D11–D14) and this was made possible only because of the disclosure of the sequence of V28 gene and protein by the specification. Although the specification does not disclose the natural ligand, a method for identifying other ligands is set out (example 19). Moreover, antibodies are enabled by the specification because they may be produced by routine methods. Furthermore, an antibody may serve as a ligand and thus the isolation of a ligand is also enabled by the disclosure of the sequence of V28 and routine methods.

(iv) Opponent 1 pointed out that the method of example 19 for the identification of a ligand is not practical because it requires the screening of a great number of compounds. Concerning the method of **claim 20**, the antibody has to be disclosed in the specification as binding and blocking the function of V28 rather than only binding to V28 as any routinely produced antibody would do.

5. The opposition division adopts the view that the specification discloses a V28 7TM protein which is predicted to function as a receptor. The prediction that V28 is a receptor is based

inflammation chez un mammifère. Toutefois, le fascicule ne permet pas à l'homme du métier de mettre en oeuvre l'objet de cette revendication, car il ne divulgue pas d'anticorps spécifique pour la protéine V28 qui inhiberait l'activité du récepteur putatif V28.

(ii) Se rangeant à l'avis de l'opposant 1, l'opposant 2 a également allégué que l'objet de la **revendication 13** n'était pas suffisamment fondé sur le fascicule, car le produit polypeptidique du gène V28 est une protéine liée à la membrane et non une protéine isolée. Il a également fait observer que le fascicule n'exposait pas suffisamment la fonction de récepteur de la protéine V28, car le ligand n'est pas divulgué, et que, comme il ressort des enseignements du document D3, la mise en évidence dudit ligand exige un effort excessif de la part de l'homme du métier.

(iii) Le titulaire du brevet a de nouveau fait valoir que l'objet de toutes les revendications pouvait être mis en oeuvre grâce à la divulgation de la séquence de la protéine V28 et qu'il était donc suffisamment exposé. La fonction de récepteur de la protéine V28 a été vérifiée dans des publications ultérieures (D11–D14), ce qui n'a été possible que grâce à la divulgation des séquences de la protéine et du gène V28 dans le fascicule. Bien que celui-ci ne divulgue pas le ligand naturel, il présente une méthode en vue de mettre en évidence d'autres ligands (exemple 19). En outre, il permet de produire des anticorps, car ceux-ci peuvent être obtenus en faisant appel à des méthodes de routine. Enfin, un anticorps est susceptible de servir de ligand, si bien qu'un tel ligand peut être isolé sur la base de la divulgation de la séquence de V28, en utilisant des méthodes de routine.

(iv) L'opposant 1 a fait observer que la méthode présentée dans l'exemple 19 pour mettre en évidence un ligand n'était pas pratique car elle exige de cribler un grand nombre de composés. Quant au procédé qui fait l'objet de la **revendication 20**, le fascicule doit décrire un anticorps qui se lie à V28 et bloque sa fonction, et non pas uniquement un anticorps qui se lie à V28 comme n'importe quel anticorps produit avec des méthodes de routine.

5. La division d'opposition estime que le fascicule divulgue une protéine 7TM V28 dont il est prédit qu'elle a une fonction de récepteur. Cette prédiction est fondée sur des

ist, beruht auf strukturellen Elementen in der deduzierten Aminosäuresequenz SEQ ID NO. 28, d. h. auf der Präsenz von sieben hydrophoben Domänen, die durch hydrophile Domänen getrennt sind, und auf der Homologie zu bekannten 7TM-Rezeptoren. In der Patentschrift fehlt jeglicher Nachweis dafür, daß das V28-Protein ein Rezeptor ist. Stattdessen werden mehrere Verfahren offenbart, anhand deren der Fachmann die Vorhersage verifizieren kann, daß das V28-Protein tatsächlich ein Rezeptor ist (Beispiel 19, Verfahren zur Identifizierung von Liganden von V28).

Die Präsentation solcher Verfahren anstelle eines schlüssigen Nachweises der vorhergesagten Funktion läßt implizit darauf schließen, daß ein solches Unterfangen zur Routinearbeit des Fachmanns gezählt wird. Tatsächlich gibt es Fälle, in denen sich eine vorhergesagte Funktion eines Proteins ohne großen technischen Aufwand nachweisen läßt (z. B. die Vorhersage einer spezifischen Enzymaktivität); in einem solchen Fall ergibt die Offenbarung einer vorhergesagten Funktion in Kombination mit einem Verfahren zu ihrer Verifizierung eine ausreichende Offenbarung der Funktion dieses Proteins. Deshalb hat die Einspruchsabteilung untersucht, ob sich anhand der Offenbarung der Patentschrift plausibel verifizieren läßt, daß das V28-Protein ein Rezeptor ist:

i) Beispiel 19 handelt von einem Assay, bei dem in Frage kommende Ligandenverbindungen daraufhin getestet werden, ob sie als Liganden für V28 fungieren und einen transienten Kalziumfluß in einer Zelle bewirken können, die das V28-Gen exprimiert. Da die Lehre der Patentschrift die in Frage kommenden Ligandenverbindungen nicht auf eine bestimmte Gruppe von Verbindungen beschränkt, muß der Fachmann, der diesen Liganden identifizieren will, Millionen von vorhandenen Verbindungen mit dem Verfahren nach Beispiel 19 testen, um einen Liganden für V28 zu identifizieren. Dies stellt für einen Fachmann, der die beanspruchte Erfindung ausführen, d. h. ein 7TM-Protein erhalten will, das definitiv ein Rezeptor ist, einen unzumutbaren Aufwand dar.

ii) Die Schwierigkeit dieses Unterfangens zeigt sich auch in der Lehre von Dokumenten, die nach dem Veröffentlichungstag der Patentschrift publiziert wurden. Laut D3 (ein Jahr nach der Anmeldung veröffentlicht) wurde das Verfahren gemäß Beispiel 19 auf 11 Verbindungen angewandt, die zu einer begrenzten Klasse in Frage kommender Liganden gehören, nämlich zu den Chemokinen,

on structural elements present in the deduced amino acid sequence SEQ ID NO:28, ie the presence of seven hydrophobic domains separated by hydrophilic domains and the homology to known 7TM receptors. The specification does not demonstrate, in any way, that V28 protein is a receptor. Instead, it discloses several methods which can be used by the skilled person in order to verify the prediction that V28 protein is indeed a receptor (example 19, methods for the identification of ligands of V28).

The implicit assumption in presenting such methods instead of a conclusive demonstration of the predicted function is that such an undertaking falls within routine procedure of the persons skilled in the art. Indeed, there are cases where a predicted function of a protein may be demonstrated in a technically undemanding way (eg predicting a specific enzymatic activity), in which case, the disclosure of predicted function in combination with a method of verification of said predicted function amounts to sufficiently disclosing the function of said protein. The opposition division thus set out to examine the plausibility of verifying that V28 protein is a receptor relying on the disclosure of the specification:

(i) Example 19 relates to an assay based on testing candidate ligand compounds for their ability to act as ligands for V28 and effect a transient calcium flux in a cell that expresses V28 gene. The teachings of the specification do not limit the candidate ligand compounds to any specific group of compounds and thus, the skilled person seeking to identify said ligand has to test millions of available candidate compounds through the method of example 19 in order to identify a ligand for V28. This undertaking constitutes an undue burden for the skilled person seeking to perform the claimed invention, ie obtain a 7TM protein which is definitely a receptor.

(ii) The difficulty of the undertaking is further reflected in the teachings of documents published after the publication date of the specification. The method of example 19 was performed (D3, published one year after the publication of the application) for 11 compounds belonging to a limited class of candidate ligands, namely chemokines, which were selected on the basis of the similarity of V28

éléments structuraux présents dans la séquence d'acides aminés déduite de SEQ ID NO: 28, à savoir la présence de sept domaines hydrophobes séparés par des domaines hydrophiles et l'homologie avec des récepteurs 7TM connus. Toutefois, le fascicule ne démontre à aucun moment que la protéine V28 est un récepteur, mais divulgue uniquement plusieurs méthodes susceptibles d'être utilisées par l'homme du métier afin de vérifier que la protéine V28 est effectivement un récepteur (exemple 19, méthodes en vue de mettre en évidence des ligands de V28).

Le fait que le fascicule se borne à présenter de telles méthodes au lieu de démontrer que la protéine V28 a bien la fonction prédite laisse implicitement supposer qu'une telle démarche s'inscrit dans le cadre des travaux de routine de l'homme du métier. Il est vrai que la fonction prédite d'une protéine peut parfois être démontrée de façon relativement simple sur le plan technique (p. ex. la prédiction d'une activité enzymatique donnée), auquel cas la divulgation de la fonction prédite de la protéine combinée à une méthode de vérification de ladite fonction suffit pour que celle-ci soit suffisamment exposée. Aussi la division d'opposition s'est-elle proposée d'examiner si la fonction de récepteur de la protéine V28 pouvait être vérifiée sur la base du contenu du fascicule.

(i) L'exemple 19 porte sur un essai consistant à tester des composés pour leur aptitude à agir en tant que ligands pour V28 en mesurant un flux de calcium transitoire dans une cellule qui exprime le gène V28. Les enseignements du fascicule ne limitent pas les ligands candidats à un groupe défini de composés, si bien que l'homme du métier qui cherche à mettre en évidence ledit ligand doit tester des millions de composés disponibles en utilisant la méthode indiquée dans l'exemple 19, afin de mettre en évidence un ligand pour V28. Une telle démarche exige un effort excessif de la part de l'homme du métier qui cherche à mettre en oeuvre l'invention revendiquée, à savoir obtenir une protéine 7TM qui soit bien un récepteur.

(ii) Les enseignements contenus dans les documents publiés après la date de publication du fascicule attestent également de la difficulté de cette entreprise. Ainsi, il ressort du document D3, qui a été publié un an après la publication de la demande, que la méthode indiquée dans l'exemple 19 a été réalisée pour 11 composés appartenant à une classe limitée de ligands candidats, à savoir les

die wegen der Ähnlichkeit des V28-Proteins mit den Chemokin-Rezeptoren ausgewählt wurden. Den Verfassern von D3 ist es nicht gelungen, anhand des Verfahrens gemäß Beispiel 19 unter den getesteten Verbindungen einen Liganden für den V28-Rezeptor zu identifizieren.

(iii) Das erste Dokument, das von der Rezeptorfunktion des V28-Proteins berichtet, ist D11, das drei Jahre nach der Veröffentlichung der Anmeldung veröffentlicht wurde und das V28-Protein als Corezeptor für das HIV-2-Virus offenbart. Angesichts der Tatsache, daß die erste Entität, die als an das V28-Protein bindend identifiziert wurde und die Rezeptorfunktion von V28 nachweist, gar keine Verbindung ist, sondern ein Virus, könnte man das Verfahren nach Beispiel 19 für den Fachmann sogar als irreführend betrachten.

(iv) Erst das Dokument D14, das drei Jahre nach der Anmeldung und nach D11 veröffentlicht wurde, offenbart, daß Fractalkin der Ligand für das V28-Protein ist und daß die Bindung von Fractalkin an das V28-Protein zelluläre Vorgänge bewirkt, die mit der Funktion von V28 als Rezeptor konsistent sind (Abb. 2 und Seiten 522 – 523). Allerdings erfolgte die Identifizierung von Fractalkin als V28-Rezeptor nicht anhand des Verfahrens nach Beispiel 19. Vielmehr war bekannt, daß Fractalkin die Adhäsion und Migration von Leukozyten induziert, wobei der Rezeptor unbekannt war. Bindungs-Assays mit Fractalkin und 10 verschiedenen Testrezeptoren zeigten eine spezifische Bindung an V28-transfizierte Zellen; die Verifizierung der Rezeptorfunktion erfolgte daraufhin durch Chemotaxisinduktion dieser Zellen und durch den Nachweis, daß die Signaltransduktion in diesen Zellen durch G-Proteine bewirkt wird.

Somit kommt die Einspruchsabteilung unter Berücksichtigung des Offenbarungsgehalts der Patentschrift, des Vorbringens der Beteiligten und der als sachverständige Stellungnahmen herangezogenen Nachveröffentlichungen zu dem Schluß, daß die Offenbarung der Aminosäuresequenz des V28-Proteins und die Vorhersage einer Rezeptorfunktion zusammen mit dem offenbarten Verfahren zur Identifizierung des jeweiligen Liganden nicht ausreichen, um ein Rezeptorprotein mit SEQ ID NO. 28 zu offenbaren. Folglich erfüllt die Patentschrift nicht

protein to chemokine receptors. The authors of D3, following the method of example 19, failed to identify a ligand for V28 receptor among the tested candidate compounds.

(iii) The first document to report the function of V28 protein as a receptor is document D11, published three years after the publication of the application, which discloses that V28 protein functions as a coreceptor for HIV-2 virus. Considering that the first entity identified as binding to V28 protein and demonstrating the function of V28 as a receptor is not a compound at all but a virus, the method of example 19 may even be considered as misleading for the skilled person.

(iv) Lastly, document D14, published three years after the publication of the application and after D11, discloses that the ligand for V28 protein is fractalkine and that binding of fractalkine to V28 protein causes cellular events consistent with the function of V28 as a receptor (Fig. 2 and pages 522–523). Notably, the identification of fractalkine as a receptor for V28 receptor was not achieved by the method of example 19. On the contrary, fractalkine was known to induce adhesion and migration of leukocytes albeit through an unknown receptor. Binding assays of fractalkine to 10 different test receptors showed specific binding to V28-transfected cells and the receptor function was then verified by the induction of chemotaxis of said cells and by indicating signal transduction in said cells mediated by G proteins.

Thus, taking into account the disclosure of the specification, the argumentation of the parties and these post-published documents, for the provision of expert opinion, the opposition division concludes that disclosure of the amino acid sequence of V28 protein and prediction of a function as a receptor in combination with the method disclosed for identification of the respective ligand does not suffice to disclose a receptor protein with SEQ ID NO:28. Consequently the requirement for sufficient disclosure of the subject-matter of the invention as

chimiokines, lesquelles ont été sélectionnées en raison de la similarité existant entre leurs récepteurs et la protéine V28. Les auteurs du document D3, qui ont suivi la méthode indiquée dans l'exemple 19, n'ont pas réussi à mettre en évidence de ligand pour le récepteur V28 parmi les composés testés.

(iii) Le premier document qui fait état de la fonction de récepteur de la protéine V28 est le document D11, qui a été publié trois ans après la publication de la demande et qui divulgue le rôle de corécepteur pour le virus VIH-2 de la protéine V28. Vu que la première entité pour laquelle il a été démontré qu'elle se liait à la protéine V28 et que celle-ci avait une fonction de récepteur est un virus et non un composé, on pourrait même considérer que la méthode indiquée dans l'exemple 19 induit en erreur l'homme du métier.

(iv) Enfin, le document D14, qui a été publié trois ans après la publication de la demande et après le document D11, divulgue que le ligand pour la protéine V28 est la fraktalkine et que la liaison de la fraktalkine à la protéine V28 provoque des événements cellulaires compatibles avec la fonction de récepteur de V28 (figure 2 et pages 522–523). Il est à noter que ce n'est pas au moyen de la méthode indiquée dans l'exemple 19 que la fonction de ligand de la fraktalkine pour le récepteur V28 a été mise en évidence. Au contraire, on savait que la fraktalkine induisait l'adhésion et la migration des leucocytes au moyen d'un récepteur qui n'était toutefois pas connu. Des essais portant sur l'activité de liaison de la fraktalkine à dix récepteurs différents ont montré qu'elle se lie spécifiquement à des cellules transfectées par V28. La fonction de récepteur a ensuite été vérifiée en induisant le chimiotactisme desdites cellules et en mettant en évidence la transduction du signal dans ces cellules par l'intermédiaire des protéines G.

Par conséquent, si l'on prend en considération le contenu du fascicule, l'argumentation des parties ainsi que ces documents ultérieurs à titre d'avis d'expert, la division d'opposition conclut que la divulgation de la séquence d'acides aminés de la protéine V28 et la prédiction de sa fonction de récepteur en combinaison avec la méthode exposée en vue de mettre en évidence le ligand correspondant ne sont pas suffisantes pour divulguer un récepteur ayant la séquence divulguée dans SEQ ID NO:28. Aussi l'objet de l'invention tel que défini dans les **revendications 1 à**

das Erfordernis der ausreichenden Offenbarung des Gegenstands der in den **Ansprüchen 1 bis 15, 23** definierten Erfindung, was einen Verstoß gegen Artikel 83 EPÜ darstellt.

6. Der Gegenstand der **Ansprüche 16 – 21** betrifft eine für das V28-Protein spezifische Antikörpersubstanz.

i) Die Patentschrift offenbart keine Antikörpersubstanz, die spezifisch das V28-Protein erkennt. Obwohl denkbar ist, daß eine Reihe von Antikörpern (auch bekannte Antikörper) das V28-Protein erkennen und daran binden, wird ein Antikörper, der spezifisch das V28-Protein erkennt, nicht offenbart. Im übrigen läßt die Einspruchsabteilung die Behauptung der Patentinhaberin nicht gelten, daß die Herstellung solcher Antikörper für Fachleute eine Routineangelegenheit sei. Unter einem Antikörper, der spezifisch V28 erkennt, ist ein Antikörper zu verstehen, der kein anderes Protein erkennt. Die Herstellung solcher Antikörper ist keine Routineangelegenheit, da unter hohem Arbeitsaufwand Kreuzreaktionen des in Frage kommenden spezifischen Antikörpers mit einem anderen Protein ausgeschlossen werden müssen.

ii) Wie oben dargelegt, werden Antikörpersubstanzen, die spezifisch das V28-Protein erkennen, in der Patentschrift nicht ausführbar offenbart. Noch viel weniger werden spezifische Antikörper für das V28-Protein offenbart, die zur Behandlung von Entzündungen in einem Säuger geeignet sind. Welche Rolle das V28-Protein bei Entzündungen spielt, wird in der Patentschrift nicht aufgezeigt. Somit enthält die Patentschrift keine ausführbare Offenbarung der Identifizierung von spezifischen Antikörpern, die einer spekulativen Aktivität des V28-Proteins (nämlich der Induzierung einer Entzündung) entgegenwirken könnten.

iii) Antikörper, die sich in einem Verfahren zur Modulation der Liganden/Antiliganden-Bindung an V28 verwenden lassen, sind auch Antikörper, die spezielle Eigenschaften aufweisen (die beispielsweise die Bindung eines Liganden an das V28-Protein räumlich verhindern oder begünstigen). Solche Antikörper werden in der Patentschrift nicht offenbart. Die Identifizierung solcher Antikörper setzt voraus, daß zunächst die Liganden/Antiliganden-Moleküle oder die Bindungsstellen dieser Moleküle identifiziert werden. Dergleichen wird aber weder offenbart, noch ist es anhand der Offenbarung der Patentschrift ausführbar.

defined in **claims 1–15, 23** is not met by the specification contrary to Article 83 EPC.

6. The subject-matter of **claims 16–21** relates to an antibody substance specific for V28 protein.

(i) The specification does not disclose any antibody substance which specifically recognises V28 protein. Although it is conceivable that a number of antibodies (including known antibodies) recognise and bind to V28 protein, an antibody that specifically recognises V28 protein, is not disclosed. Furthermore, the assertion of the patentee that generation of such antibodies is routine matter in the art is not followed by the opposition division. An antibody that specifically recognises V28 is understood to mean an antibody that does not recognise any other protein. The generation of such antibodies is not considered a routine matter given the labour intensive exclusion of cross reactivity of the candidate specific antibody with any other protein.

(ii) As discussed above, antibody substances which specifically recognise V28 protein are not enabled by the disclosure of the specification. Even more remote from the disclosure of specific antibodies is the disclosure of specific antibodies for V28 protein which are suitable for treating inflammation in a mammal. The involvement of V28 protein in inflammation is not demonstrated in the specification. Therefore, the identification of specific antibodies suitable for counteracting a speculative activity of V28 protein (ie induction of inflammation) is not enabled by the disclosure of the specification.

(iii) Antibodies suitable for use in a method for modulation of binding of a ligand/antiligand to V28 are also antibodies possessing special properties (for example, spatially hindering or enhancing the binding of a ligand to V28 protein). No such antibodies are disclosed in the specification. The identification of such antibodies necessitates prior identification of the ligand/antiligand molecules or the binding site of said molecules. None of these is disclosed nor enabled by the disclosure of the specification.

15 et **23** ne satisfait-il pas à l'exigence de suffisance de l'exposé, de sorte qu'il est contraire aux dispositions de l'article 83 CBE.

6. L'objet des **revendications 16 à 21** porte sur une substance anticorps spécifique pour la protéine V28.

(i) Le fascicule ne divulgue aucune substance anticorps qui reconnaît spécifiquement la protéine V28. Bien que l'on puisse concevoir qu'un certain nombre d'anticorps (y compris des anticorps connus) reconnaissent la protéine V28 et se lient à elle, il n'est pas divulgué d'anticorps reconnaissant spécifiquement la protéine V28. En outre, la division d'opposition n'est pas d'accord avec le titulaire du brevet lorsque celui-ci affirme que la production de tels anticorps relève de la routine. Un anticorps qui reconnaît spécifiquement la protéine V28 s'entend d'un anticorps qui ne reconnaît pas d'autre protéine. Or, on ne saurait considérer que la production de tels anticorps relève de la routine, compte tenu du travail considérable qui est nécessaire pour établir qu'ils ne donnent lieu à aucune réaction croisée avec d'autres protéines.

(ii) Ainsi qu'il a déjà été expliqué plus haut, le contenu du fascicule ne permet pas d'obtenir des substances anticorps qui reconnaissent spécifiquement la protéine V28. La divulgation d'anticorps spécifiques pour la protéine V28, susceptibles d'être utilisés dans le traitement de l'inflammation chez un mammifère, est encore plus éloignée de la divulgation d'anticorps spécifiques. Le fascicule ne démontre pas que la protéine V28 est impliquée dans l'inflammation. Par conséquent, il ne permet pas de mettre en évidence des anticorps spécifiques capables de neutraliser une activité supposée de la protéine V28 (à savoir induire l'inflammation).

(iii) En outre, des anticorps susceptibles d'être utilisés dans une méthode visant à moduler la liaison d'un ligand/antiligand à V28 possèdent des propriétés particulières (telles que favoriser ou empêcher spatialement la liaison d'un ligand à la protéine V28). Or, le fascicule ne divulgue pas de tels anticorps. En outre, pour mettre en évidence de tels anticorps, il faut au préalable mettre en évidence un ligand ou un antiligand ou encore le site de liaison de ces molécules. Le fascicule ne divulgue ni de telles molécules ni leurs sites de liaison, pas plus qu'il ne permet de les mettre en évidence.

7. Der Gegenstand des **Anspruchs 22** betrifft ein In-vitro-Verfahren, bei dem ein Agonist oder Antagonist des V28-Proteins verwendet wird. Die Einspruchsabteilung teilt die Auffassung der Patentinhaberin nicht, wonach "Antikörper eine bekannte Klasse von Antagonisten" sind. Dies mag zwar mitunter der Fall sein, z. B. wenn der Antikörper an die Agonisten-Bindungsstelle eines Rezeptors bindet und so die Wirkung des Rezeptors aufhebt, in der Patentschrift wird eine so spezifische, als Antagonist wirkende Art von Antikörper aber nicht offenbart. Andere Antagonisten werden in der Patentschrift ebensowenig offenbart, und somit ist das Verfahren dieses Anspruchs nicht ausreichend offenbart.

Gewerbliche Anwendbarkeit

8. i) Beide Einsprechende brachten vor, daß die mangelnde Offenbarung eines Liganden für das 7TM-Protein V28 bzw. die mangelnde Offenbarung einer spezifischen Beteiligung dieses Proteins an einem biologischen Prozeß der gewerblichen Anwendbarkeit des 7TM-Proteins V28 entgegenstünde. Die Einsprechende 2 verwies insbesondere auf das in Regel 23e (3) EPÜ verankerte Erfordernis in bezug auf die gewerbliche Anwendbarkeit einer Sequenz. Sie berief sich dabei auf die Erwägungsgründe 23 und 24 der europäischen Richtlinie Nr. 98/44/EG, die durch Einführung der Regeln 23b – 23e EPÜ mit Wirkung vom 1. September 1999 in das EPÜ aufgenommen wurde. Vorsichtshalber erwähnte die Einsprechende 2 jedoch auch, daß in der Entscheidung T 210/89 unter Berufung auf den Grundsatz der Rechtssicherheit festgestellt wurde, daß Änderungen der Regeln des EPÜ nicht rückwirkend gelten.

ii) Die Patentinhaberin argumentierte, daß nach Artikel 57 EPÜ das Erfordernis der gewerblichen Anwendbarkeit einer Erfindung erfüllt sei, "wenn ihr Gegenstand auf irgendeinem gewerblichen Gebiet ... hergestellt oder benutzt werden kann". Die Patentschrift offenbare, wie das V28-Protein hergestellt werde, und offenbare auch Verwendungen des V28-Proteins, vor allem als an immunologischen Prozessen beteiligter Rezeptor (Seite 4 und Beispiel 14).

Die Einsprechende 1 hielt dagegen, daß die Verwendung eines neu identifizierten Proteins in der Forschung nicht mit gewerblicher Anwendbarkeit gleichzusetzen sei, und verwies auf einen mündlichen Vortrag von Dr. Christian Gugerell auf der ECPI-Konferenz (13.10.98).

7. The subject-matter of **claim 22** relates to an in vitro method which relies on the use of an agonist or antagonist of V28 protein. The opposition division does not agree with the patentee that "antibodies are well known class of antagonists". Although it may happen in some cases, for example when the antibody binds the agonist binding site of a receptor and thus antagonises the action of the receptor, the specification does not disclose such a specific type of antibody which acts as an antagonist. No other kind of antagonist is disclosed in the specification and, therefore, the method of said claim is not sufficiently disclosed.

Industrial application

8. (i) Both opponents argued that the lack of disclosure of a ligand of V28 7TM protein or the lack of disclosure of a specific involvement of said protein in a biological process precludes the industrial application of V28 7TM protein. Opponent 2 in particular pointed to the requirements of Rule 23e(3) EPC concerning industrial application of a sequence. Specifically, he referred to Recitals 23 and 24 of European Directive No. 98/44/EC, which has been incorporated into the EPC as of 1 September, 1999 by the introduction of Rules 23b–23e EPC. As a note of caution, Opponent 2 also mentioned that in Decision T 210/89 the principle of legal certainty is invoked to stipulate that changes in the Rules of the EPC are non-retroactive.

(ii) The patentee argued that according to Article 57 EPC the requirements for industrial application of an invention are satisfied "if it can be made or used in any kind of industry". It was argued that the specification discloses how to make the V28 protein and discloses also uses of V28 protein mainly as a receptor involved in immunological processes (page 4 and example 14).

Opponent 1 counterargued that the use of a newly identified protein in research is not equivalent to industrial application and cited an oral presentation made by Dr Christian Gugerell during the ECPI Conference (13.10.98).

7. La **revendication 22** a pour objet un procédé in vitro fondé sur l'utilisation d'un agoniste ou d'un antagoniste de la protéine V28. La division d'opposition n'est pas d'accord avec le titulaire du brevet lorsqu'il allègue que les anticorps représentent une classe bien connue d'antagonistes. Même si cela peut se produire dans certains cas, par exemple lorsque l'anticorps se lie au site de liaison de l'agoniste d'un récepteur et inhibe ainsi l'action de ce dernier, le fascicule ne divulgue ni un tel type d'anticorps agissant comme un antagoniste, ni aucun autre type d'antagoniste. Par conséquent, le procédé qui fait l'objet de cette revendication n'est pas suffisamment exposé.

Application industrielle

8. (i) Les deux opposants ont allégué qu'en l'absence de divulgation du ligand de la protéine 7TM V28 ou du rôle de celle-ci dans un processus biologique, la protéine 7TM V28 n'est pas susceptible d'application industrielle. L'opposant 2 a notamment fait référence aux exigences de la règle 23sexies(3) CBE relatives à l'application industrielle d'une séquence, et plus particulièrement aux considérants 23 et 24 de la directive européenne n° 98/44/CE, laquelle a été transposée dans le règlement d'exécution de la CBE, avec effet au 1^{er} septembre 1999, par l'introduction des règles 23ter à 23sexies CBE. A toutes fins utiles, l'opposant 2 a également fait référence à la décision T 210/89 qui énonce que les modifications apportées aux règles de la CBE ne sont pas rétroactives en vertu du principe de sécurité juridique.

(ii) Le titulaire du brevet a fait valoir qu'une invention satisfaisait à l'exigence d'application industrielle prévue à l'article 57 CBE dès lors que "son objet peut être fabriqué ou utilisé dans tout genre d'industrie". Il a allégué que le fascicule divulguait le mode de fabrication de la protéine V28 ainsi que son utilisation principalement comme récepteur dans des processus immunologiques (page 4 et exemple 14).

L'opposant 1, citant un exposé effectué oralement par M. Christian Gugerell durant une conférence de l'ECPI (13.10.98), a répliqué que l'utilisation d'une protéine qui vient d'être mise en évidence dans la recherche ne saurait être assimilée à une application industrielle.

9. Die Einspruchsabteilung stimmt der Auffassung der Patentinhaberin nicht zu, wonach die Patentschrift die Erfordernisse der gewerblichen Anwendbarkeit schon deshalb erfülle, weil sie aufzeige, daß V28 hergestellt und verwendet werden kann. Die Erfordernisse der gewerblichen Anwendbarkeit von biotechnologischen Erfindungen sind in den Regeln 23b – 23e EPÜ festgelegt, die für europäische Patentanmeldungen und **Patente** gelten (Hervorhebung durch den Verfasser). Mithin sind diese Regeln auf das vorliegende Verfahren anwendbar und die Erwägungsgründe der europäischen Richtlinie 98/44/EG als ergänzende Auslegungsmittel heranzuziehen. Betrachtet man die Erfordernisse der gewerblichen Anwendbarkeit, wie sie in Artikel 57 EPÜ in Verbindung mit den Regeln 23b – 23e festgeschrieben sind, so kann die Erfindung nicht als gewerblich anwendbar gelten, weil in der Patentanmeldung keine gewerblichen Anwendungen offenbart werden (Regel 23e (3) EPÜ).

i) Zwar werden in der Patentschrift potentielle Verwendungen der Erfindung offenbart (Seite 3.4), doch liegt diesen eine vorgeschlagene Funktion des V28-Proteins als Rezeptor zugrunde, die in der Patentschrift nicht ausreichend offenbart wird (siehe vorstehend Nr. 5). Die in der Anmeldung offenbarten potentiellen Verwendungen sind also spekulativ, d. h. nicht spezifisch, substantiell und glaubhaft, und gelten somit nicht als gewerbliche Anwendungen.

Genauer gesagt: In der Patentschrift heißt es, Wirtszellen, die Produkte des 7TM-Gens V28 exprimieren, seien nützlich in Verfahren zur industriellen Herstellung des 7TM-Proteins V28 (Seite 3). Da nicht offenbart wird, ob das V28-Protein irgendeine Funktion hat (z. B. eine biologische, die eine therapeutische Verwendung implizieren würde, oder eine Funktion als Marker zur diagnostischen Verwendung), ist nicht ersichtlich, warum es nützlich sein soll, dieses Protein im industriellen Maßstab herzustellen.

Laut der Patentschrift sind Antikörpersubstanzen, die spezifisch mit dem 7TM-Protein V28 reagieren, nützlich für Immunisierungskomplexe zur Herstellung von antiidiotypischen Antikörpern, zur Reinigung von V28-Peptiden und zur Identifizierung von Zellen, die V28-Polypeptide erzeugen (Seite 4). Spezifische Antikörper werden in der Patentschrift nicht offenbart und können aufgrund der hohen Sequenzidentität mit einer

9. The opposition division does not agree with the patentee that the specification fulfils the requirements for industrial application solely on the grounds that the specification shows that V28 can be made and can be used. The requirements of industrial application of biotechnological inventions are set by Rules 23b–23e EPC which concern European patent applications and **patents** (emphasis added). Thus, the provisions of said Rules apply to the present procedure and the recitals of European Directive 98/44/EC are applicable as supplementary means of interpretation. In view of the requirements of industrial application as set in Article 57 EPC in conjunction with Rule 23b–23e EPC, the invention cannot be acknowledged as industrially applicable because industrial applications are not disclosed in the patent application (Rule 23e(3) EPC).

(i) Potential uses of the invention are disclosed in the specification (p. 3.4) which however are based on a proposed function of the V28 protein as a receptor which is not sufficiently disclosed in the specification (see section 5 above). Thus, the potential uses disclosed in the application are speculative, ie are not specific, substantial and credible and as such are not considered industrial applications.

In more detail: The specification states that host cells expressing products of V28 7TM gene are useful in methods for the large scale production of V28 7TM protein (p. 3). Since the V28 protein is not disclosed to have any function (eg biological which would implicate a therapeutic use nor as a marker which would implicate a diagnostic use), it cannot be seen why it would be useful to produce said protein on a large scale in industry.

The specification states that antibody substances specifically reactive with V28 7TM protein are useful in complexes for immunisation to generate anti-idiotypic antibodies, for purifying V28 peptides and for identifying cells producing the V28 polypeptides (p. 4). Specific antibodies are not disclosed in the specification and may not even be possible to be generated due to high sequence identity shared by a large number of proteins (see

9. La division d'opposition n'est pas d'accord avec le titulaire du brevet lorsque celui-ci affirme qu'il est satisfait à l'exigence d'application industrielle pour la seule raison que le fascicule montre que la protéine V28 peut être fabriquée et utilisée. Les exigences relatives à l'application industrielle des inventions biotechnologiques sont énoncées aux règles 23ter à 23sexies CBE, lesquelles portent sur les demandes de brevet européen et les **brevets européens** (c'est la division d'opposition qui souligne). Par conséquent, ces dispositions s'appliquent en l'espèce, les considérants de la directive européenne n° 98/44/CE constituant à cet égard un moyen complémentaire d'interprétation. Au vu de l'exigence d'application industrielle telle qu'énoncée à l'article 57CBE ensemble les règles 23ter à 23sexies CBE, on ne saurait considérer que l'invention est susceptible d'application industrielle, car la demande de brevet n'expose aucune application industrielle (règle 23sexies(3) CBE).

(i) Le fascicule présente des utilisations potentielles de l'invention (p. 3 et 4), lesquelles se fondent toutefois sur une fonction proposée de la protéine V28 en tant que récepteur, qui n'est pas suffisamment exposée dans le fascicule (cf. point 5 supra). Par conséquent, les utilisations potentielles divulguées dans la demande se basent sur des hypothèses, c.-à-d. qu'elles ne sont ni spécifiques, ni concrètes, ni crédibles, de sorte qu'elles ne peuvent pas en tant que telles être considérées comme des applications industrielles.

En particulier, le fascicule précise que des cellules hôtes exprimant des produits du gène 7TM V28 sont utiles dans les méthodes visant à produire à grande échelle la protéine 7TM V28 (p. 3). Etant donné qu'aucune fonction de cette protéine n'est divulguée (telle qu'une fonction biologique qui impliquerait une utilisation thérapeutique ou une fonction de marqueur qui impliquerait une utilisation diagnostique), on ne voit pas pourquoi il serait utile de produire industriellement ladite protéine à grande échelle.

Le fascicule mentionne que des substances anticorps qui réagissent spécifiquement avec la protéine 7TM V28 sont utiles à des fins d'immunisation pour produire des anticorps anti-idiotypiques, purifier les peptides V28 ou mettre en évidence des cellules produisant les polypeptides V28 (p. 4). Or, le fascicule ne divulgue pas d'anticorps spécifiques. En outre, il se peut qu'il ne soit même pas possible d'en produire en raison de la forte

Vielzahl von anderen Proteinen vielleicht gar nicht hergestellt werden (siehe Tabelle 1 der Patentschrift und vorstehend Nr. 6 i)). Somit werden diese vorgeschlagenen Benutzer auf eine Substanz verwiesen, die nicht offenbart wurde und als rein spekulativ anzusehen ist.

Ferner heißt es in der Patentschrift, daß Antikörper, Agonisten oder Antagonisten des V28-Proteins eindeutig nützlich seien bei der Modulation von Liganden/Rezeptor-Bindungsreaktionen, die bei immunologischen und/oder entzündlichen Vorgängen in vivo stattfinden (Seite 4). Wie oben dargelegt (Nr. 6 iii)), stellen Antikörper, die sich zur Modulation der Liganden/Rezeptor-Bindung eignen, eine spezielle Art von Antikörpern dar, auf die in der Patentschrift nicht näher eingegangen wird. Ebensovienig wird die Beteiligung des V28-Proteins an immunologischen und/oder entzündlichen Vorgängen in vivo demonstriert. Die vorgeschlagene Verwendung richtet sich also auf eine potentielle Interferenz einer spekulativen Aktivität des V28-Proteins mit einer Substanz, deren Herstellbarkeit nicht aufgezeigt wird. Eine solche Verwendung ist nicht glaubhaft.

ii) Was die übrigen potentiellen gewerblichen Anwendungen betrifft, die die Patentinhaberin später mit Schreiben vom 8.9.99 sowie in der mündlichen Verhandlung geltend gemacht hat, so erfüllen sie nach Auffassung der Einspruchsabteilung nicht die Erfordernisse des Artikels 57 EPÜ in Verbindung mit Regel 27 (1) f) EPÜ und Regel 23e (3) EPÜ.

Bei diesen Anwendungen geht es um das V28-Protein als Beteiligter an immunologischen Prozessen. In der vorliegenden Beschreibung wird aber weder explizit erwähnt noch offensichtlich gemacht, daß das V28-Protein an immunologischen Prozessen beteiligt ist, und daher sind die Erfordernisse der Regel 27 (1) f) EPÜ nicht erfüllt, was die aus der Mitwirkung an immunologischen Prozessen herleitbare gewerbliche Anwendbarkeit des V28-Proteins betrifft.

Es wurde behauptet, daß die Mitwirkung des V28-Proteins an immunologischen Prozessen in Beispiel 7 offenbart werde (Isolierung eines V28-cDNA-Klons aus mononukleären peripheren Blutzellen) sowie in Beispiel 14 (Expriemierung des V28-Gens in Geweben, die für die Immunreaktion bzw. für Reproduktion und Stoffwechsel relevant sind). Die Patent-

Table 1 of specification and above section 6(i)). Therefore, these proposed users are directed to a substance that has not been disclosed and can only be considered as speculative.

The specification further asserts that antibodies, agonists or antagonists of V28 protein are manifestly useful in modulating ligand/receptor binding reactions involved in immunological and/or inflammatory events in vivo (p. 4). As discussed above (section 6(iii)), antibodies suitable for modulating ligand/receptor binding represent a special type of antibody which has not been exemplified in the specification. Furthermore, the involvement of V28 protein in immunological and/or inflammatory events in vivo has not been demonstrated either. The proposed use thus is directed to a potential interference of a speculative activity of V28 protein with a substance which has not been shown to be possible to prepare. Such a use lacks credibility.

(ii) Concerning other potential industrial applications submitted by the patentee later with his letter of 8.9.99 and during the oral proceedings, the opposition division takes the view that they do not meet the requirements of Article 57 EPC in conjunction with Rule 27(1)(f) EPC and Rule 23e(3) EPC.

These applications relate to V28 protein as a participant in immunological processes. However, the present description does not explicitly indicate nor make obvious the involvement of V28 protein in immunological processes and as a consequence it does not meet the requirements of Rule 27(1)(f) EPC as far as industrial application of V28 protein derivable from its involvement in immunological processes.

It was argued that involvement of V28 protein in immunological processes is disclosed in example 7 (isolation of a V28 cDNA clone from peripheral blood mononuclear cells) and in example 14 (expression of V28 gene in immune response relevant tissues as well as in tissues of reproductive and metabolic relevance). However, the specification does not

identité de séquence entre un grand nombre de protéines (cf. tableau 1 du fascicule et point 6(i) supra). Par conséquent, force est de constater que les utilisations proposées, qui ont pour objet une substance qui n'a pas été divulguée, sont uniquement fondées sur des hypothèses.

Le fascicule indique également que les anticorps, les agonistes ou antagonistes de la protéine V28 présentent à l'évidence une utilité pour moduler les réactions de liaison entre le ligand et le récepteur qui interviennent dans les événements immunologiques et/ou inflammatoires in vivo (p. 4). Ainsi qu'il a été relevé ci-dessus (point 6(iii)), les anticorps susceptibles d'être utilisés pour moduler la liaison ligand/récepteur représentent un type particulier d'anticorps qui n'ont fait l'objet d'aucun exemple dans le fascicule. En outre, il n'a pas été démontré non plus que la protéine V28 intervenait dans des événements immunologiques et/ou inflammatoires in vivo. L'utilisation proposée de la protéine V28 porte donc sur une interférence potentielle d'une activité supposée de cette protéine avec une substance dont il n'a pas été démontré qu'elle était susceptible d'être obtenue. Une telle utilisation n'est pas crédible.

(ii) En ce qui concerne les autres applications industrielles invoquées ultérieurement par le titulaire du brevet dans sa lettre du 8.9.99 et au cours de la procédure orale, la division d'opposition estime qu'elle ne répondent pas aux exigences de l'article 57 CBE ensemble la règle 27(1)(f) CBE et la règle 23sexies(3) CBE.

Ces applications portent sur la protéine V28 dans sa fonction immunologique. Or, le fait que la protéine V28 intervient dans des processus immunologiques n'est pas mentionné explicitement dans la présente description, pas plus qu'il n'en résulte de manière évidente. Par conséquent, il n'est pas satisfait aux exigences de la règle 27(1)(f) CBE en ce qui concerne l'application industrielle de la protéine V28 susceptible de découler de son rôle dans des processus immunologiques.

Il a été allégué que le fait que la protéine V28 intervient dans des processus immunologiques est divulgué dans l'exemple 7 (isolation d'un clone d'ADNc V28 à partir de cellules mononucléaires sanguines périphériques) et dans l'exemple 14 (expression du gène V28 dans des tissus jouant un rôle dans la réponse immunitaire ainsi que dans la reproduction

schrift geht jedoch nicht darauf ein, daß das offensichtliche Expressionsmuster des V28-Gens auf eine Mitwirkung des V28-Gens an immunologischen Prozessen oder an überhaupt einem Prozeß hindeutet. Außerdem spricht der Beweis des Beispiels 14 nicht dafür, daß das V28-Gen für immunologische Prozesse relevant ist. Da V28-Transkripte in mehreren Geweben mit unterschiedlicher Funktionalität zu finden sind, ist aus der Patentschrift nicht direkt herzuleiten, daß das V28-Protein für Immunreaktionen relevant ist. Nach umfangreichen Experimenten von wissenschaftlichen Gruppen, die nichts mit der Anmelderin zu tun haben, hat sich herausgestellt, daß das V28-Protein als Corezeptor des HIV-2-Virus und für die Mobilität und Adhäsion von Leukozyten eine Rolle spielt (Dokumente D11 – D14), was die biologische Rolle des V28-Proteins erhellte, die wiederum zu einer einschlägigen gewerblichen Anwendung führen kann. Die Beweise in der vorliegenden Patentschrift deuten aber weder explizit noch implizit auf eine Beteiligung des V28-Proteins an immunologischen Prozessen hin und lassen folglich auch nicht erkennen, daß diese Erfindung einschlägig gewerblich anwendbar ist.

Patentierbarkeit

10. i) Die Einsprechende 1 argumentierte, daß die Offenbarung des V28-Gens und des Proteins ohne konkrete gewerbliche Anwendbarkeit nicht patentierbar sei, weil ihr der technische Charakter fehle (Art. 52 (1) EPÜ). Darüber hinaus sei die bloße Isolierung eines 7TM-Proteins eine Entdeckung und keine Erfindung (Art. 52 (2) a) EPÜ).

ii) Die Einsprechende 2 brachte vor, daß der Gegenstand der Ansprüche des erteilten Patents nicht den in Artikel 52 (1) EPÜ implizit verlangten technischen Charakter aufweise. Die Erfindung leiste keinen technischen Beitrag zum Stand der Technik. Die Einsprechende 2 vertrat die Auffassung, daß Erwägungsgrund 23 der EU-Richtlinie 98/44/EG eine Auslegungsregel für die Beurteilung der technischen Natur von DNA-bezogenen Gegenständen biete, und kam in Anbetracht dieser Grundsätze zu dem Schluß, daß die angebliche Erfindung keinen technischen Charakter habe. Unter Hinweis auf Artikel 52 (2) a) EPÜ machte sie geltend, daß die Offenbarung genomischer DNA, die für ein V28-Protein kodiert, eine Entdeckung darstellte und keine Erfindung.

refer to the apparent expression pattern of V28 gene as indicating an involvement of the V28 gene in immunological processes, nor any other process, for that matter. Moreover, the evidence of example 14 does not support the notion that V28 gene is relevant for immunological processes. Since V28 transcripts are detected in a number of tissues of diverse functionality, it is not directly derivable from the specification that V28 protein is relevant for immune response functions. After extensive experimentation carried out by scientific groups unrelated to the present applicant, it became apparent that V28 protein plays a role as coreceptor of HIV-2 virus and in mobility and adhesion of leukocytes (documents D11–D14) thus clarifying the biological role of V28 protein which may lead to relevant industrial application. However, the evidence in the present specification does not explicitly or implicitly indicate the involvement of V28 protein in immunological processes and thus it does not indicate that said invention is capable of exploitation in relevant industrial applications.

Patentability

10. (i) Opponent 1 argued that the disclosure of V28 gene and protein without concrete industrial applicability is not patentable because it lacks technical character (Article 52(1) EPC). Furthermore, the simple isolation of a 7TM protein is considered a discovery and thus not an invention (Article 52(2)(a) EPC).

(ii) Opponent 2 submitted that the subject-matter of claims of the granted patent is not of technical character as implicitly required by Article 52(1) EPC. The invention does not provide a technical contribution to the art. Opponent 2 held that Recital 23 of EU Directive 98/44/EC provides an interpretation rule for assessing the technical nature of DNA-related subject-matter and concludes that application of these principles leads to the conclusion that the alleged invention fails to provide a technical character. In reference to Article 52(2)(a) EPC, he argued that the disclosure of genomic DNA encoding a V28 protein is a discovery rather than an invention.

et au niveau du métabolisme). Toutefois, le fascicule ne précise pas que le profil d'expression du gène V28 suggère que celui-ci intervient dans des processus immunologiques ou tout autre processus. En outre, l'exemple 14 ne corrobore pas le fait que le gène V28 joue un rôle dans des processus immunologiques. Etant donné que des transcrits du gène V28 sont décelés dans un certain nombre de tissus ayant des fonctions diverses, on ne peut pas déduire directement du fascicule que la protéine V28 joue un rôle dans des fonctions liées à la réponse immunitaire. Après que des groupes de scientifiques, sans aucun lien avec le présent demandeur, eurent réalisé de vastes expériences, il est apparu que la protéine V28 jouait un rôle en tant que corécepteur du virus HIV 2 ainsi que dans la mobilité et l'adhésion des leucocytes (documents D11–D14), ce qui a clarifié le rôle biologique de la protéine V28 susceptible de conduire à une application industrielle. Toutefois, les preuves contenues dans le présent fascicule n'indiquent ni implicitement, ni explicitement que la protéine V28 intervient dans des processus immunologiques et donc que ladite invention est susceptible d'application industrielle.

Brevetabilité

10. (i) L'opposant 1 a allégué qu'en l'absence d'application industrielle concrète, la protéine et le gène V28 tels que divulgués n'étaient pas brevetables, car ils sont dépourvus de caractère technique (article 52(1) CBE). Il a en outre considéré que la simple isolation d'une protéine 7TM était une découverte et non une invention (article 52(2)a) CBE).

(ii) L'opposant 2 a fait valoir que l'objet des revendications du brevet délivré était dépourvu de caractère technique, ainsi que l'exige implicitement l'article 52(1) CBE, et que l'invention ne fournissait aucune contribution technique à l'état de la technique. Il a déclaré que le considérant 23 de la directive européenne 98/44/CE fournissait une règle d'interprétation pour apprécier la nature technique d'un objet lié à de l'ADN et que l'application de ces principes conduisait à la conclusion que l'invention alléguée ne présentait pas de caractère technique. Se référant à l'article 52(2)a) CBE, il a fait valoir que la divulgation d'un ADN génomique codant pour une protéine V28 était une découverte et non une invention.

iii) Die Patentinhaberin führte in bezug auf den technischen Charakter des V28-Gens und des Proteins aus, daß es in der Patentschrift als ein an immunologischen Prozessen beteiligter Rezeptor offenbart werde. Der Behauptung, daß V28 eine Entdeckung sei, widersprach sie mit dem Argument, daß die Patentschrift einen in der Natur so nicht vorkommenden cDNA-Klon offenbare.

11. Was die Patentierbarkeit gemäß Artikel 52 (1) und (2) EPÜ betrifft, vertritt die Einspruchsabteilung folgende Auffassung:

i) Die Einspruchsabteilung kann sich der Argumentation der Einsprechenden, wonach die Offenbarung des V28-Gens und des Proteins eine bloße Entdeckung sei, nicht anschließen. Zwar kommt die für das V28-Protein kodierende Nukleinsäure als Segment des menschlichen Genoms vor und ist somit Teil der Natur; die gereinigte und isolierte Nukleinsäure mit dieser Sequenz kommt aber in der Natur nicht vor und kann folglich auch nicht entdeckt werden. Das gereinigte und isolierte Polynukleotid, das für das V28-Protein kodiert, ist de facto keine Entdeckung. Die Patentschrift ist also nicht auf eine Entdeckung gemäß Artikel 52 (2) a) EPÜ gerichtet und kann eine patentfähige Erfindung nach Artikel 52 (1) EPÜ darstellen.

ii) Laut Artikel 52 (1) EPÜ werden Patente für Erfindungen erteilt, die neu sind, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und gewerblich anwendbar sind. Wie vorstehend ausgeführt (Nr. 3), erfüllt die vorliegende Erfindung nicht das Erfordernis der erfinderischen Tätigkeit. Ebenso wenig erfüllt sie das Kriterium der gewerblichen Anwendbarkeit, wie vorstehend erörtert (Nr. 9). Daher bezieht sich die vorliegende Patentschrift nicht auf eine gemäß Artikel 52 (1) EPÜ patentierbare Erfindung.

Im übrigen lautet Erwägungsgrund 23 der Richtlinie wie folgt: "Ein einfacher DNA-Abschnitt ohne Angabe einer Funktion enthält keine Lehre zum technischen Handeln und stellt deshalb keine patentierbare Erfindung dar." Die Einspruchsabteilung interpretiert das Erfordernis der "Angabe einer Funktion" dahingehend, daß Angaben verlangt werden, die nicht nur spekulativ sind. In anderen Worten: DNA-Sequenzen mit der Angabe einer Funktion, die nicht wesentlich, spezifisch und glaubhaft ist, stellen keine nach Artikel 52 (1) EPÜ patentierbare Erfindung dar, weil sie keinen technischen Charakter haben. Die Einspruchsabteilung

(iii) The patentee argued that concerning the technical character of V28 gene and protein, the specification discloses that it is a receptor involved in immunological processes. Contrary to the notion that V28 is a discovery, he argued that the specification discloses a cDNA clone not existing in nature as such.

11. Concerning patentability under Article 52(1) and (2) EPC, the opposition division takes the following view:

(i) The opposition division cannot follow the argumentation of the opponents that the disclosure of V28 gene and protein is a mere discovery. Although nucleic acid encoding V28 protein exists as a segment of the human genome and thus is a part of nature, the purified and isolated nucleic acid having that sequence does not exist in nature and thus cannot be discovered. The purified and isolated polynucleotide encoding V28 protein is, de facto, not a discovery. Thus, the specification does not relate to a discovery as specified in Article 52(2)(a) EPC and may constitute a patentable invention under Article 52(1) EPC.

(ii) However, Article 52(1) EPC requires that a patent is granted for an invention which is susceptible of industrial application, which is new and which involves an inventive step. As discussed above (section 3), the present invention fails the criterion of inventive step. Similarly, the present invention fails the criterion of industrial application as discussed above (section 9). Thus, the present specification does not relate to a patentable invention as required by Article 52(1) EPC.

Furthermore, Recital 23 of the Directive reads as follows: "Whereas a mere DNA sequence without indication of a function does not contain any technical information and is therefore not a patentable invention". The opposition division interprets the requirement of an "indication of function" to be a requirement for indications which are more than speculative. In other words, DNA sequences with indications of function which are not substantial, specific and credible shall not be patentable inventions according to Article 52(1) EPC because they lack technical character. The opposition division follows the arguments of

(iii) Le titulaire du brevet a soutenu quant à lui à propos du caractère technique de la protéine et du gène V28 que le fascicule divulguait qu'il s'agit d'un récepteur intervenant dans des processus immunologiques. Réfutant l'argument selon lequel la protéine et le gène V28 sont une découverte, il a fait valoir que le fascicule divulguait un clone d'ADN qui n'existe pas dans la nature en tant que tel.

11. S'agissant de la brevetabilité au regard de l'article 52(1) et 52(2) CBE, la division d'opposition émet l'avis suivant.

(i) Elle ne saurait se ranger à l'argumentation des opposants, selon laquelle la protéine et le gène V28 tels que divulgués constituent une simple découverte. Bien que l'acide nucléique codant pour la protéine V28 existe en tant que segment du génome humain et fasse donc partie de la nature, l'acide nucléique purifié et isolé ayant cette séquence n'existe pas dans la nature et ne saurait donc être découvert. Le polynucleotide purifié et isolé codant pour la protéine V28 n'est de fait pas une découverte selon l'article 52(2)a) CBE et peut donc constituer une invention brevetable conformément à l'article 52(1) CBE.

(ii) Toutefois, en vertu de l'article 52(1) CBE, les brevets sont délivrés pour les inventions nouvelles, impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle. Or, ainsi qu'il a été énoncé ci-dessus, la présente invention ne remplit ni le critère d'activité inventive (point 3), ni le critère d'applicabilité industrielle (point 9). Elle n'est donc pas brevetable conformément à l'article 52(1) CBE.

En outre, le considérant 23 de la directive s'énonce comme suit : " considérant qu'une simple séquence d'ADN sans indication d'une fonction ne contient aucun enseignement technique; qu'elle ne saurait, par conséquent, constituer une invention brevetable". La division d'opposition estime que l'exigence d'"indication de fonction" suppose que les fonctions indiquées ne soient pas purement hypothétiques. En d'autres termes, si la fonction indiquée d'une séquence d'ADN n'est ni concrète, ni spécifique, ni crédible, une telle séquence n'est pas considérée comme une invention brevetable selon l'article 52(1) CBE, car elle est

schließt sich den Argumenten der Einsprechenden 2 an, wonach der Gegenstand des Streitpatents exakt unter den Wortlaut des oben genannten Erwägungsgrunds fällt und daher keine nach Artikel 52 (1) EPÜ patentierbare Erfindung darstellt.

Entscheidung

Die Einspruchsabteilung vertritt die Auffassung, daß die Einspruchsgründe nach Artikel 100 a) und b) EPÜ in Verbindung mit den Artikeln 56, 83, 57 und 52 EPÜ der Aufrechterhaltung des Patents in der erteilten Fassung entgegenstehen, und kommt deshalb zu dem Schluß, daß das Patent nach Artikel 102 (1) EPÜ zu widerrufen ist.

opponent 2 that the subject-matter of the patent in suit falls exactly within the wording of the above recital and therefore is not a patentable invention under Article 52(1) EPC.

Decision

The opposition division is of the opinion that the grounds of opposition under Article 100(a) and (b) EPC in conjunction with Articles 56, 83, 57 and 52 EPC prejudice the maintenance of the patent as granted and, therefore, came to the conclusion that the patent has to be revoked in accordance with Article 102(1) EPC.

dépourvue de caractère technique. La division d'opposition souscrit à l'argument de l'opposant 2 selon lequel l'objet du brevet litigieux relève exactement du libellé du considérant susmentionné et qu'il ne constitue donc pas une invention brevetable en vertu de l'article 52(1) CBE.

Décision

La division d'opposition estime que les motifs d'opposition visés à l'article 100a) et b) CBE ensemble les articles 56, 83, 57 et 52 CBE s'opposent au maintien du brevet tel que délivré, si bien qu'il y a lieu de le révoquer conformément à l'article 102(1) CBE.