

## RNAI-PATENTE

# Schlüssel im Kampf um Marktanteile

siRNA-Technologie ist wohl das am schärfsten vermintete Feld im Bereich der Biotech-Patente. Die wenigen Schlüsselfirmen in dem immer noch relativ neuen Gebiet bekriegen sich aufs Schärfste.

Selten hat eine neue Methode die Biotechnologie derart nachhaltig revolutioniert wie die RNA-Interferenz (RNAi), für deren Entdeckung Andrew Fire und Craig Mello 2006 den Nobelpreis erhielten. Und noch seltener hat sich die Industrie so schnell und mit einem solch finanziellen Aufwand einer neuen Technologie zugewandt (vgl. S. 42).

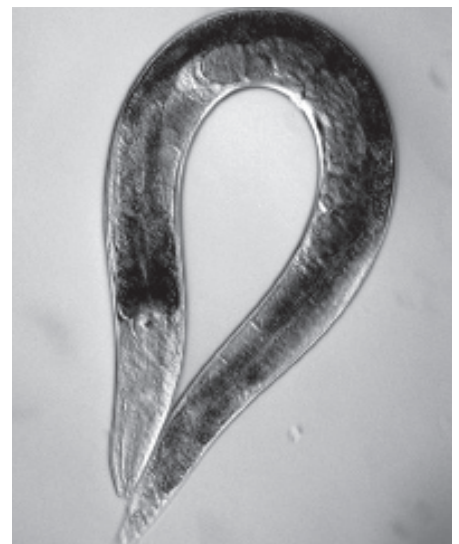
### RNAi: Feld für Mega-Deals

Nachdem Merck & Co. 2006 mit Sirna Therapeutics einen RNAi-Marktführer übernommen hat, haben im vergangenen Jahr mit AstraZeneca und Roche zwei weitere Pharmariesen nachgezogen. AstraZeneca hat rund 300 Mio. Euro in die Zusammenarbeit mit der britischen Firma Silence Therapeutics investiert, in der die Berliner Atugen AG aufgegangen ist. Roche hat einen Koopera-

tionsvertrag im Umfang von etwa 730 Mio. Euro mit Alnylam Pharmaceuticals, einem anderen „Key Player“ im Bereich RNAi, geschlossen. Diese Vereinbarung sichert Roche die Übernahme des Forschungszentrums in Kulmbach sowie nicht-exklusive Lizenzen am Patentportfolio von Alnylam (vgl. S. 16).

Der Abschluss weiterer strategischer Allianzen ist absehbar. Insbesondere größere Pharmaunternehmen werden versuchen, sich auf diese Weise einen Marktzugang zu sichern, zumal sich bereits verschiedene auf RNAi basierte Wirkstoffkandidaten (siRNAs) in der klinischen Prüfung befinden. Der Kampf um Marktanteile spiegelt sich auch in den zunehmend aggressiver geführten Patentstreitigkeiten wider. Tabelle 1 (S.51) gibt einen Überblick über den Status ausgewählter Schutzrechte, die RNAi-Basistechnologien zum Gegenstand haben. Mit Ausnahme des „Crooke Patents“, das noch auf die klassische antisense-RNAs zurückgeht, wurde gegen sämtliche, bislang in Europa erteilte Patente Einspruch eingelegt. Da nicht für alle Schutzrechte Lizenzen erhältlich sind, eröffnet ein Angriff auf deren Rechtsbeständigkeit eine Möglichkeit, Handlungsfreiheit (Freedom-to-operate) für die wirtschaftliche Verwertung eigener Entwicklungen zu erlangen.

Bislang ist erst in zwei Einspruchsverfahren eine erstinstanzliche Entscheidung des Europäischen Patentamts (EPA) ergangen. Das Stammpatent der Patentfamilie „Kreutzer-Limmer I“ wurde in seinem Schutzzumfang auf spezifische dsRNA-Moleküle beschränkt. Derzeit ist das Beschwerdeverfahren gegen diese Entscheidung anhängig, dessen Abschluss frühestens Anfang kommenden Jahres zu erwarten ist. Im anderen Fall wurde vor kurzem das „Glover Patent“ widerrufen, das in allgemeiner Form RNAi-vermittelnde Medikamente schützt. Voraussichtlich wird auch gegen diese Entscheidung Beschwerde eingelegt werden. Angesichts der komplexen Schutzrechtssituation wird es wohl noch Jahre dauern, bis



**C. elegans, in dem RNAi zuerst entdeckt wurde**

Klarheit über den endgültigen Schutzzumfang der RNAi-Basispatente herrscht. Unternehmen, die patentierte siRNAs zur Entwicklung von Medikamenten verwenden wollen, werden daher um den vorsorglichen Erwerb von Lizenzen nicht herumkommen, wollen sie mögliche Patentverletzungen vermeiden.

### Trend zu indikationsspezifischen Anmeldungen

Für Anmelder dürfte es zusehends schwieriger werden, in Europa generische, auf siRNAs gerichtete Ansprüche erteilt zu bekommen. Dies sollte noch möglich sein, solange die Zielnukleinsäure (Target) neu und erfinderisch ist. Ist das Target jedoch bekannt, werden solch generische Ansprüche in aller Regel nicht erfinderisch sein. Falls bereits siRNAs gegen ein bestimmtes Target beschrieben sind, werden allenfalls konkret durch ihre Sequenz charakterisierte siRNAs patentfähig sein, sofern ihnen ein unerwarteter technischer Effekt innewohnt.

## Der Autor



**Dr. Stefan Danner** studierte Biologie und promovierte an der LMU München. Anschließend verbrachte er vier Jahre als Postdoc in New York. Nach seiner Ausbildung zum Patentanwalt trat er 2006 der Maiwald Patentanwalts-gesellschaft mbH bei und ist im Münchner Büro der Firma tätig. Er ist als deutscher und europ. Patentanwalt zugelassen.

In der Tat ist derzeit beim EPA ein Trend hin zu Target/indikationsspezifischen RNAi-Anmeldungen zu beobachten. In den USA werden Patente für konkret im Anspruch genannte siRNAs üblicherweise erteilt, sofern Neuheit und erfinderische Tätigkeit experimentell belegt werden, wobei hier die Hürden in der Regel niedriger sind als in Eur-

opa. Als nicht gewährbar erachtet werden dagegen Ansprüche auf Medikamente oder Behandlungsverfahren, sofern die Anmeldung keine entsprechenden *in vivo*-Daten enthält. Nach Ansicht des U.S. Patentamts (US-PTO) sind die bislang verfügbaren Verabreichungssysteme nicht ausreichend, um einen Behandlungserfolg zu gewährleisten.

Da die Zielsteuerung/Spezifität von Verabreichungssystemen für siRNAs derzeit im Mittelpunkt des Forschungsinteresses steht, sollte jedoch mit neuen Ansätzen zur Überwindung dieses Problems in näherer Zukunft zu rechnen sein. Dies sollte gleichzeitig auch neue Möglichkeiten für die Patentierung von RNAi eröffnen. ▼

Tab. 1: Status ausgewählter RNAi-Schutzrechte in Europa

Veröffentl. Nummer	Inhaber / Anmelder	Anmelde-tag	Tag der Erteilung	Status	Anspruchsgegenstand	Äquiv. US-Patente (Tag der Erteilung)
EP 1 042 462 A1	Carnegie Institution of Washington „Fire-Mello Patent“	21.12.1998		anhängig	Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens durch komplementäre dsRNA (> 25 bp); explizit ausgenommen sind Behandlungsverfahren.	US 6,506,559 (14.01.2003)
EP 0 928 290 B9	Isis Pharmaceuticals, Inc. „Cooke Patent“	06.06.1997	30.03.05	kein Einspruch eingelegt	2'-OH modifizierte Oligoribonukleotide mit verbesserter Affinität zum Zielgen. Die Internukleosid-Bindungen (bevorzugt Phosphorothioate) weisen im Vergleich zu Phosphodiesterbindungen eine erhöhte Stabilität auf.	US 5,898,031 (27.04.1999) US 6,107,094 (22.08.2000)
EP 1 144 623 B9	Alnylam Europe AG „Kreutzer-Limmer I“	29.01.2000	28.08.02	im Einspruchsverfahren beschränkt aufrechterhalten, Beschwerde anhängig	<i>In vitro</i> -Verfahren und Medikamente zur Hemmung der Expression eines Gens in einer Säugerzelle durch eine dsRNA, die aus 15-21 bp besteht und durch chemische Verknüpfung der Einzelstränge stabilisiert ist	
EP 1 214 945 B1	Alnylam Europe AG Teilanmeldung „Kreutzer-Limmer I“	29.01.2000	08.06.05	Einspruchsverfahren anhängig	<i>In vitro</i> -Verfahren und Medikamente zur Hemmung der Expression eines Gens in einer Säugerzelle durch ein 15-49 bp dsRNA Oligonukleotid	
EP 1 550 719 A1 EP 1 798 285 A1	Alnylam Europe AG Teilanmeldungen „Kreutzer-Limmer I“	29.01.2000		anhängig	dsRNA-Oligonucleotide zur Hemmung der Expression eines Zielgens, die aus 15-21 bp bzw. aus 15-49 bp bestehen	
EP 1 352 061 B9	Alnylam Europe AG „Kreutzer-Limmer II“	09.01.2002	31.05.06	Einspruchsverfahren anhängig	Verfahren zur Hemmung der Expression eines definierten Zielgens durch $\leq$ 49 bp dsRNA (1-4 Nt. Überhang am 3'-Ende eines RNA-Stranges, glattes 5'-Ende); explizit ausgenommen sind Behandlungsverfahren	
EP 1 309 726 A2	Whitehead Institute., MPG, MIT, Univ. of Massachusetts Med. Center „Tuschl I“	30.03.2001		anhängig	Isolierte 21-23 Nt. dsRNA-Moleküle, die RNAi vermitteln und komplementär zu einer Säugetier- oder viralen mRNA sind, sowie Herstellungsverfahren und <i>in vitro</i> Verfahren zum Vermitteln von RNAi	
EP 1 407 044 B1	MPG (Max-Planck-Gesellschaft), EMBL „Tuschl II“	29.11.2002	19.09.07	Einspruchsverfahren anhängig	Isolierte dsRNA-Moleküle, wobei jeder RNA-Strang 19-23 Nt. und mind. ein Strang einen 1-3 Nt.-Überhang am 3'-Ende aufweist, sowie <i>in vitro</i> -Verfahren zum Vermitteln von RNAi bzw. Medikamente.	US 7,056,704 (06.06.2006) US 7,078,196 (18.07.2006)
EP 1 527 176 B1	Silence Therapeutics	05.08.2003	03.01.07	Einspruchsverfahren anhängig	dsRNA-Moleküle, die komplementär zu einem Zielgen sind und sowohl aus 2'-OH-modifizierten als auch aus nicht bzw. anders modifizierten Nukleotiden bestehen, sowie Medikamente.	
EP 1 230 375 B1	Cancer Research Technology Ltd. „Glover Patent“	17.11.2000	06.07.07	im Einspruchsverfahren widerrufen, Beschwerde möglich	dsRNA-Moleküle $\geq$ 25 bp, die > 90% Identität mit einem Säugetierzielgen aufweisen oder unter definierten Bedingungen mit diesem hybridisieren, sowie Medikamente bzw. <i>in vitro</i> -Verfahren zur RNAi.	
EP 1 458 741 A2	Sirna Therapeutics, Inc. / Merck & Co., Inc.	20.02.2003		anhängig	18-24 bp dsRNA-Moleküle, die 2'-OH Modifikationen und Phosphorothioatbindungen aufweisen, zur verbesserten Vermittlung von RNAi	
EP 1 555 317 A1 EP 1 624 060 A2	Commonwealth Scientific Industrial Res. Organisation, Benitec, Ltd.	19.03.1999		anhängig	Rekombinante Genkonstrukte, deren Expression die Expression eines Zielgens in eukaryotischen Zellen hemmt, sowie korrespondierende Verfahren	US 6,573,099 (03.06.2003)
EP 1 197 567 A2	Devgen NV	02.07.1999		anhängig	„Reverse genetics“-Verfahren zur Identifikation von DNA-Sequenzen, die für einen spez. Phänotyp verantwortlich sind, mittels Expression von dsRNA	US 7,005,423 (28.02.2006)