



Octrooien en open source benaderingen in de life sciences: een verkenning

Januari 2008

LIS Consult

Ir. H.C. de Vriend

Hogesteeg 9

3972 JS Driebergen

☎ +31 (0)343 51 47 61

📞 +31 (0) 6 23868017

✉ de_Vriend@lisconsult.nl

🌐 www.lisconsult.nl

Inhoudsopgave

	pagina
1. Inleiding	3
2. De strekking van octrooiclaims in de biotechnologie	5
3. Impact van de huidige octrooipraktijk op onderzoek en innovatie op het terrein van de life sciences	6
4. Octrooien op minimale genoom organismen	8
5. Vier case-studies en mogelijke alternatieven	9
5a. Diagnostische tests voor erfelijke haemochromatose	9
5b. Het Knockout Mouse Project (KOMP)	9
5c. De ontwikkeling van een cisgene appel door SpringQuest	10
5d. PIPRA en CAMBIA	12
Bijlage: Plant-gerelateerde octrooien in de plantenveredeling	15
Geraadpleegde literatuur	17

1. Inleiding

In het Bericht aan het Parlement over synthetische biologie heeft het Rathenau Instituut de ministeries van Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen geadviseerd om de valorisatiestrategie te heroverwegen. Deze valorisatiestrategie is in belangrijke mate gebaseerd op octrooien. De bescherming van het intellectuele eigendom is een belangrijke voorwaarde om nieuwe kennis en technieken commercieel te exploiteren. Het intellectueel eigendomsrecht, meestal in de vorm van een octrooi, biedt de houder ervan juridische bescherming tegen ongevroegd gebruik van zijn uitvinding door derden en geeft de houder het recht om voorwaarden te stellen aan dat gebruik door derden, bijvoorbeeld in de vorm van royalties. Zodoende maken octrooien het mogelijk om technisch en economisch succesvolle investeringen in R&D commercieel te exploiteren en worden ze gezien als een belangrijke voorwaarde voor innovatie. Maar octrooien roepen ook maatschappelijke vragen op over het eigendomsrecht op genetisch materiaal. Bovendien groeit het besef dat octrooien de toegang tot de technologie en het doen van onderzoek ook kunnen belemmeren. De omgang met dit spanningsveld tussen octrooien als effectieve vorm van intellectuele eigendomsbescherming en *incentive* voor R&D enerzijds en de remmende effecten op met name het publiek gefinancierde onderzoek anderzijds is onderwerp van deze notitie. Met name bij nieuwe toepassingen waarbij zeer veel octrooien een rol spelen, loopt het huidige octrooisysteem tegen grenzen op. Daarom heeft het Rathenau Instituut de ministeries van EZ en OCW geadviseerd om bij publiek gefinancierd gentechnologisch onderzoek de mogelijkheden van open source-benaderingen betrekken.

Dit advies van het Rathenau Instituut was opgenomen in een Bericht aan het Parlement (BAP) (Rathenau Instituut, 2007). Naar aanleiding van deze BAP hebben Kamerleden vragen gesteld aan de minister van OC&W. In zijn antwoord op deze vragen stelt de minister dat een goed werkend octrooisysteem in het belang is van valorisatie (Tweede Kamer, 2007). Ontwikkelingen in nieuwe technologie, zoals biotechnologie, beïnvloeden de toename in het aantal octrooiaanvragen en leggen hiermee een druk op het huidige octrooisysteem. Het is daarom goed om vanuit die optiek te kijken naar het octrooisysteem en ook naar mogelijkheden als de open source benaderingen, aldus de minister. Het advies van het Rathenau Instituut, de Kamervragen en het antwoord van de minister is aanleiding voor een gesprek over dit onderwerp met enkele medewerkers van het ministerie van Economische Zaken op 25 januari 2008.

Ter voorbereiding van dit gesprek heeft het Rathenau Instituut aan LIS Consult gevraagd een beknopte notitie op te stellen, waarin aan de hand van concrete voorbeelden wordt aangegeven waar zich knelpunten voordoen met het huidige octrooisysteem, welke alternatieven er worden ontwikkeld en wat de dynamiek is waarin de regeling van het intellectueel eigendom zich bevindt. Deze notitie wordt opgesteld in nauwe samenspraak met Ellen ter Gast van het Rathenau Instituut.

Middels een beknopte literatuurscan is nagegaan:

1. Wat de strekking is van octrooiclaims in de biotechnologie (OECD)
2. Welke mogelijke impact de huidige octrooipraktijk heeft op onderzoek en innovatie op het terrein van genomics, proteomics en biotechnologie (CESAGen)
3. Hoe de octrooipraktijk op het terrein van de synthetische biologie zich tot nu toe ontwikkelt (Analyse van octrooien aangevraagd door het J. Craig Venter Institute)
4. Wat mogelijke alternatieven zijn en hoe en waarom die door verschillende onderzoeksgroepen in de praktijk worden toegepast, te weten:
 - Het Knockout Mouse Consortium als voorbeeld van een aanpak in het biotechnologisch-medisch onderzoek;

- de benadering van IP management door de African Agricultural Technology Foundation als voorbeeld van een strategie voor ontwikkelingslanden;
- Springquest en cisgenese als voorbeeld van een strategie in de plantenveredeling gericht op brede acceptatie van de technologie.

De notitie wordt afgesloten met enkele suggesties voor vervolgstappen.

2. De strekking van octrooiclaims in de biotechnologie

Volgens de werkgroep Biotechnologie van de OECD komen de volgende drie categorieën van intellectuele eigendomsclaims veelvuldig voor, met name op het terrein van de humane genetica (OECD, 2002):

1. DNA dat codeert voor industrieel nuttige expressieproducten (bijvoorbeeld een therapeutisch eiwit). Dit resulteert in claims op: a) DNA met een specifieke functie; b) recombinant vectoren; c) genetisch gemodificeerde organismen en; d) methoden voor de productie van een polypeptide van het geclaimde DNA.
2. Genen als diagnostisch instrument (bijvoorbeeld identificatie van genen die zijn betrokken bij ziekten). Dit resulteert in claims op: a) de DNA sequentie van het wild-type gen (allel); b) gemuteerde vormen van het allel; c) DNA primers voor amplificatie van de sequentie; d) test methoden voor mutaties; e) reagentia kits; f) screening methodieken die gebruik maken van het gen/polypeptide als doel voor de identificatie van potentiële therapeutische producten.
3. Genen die biologische pathways controleren (bijvoorbeeld voor de preventie van het binnendringen van pathogenen zoals virussen in een cel). Dit resulteert in claims op: a) een receptor peptide/polypeptide voor een bepaalde DNA-sequentie; b) DNA dat codeert voor de receptor; c) een getransformeerde cel waarin de receptor tot expressie komt; d) “een analysesysteem waarvan de getransformeerde cel onderdeel uitmaakt; e) methoden voor de identificatie van (een) agonist(en)/antagonist(en) van de geclaimde receptor(en); f) agonist(en)/antagonist(en) van de geclaimde receptor(en) die met de geclaimde methode zijn geïdentificeerd.

3. Impact van de huidige octrooipraktijk op onderzoek en innovatie op het terrein van de life sciences

Er zijn (tenminste) drie factoren die bepalend zijn voor de impact van de huidige octrooipraktijk op het onderzoek en de innovatie op het terrein van genomics, proteomics en biotechnologie, namelijk:

- a. Het aantal aangevraagde en toegekende octrooien;
- b. De reikwijdte van de claims in samenhang met nieuwe wetenschappelijke inzichten;
- c. De verhouding tussen publieke en private financiering.

ad a. Sterke toename van aanvragen zorgt voor overbelasting Octrooibureau's

In de eerste plaats hebben met name de ontwikkelingen in de life sciences de afgelopen jaren gezorgd voor een enorme toename van het aantal octrooiaanvragen, waardoor het octrooisysteem dreigt vast te lopen. Tussen 1990 en 2000 nam het totale aantal toegekende octrooien jaarlijks met 5 procent toe. In diezelfde periode nam het aantal octrooien op het gebied van biotechnologie toegekend door de United States Patent and Trademark Office (USPTO) en het European Patent Office (EPO) jaarlijks met 15, resp. 11,5 procent toe (OECD, 2001; recentere cijfers niet bekend). In een review van de octrooieringspraktijk in genomics, proteomics en biotechnologie constateert dr. Paul Oldham van CESAGen dat de toename van het aantal octrooiaanvragen in de EU, de VS en Japan zorgt voor overbelasting van de Octrooibureaus¹. Daarbij wordt worden opgemerkt dat in de praktijk een groot aantal van de octrooien nooit tot industriële toepassingen leidt (industriële toepasbaarheid is één van de criteria waarop octrooien worden beoordeeld) omdat ze uiteindelijk niet geschikt blijken.

ad b. Toename van de reikwijdte van de claims door inzichten in genomics en proteomics

Oldham constateert dat:

1. genetische overeenkomsten (homologie) van genetische kenmerken tussen verschillende soorten betekent dat intellectuele eigendomsclaims op genen en DNA-sequenties zich kunnen uitstrekken tot meerdere soorten. Het muizengenoom telt bijvoorbeeld 99% homologen in het humane genoom. Intellectuele eigendomsclaims op genetische componenten kunnen zich zodoende uitstrekken tot voorbij de grenzen van de variëteit, soort, of genera (bijvoorbeeld embryonale stamcellen van primaten en humane embryonale stamcellen)
2. de aandacht van het onderzoek en de innovatie op het terrein van de gezondheid verschuift in de richting van het proteoom (de expressie en functionaliteit van eiwitten). Nu gebleken is dat een enkel gen betrokken kan zijn bij de expressie van meerdere eiwitten kunnen claims op genen en DNA-sequenties onvoorziene gevolgen hebben voor dit proteoomonderzoek. Zo is het mogelijk dat er al intellectuele eigendomsrechten rusten op belangrijke genetische elementen en regulatiemechanismen van organismen nog voordat er iets is geregeld omtrent de toegang en benefit-sharing.

ad c. Grote rol van publieke financiering biedt kansen voor benefit-sharing

Nu wordt het merendeel van de genoomprojecten uitgevoerd door universiteiten en non-profitorganisaties. Die dominantie van publieke financiering biedt volgens de reviewer de mogelijkheid om het onderzoek af te stemmen op internationaal overeengekomen doelen (met het oog

¹ In het 21st Century Strategic Plan schrijft het Amerikaanse Patent Office:

“Today, the United States Patent and Trademark Office (USPTO) is under siege. Patent application filings have increased dramatically throughout the world. There are an estimated seven million pending applications in the world’s examination pipeline, and the annual workload growth rate in the previous decade was in the range of 20-30 percent.” (USPTO, 2003).

op duurzaamheid, gezondheid en met respect voor mensenrechten). Tevens scheidt dat gegeven ruimte voor het ontwikkelen van alternatieve modellen voor toegang en benefit-sharing die de negatieve effecten van het octrooisysteem tot een minimum beperken en een optimaal profijt bieden voor het wereldwijde welzijn.

4. Octrooien op minimale genoom organismen

In 2007 zijn er door het Amerikaanse Patent Office zes octrooiaanvragen op minimale genoom organismen en synthetische genomen aangevraagd. De meest recent gepubliceerde octrooiaanvraag met betrekking tot synthetische biologie betreft een methode om een genoom dat zich buiten een cel bevindt in een cel of een systeem gelijkend op dat van een cel te introduceren (USPTO, 2007). De claims zijn zeer algemeen geformuleerd en hebben betrekking op:

- a) het inbrengen van een genoom van buiten de cel in een gastheercel of een celachtig systeem;
- b) het vermogen van die gastheercel met het ingebrachte genoom om te splitsen in een dochtercel met het genoom van de oorspronkelijke gastheercel en een synthetische dochtercel die het ingebrachte genoom bevat;
- c) de ingebrachte genomen kunnen bestaan uit naakt DNA. Ze kunnen zowel van natuurlijke herkomst als gesynthetiseerd zijn, waarbij het kan gaan om een minimaal genoom. Ook een combinatie daarvan (hybride genoom) wordt geclaimd, evenals een partieel genoom bestaand uit een of meerdere chromosomen of chromosoomfragmenten. Voorts heeft de aanvraag betrekking op DNA-sequenties met andere functies dan een genetische sequentie;
- d) het celachtig systeem omvat een door een membraan omsloten ruimte. Dat membraan kan bestaan uit een gesynthetiseerde lipidestructuur. Tevens worden cellen geclaimd waarvan een of meer intracellulaire componenten zijn verwijderd, evenals cellen waarvan het volledige genoom is verwijderd;
- e) de synthetische cel die met bovenstaande methoden kan worden geproduceerd;
- f) de productie van een product met behulp van de geclaimde methoden door middel van celkweek.

5. Vier case-studies en mogelijke alternatieven

Hier worden vier case-studies besproken die deels aangeven wat in concrete gevallen de gevolgen kunnen zijn van octrooien op genen of DNA, en die deels aangeven in welke richting er naar oplossingen voor die problemen wordt gezocht. Het betreft:

- a. Diagnostische tests voor erfelijke haemochromatose als voorbeeld van de remmende werking van sleuteloctrooien;
- b. Het Knockout Mouse Consortium als voorbeeld van een octrooipool;
- c. De ontwikkeling van een cisgene appel door Spingquest als voorbeeld van *open source* met de bedoeling de implementatie en acceptatie van een specifieke technologie te bevorderen;
- d. De Public-Sector Intellectual Property Resource for Agriculture (PIPRA) en CAMBIA als voorbeeld van een initiatief gericht op de specifieke behoeften van ontwikkelingslanden.

5a. Diagnostische tests voor erfelijke haemochromatose

Uit een Amerikaanse studie is gebleken dat het octrooieren van humane genen een remmend effect heeft op de ontwikkeling van diagnostische tests voor erfelijke haemochromatose (ijzerstapeling, één van de meest voorkomende 'ziekten' onder mensen van Europese afkomst). Begin 1998 verleende de US Patent Office aan Mercator Genetics octrooi op de twee meest voorkomende mutaties, verantwoordelijk voor 85% van de gevallen van haemochromatose. Kort hierop werden exclusieve licenties verleend aan SmithKline Beecham Clinical Laboratories, in 1999 overgedaan aan BioRad Laboratories. In 2001 bracht Bio-Rad een test op basis van de twee mutaties op de markt. De test werd aangeboden aan de laboratoria tegen een aanzienlijke vooruitbetaling en een bijdrage van 20 dollar per test. Naarmate een groter aantal tests werd afgenomen, werd een toenemend bedrag van de vooruitbetaling in mindering gebracht.

De studie, die is uitgevoerd in 2002, is gebaseerd op interviews met 119 medewerkers van laboratoria in de VS. Uit de interviews blijkt dat 30% van de laboratoria die al waren begonnen met het ontwikkelen van een test op haemochromatose, de ontwikkeling staakte toen men werd geconfronteerd met de exclusieve licenties. Het aanbod van Bio-Rad maakte de test economisch aantrekkelijker dan het verder ontwikkelen van een eigen test. De onderzoekers constateren verder dat:

- Octrooien een vertragend effect hebben op de publicatie van onderzoeksresultaten. In dit geval duurde het meer dan een jaar nadat de eerste octrooiaanvraag was ingediend, en enkele maanden nadat de laatste van een serie van vier aanvragen was ingediend. Hierdoor kan het langer duren voordat patiënten van diagnostische tests gebruik kunnen maken;
- De twee mutaties waarop het octrooi van toepassing is, zijn verantwoordelijk voor 85% van de gevallen van haemochromatose. Laboratoria die met exclusieve licenties worden geconfronteerd kunnen beslissen om op basis van andere genetische variaties (polymorfismen) een alternatieve test te ontwikkelen, waardoor de kosten van het testen en de kansen op fouten toenemen.
- Wanneer een combinatie van tests voor specifieke bevolkingsgroep (Ashkenazy joden worden getest op Tay-Sachs, diverse mutaties van taaislijmziekte, de ziekte van Gaucher, Niemann-Pick en Canavan) wordt aangeboden kan het stapelen van royalties (Merz, 2002).

5b. Het Knockout Mouse Project (KOMP)

Eind jaren tachtig/ begin jaren negentig zorgde het verlenen van een octrooi op de zogeheten 'Harvardmuis', een genetisch gemodificeerde kankermuis, voor veel opschudding. Het octrooi bevat namelijk een zeer breed geformuleerde claim: 'transgene, niet-humane zoogdieren waarin kankergenen tot expressie komen'. Daarmee heeft het betrekking op een fundamenteel

onderzoeksinstrument dat wereldwijd in het kankeronderzoek wordt gebruikt. Al snel na de octrooiverlening verwierf DuPont de exclusieve rechten op dit octrooi en werd de technologie onder de merknaam Oncomouse op de markt gebracht. Het bedrijf stelde zeer strikte eisen aan het gebruik van het octrooi door publiek gefinancierde instellingen, hetgeen protesten uitlokte van de National Institutes of Health (NIH). In 1999, na vier jaar onderhandelen, tekenden de NIH en DuPont een *memorandum of understanding*, waarin werd geregeld dat onderzoekers van NIH en NIH programma's zonder vergoeding gebruik kunnen maken van het octrooi, op voorwaarde dat er sprake is van commerciële motieven (Blaug, 2004). Wel moeten de onderzoekers een contract tekenen, mogen ze de oncomuizen alleen delen met onderzoekers die ook een contract met DuPont hebben getekend en moeten ze bij DuPont een jaarverslag indienen (Marshall, 2002).

Hoogstwaarschijnlijk met de bezwaren van het Oncomouse octrooi in het achterhoofd besloot een aantal onderzoekers in 2003 om het voor knockout muizen anders te regelen. Gezien de homologie tussen het muizengenoom en het humane genoom is het onderzoek naar de genfuncties van muizen van groot belang voor de medische wetenschap. Door middel van de zogeheten 'knockout' techniek kunnen onderzoekers naar believen genen uitschakelen en de effecten daarvan bestuderen. Die effecten geven een indicatie van de functies van het (de) uitgeschakelde gen(en). In 2003 kwam een groot aantal Amerikaanse onderzoekers van publieke onderzoeksinstellingen, universiteiten en het bedrijfsleven bijeen om zich te buigen over de wenselijkheid en haalbaarheid van een omvangrijke, gecoördineerde aanpak om knockout allelen te maken voor alle muizengenen. Ondanks grootschalige, publiek gefinancierde onderzoeksprojecten in diverse landen was er tot dan toe niet meer dan 10% van de circa 25.000 muizengenen in de literatuur beschreven. Bovendien waren de meeste knockouts niet vrij beschikbaar voor wetenschappers die er verder onderzoek mee wilden doen in verband met intellectuele eigendomsrechten, was de kwaliteit soms suboptimaal en was er behoefte aan een uniform gebruik van knockoutmethoden. In een artikel in *Nature Genetics* pleiten onderzoekers van meer dan dertig publiek gefinancierde instellingen, waaronder het National Genome Research Institute van de NIH, vier farmaciebedrijven (Lexicon Genetics, Regeneron Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline en Merck) en TPG Ventures voor het Knockout Mouse Project (KOMP), een publiek toegankelijke biobank met knockout muizen en gegevens over hun fenotype. Daarbij gaat het om een octrooipool, vergelijkbaar met octrooienpools zoals die zijn ontwikkeld in de halfgeleiderindustrie. Een aantal van de auteurs was in het bezit van octrooien op knockout technieken voor muizen (Austin, 2004). Medio december 2007 bevat KOMP 9.675 beschreven knockouts. Op dat moment wordt er gewerkt aan 18.286 knockouts (KOMP, 2007).

Een Octrooienpool is een overeenkomst tussen twee of meer octrooihouders om elkaar of derden licenties te verlenen op elkaars octrooien. Daarbij kan ook gebruik worden gemaakt van een medium, zoals een *jont venture*, speciaal opgezet voor het beheer van de octrooipool. Octrooienpools werden al in de 19^e eeuw toegepast. In 1998 vormden Sony, Philips en Pioneer een octrooienpool met het oog op de standaardisering van bepaalde DVD-video en DVD-ROM technieken (Clark, 2000). Een voorbeeld van octrooienpools in de levenswetenschappen is het PIPRA-initiatief (zie 4d).

5c. De ontwikkeling van een cisgene appel door SpringQuest

SpringQuest is een publiek-private samenwerking van Inova Fruit, Plant Research International (PRI), Praktijkonderzoek Plant en Omgeving sector Fruit en Universiteit Twente. Onder deze samenwerking valt het Masterplan Gezonde Hardfruitketen, dat onder andere is gericht op de ontwikkeling van een

schurftresistente appelboom. Het doel is een meer duurzame appelteelt, waarbij minder gewasbeschermingsmiddelen worden gebruikt. De verschillende onderzoeken die deel uitmaken van het Masterplan worden gesubsidieerd en/of gefinancierd door het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV), Economische Zaken (EZ), Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM), Inova Fruit, Rabobank, Productschap Tuinbouw en Nederlandse en Belgische boomkwekers. Daarbij wordt zowel gebruik gemaakt van DNA merkergerstuurde veredeling als van genetische modificatie. Bij de genetische modificatie streeft men naar het gebruik van appel-eigen genen, ofwel cisgenese. Daartoe wordt door PRI een zogeheten merkervijve² *clean vector* methode ontwikkeld, die er voor zorgt dat er na de genetische modificatie daadwerkelijk alleen appeleigen genetisch materiaal in de transformant achterblijft (WTCC, datum onbekend). Daarnaast zoekt men naar appeleigen genen die coderen voor gewenste kenmerken, in combinatie met appeleigen promoter- en terminatorsequenties³. De verwachting is dat de maatschappelijke acceptatie van cisgene appels groter is dan van transgene appels.

Door PRI wordt octrooi aangevraagd op de *clean vector* methode. Op basis van ondertekening van een *Memorandum of Understanding* wil men de technologie beschikbaar stellen aan andere onderzoeksgroepen. Voorwaarde is dat aanpassingen en verbeteringen die daaruit voortvloeien ook weer beschikbaar worden gesteld voor verder onderzoek, bijvoorbeeld door publicatie, evenals het genetisch materiaal waarop men de methode toepast. Er zijn drie redenen waarom men voor deze werkwijze kiest:

- a. De door PRI ontwikkelde methode blijkt nog niet voor alle plantensoorten en appelrassen onder dezelfde omstandigheden effectief. Zo reageert de ene plant anders op het selectiemedium dan de andere. Het is geen 'one size fits all'. Voor de verbetering van de efficiëntie en standaardisering van de methode moet nog veel experimenteel onderzoek worden verricht. Het werk van andere onderzoeksinstellingen kan daaraan een belangrijke bijdrage leveren;
- b. Het beschikbaar stellen van een methode voorkomt protectionisme en daarmee afwijzing door andere onderzoeksgroepen of landen ('omdat ik de techniek niet heb, ben ik tegen'). Dat leidt tot snellere acceptatie van de technologie;
- c. Als we andere landen de kans te geven sneller deelgenoot te worden van een nieuwe technologie, dan zijn we daar met z'n allen bij gebaat. De vermindering van de milieubelasting en duurzaamheid houdt niet op bij de Nederlandse grens. Tegenover de productie van 8 miljard kilo appels per jaar in de EU staat bijvoorbeeld een jaarproductie van 10 miljard kilo appels in China. Ook daar worden chemische gewasbeschermingsmiddelen gebruikt.

Binnen dit initiatief moet nog worden uitgewerkt:

- o Hoe je komt tot een waardebeoordeling en –verrekening: Bijvoorbeeld door het te koppelen aan de meerwaarde in de markt, die een afgeleide is van de besparing op gewasbeschermingsmiddelen?
- o Of en hoe je de standaardisering organiseert: Moet er een platform komen voor de uitwisseling van onderzoeksresultaten en data?

² In het proces van genetische modificatie wordt gewoonlijk gebruik van methoden om DNA in cellen te introduceren die slechts in een beperkt aantal gevallen leidt tot geslaagde transformaties. Om de geslaagde transformaties op te sporen wordt gebruik gemaakt van merkersequenties, bijvoorbeeld antibioticumresistenties.

³ De promotersequentie zorgt er voor dat het aflezen van een gen wordt gestart, de terminatorsequentie zorgt er voor dat het aflezen wordt gestopt. Gewoonlijk wordt bij de genetische modificatie van gewassen gebruik gemaakt van een promotor uit het bloemkoolmozaiekvirus en een terminator uit *Agrobacterium tumefaciens*. Dat zijn micro-organismen waarmee planten veelvuldig worden geïnfecteerd en waarvan het DNA dus ook veelvuldig in planten voorkomt. Desondanks kan het niet worden beschouwd als 'soortegen'.

5d. PIPRA en CAMBIA

Van de bijna 14.400 agrobiotechnologie octrooien die wereldwijd zijn verstrekt is ongeveer een kwart in handen van publieke instellingen (King, 2005). Dat is weliswaar een behoorlijk aandeel, maar ten opzichte van de het bedrijfsleven is er veel versnippering van octrooien onder een groot aantal eigenaren. Hierdoor, en door de sterke positie van het bedrijfsleven in een aantal sleuteloctrooien, is het voor onderzoeksinstellingen vrijwel onmogelijk om plantenbiotechnologisch onderzoek te doen zonder te maken te krijgen met de octrooien van andere onderzoeksinstellingen of het bedrijfsleven. Vaak stellen de octrooibezitters ook beperkingen aan het gebruik van hun octrooien. Bovendien zijn de octrooien vaak in het bezit van meerdere private en publieke instellingen. Dat maakt het voor een zelfstandig opererend instituut vrijwel onmogelijk om een commerciële afnemer van alle noodzakelijke eigendomsrechten op zo'n plant te voorzien.

Zo zijn octrooien een belangrijke beperkende factor geworden bij het ontwikkelen van genetisch gemodificeerde gewassen. Dat geldt vooral voor de economisch minder belangrijke gewassen. Die zijn voor het bedrijfsleven over het algemeen minder aantrekkelijk om in te investeren, en zijn van oudsher een belangrijk aandachtsgebied van publieke onderzoeksinstellingen.

Deze situatie was in 2001 de aanleiding voor een groep van 59 topwetenschappers en economen om in het tijdschrift *Science* aan te geven waar octrooien knelpunten vormen voor het landbouwkundig onderzoek. Er zijn wel tal van initiatieven van onderzoeksinstellingen en het Amerikaanse ministerie van Landbouw die er op zijn gericht om de ontwikkelde technieken voor iedereen toegankelijk te houden. Maar volgens de groep van 59 zien veel instellingen zich desondanks geconfronteerd met beperkingen wanneer ze onderzoek willen doen naar de ontwikkeling van nieuwe gewassen, zelfs met de technologie die ze zelf hebben ontwikkeld.

Om verder te kunnen werken aan genetisch gemodificeerde gewassen die om commerciële redenen voor de private sector minder interessant zijn, moet de '*Freedom To Operate*' in de agrobiotechnologie worden hersteld. Dat vereist een collectieve benadering van de publieke instellingen. Zo moeten de eigendomsrechten op belangrijke sleuteltechnieken in handen van de publieke instellingen blijven (met commerciële licenties) en moeten de instellingen deze technieken aan elkaar bekend maken en beschikbaar stellen. Om deze benadering verder uit te werken is de *Public-Sector Intellectual Property Resource for Agriculture* (PIPRA) opgericht. PIPRA wil op de korte termijn de patenterings- en licentiepraktijk van de publieke sector in kaart brengen en werken aan een gezamenlijke database met patenten. Daarnaast denkt PIPRA aan het ontwikkelen van '*shared technology packages*' van sleuteltechnieken voor het agrobiotechnologisch onderzoek (Atkinson, 2003; Delmer, 2003).

Het PIPRA initiatief neemt niet weg dat er toch nog een aantal belangrijke sleuteloctrooien in handen van het bedrijfsleven zijn. Het is dan ook zaak om vanuit de publieke sector alternatieven te ontwikkelen, bijvoorbeeld voor de veelgebruikte en zwaar geoctrooieerde merkerogenen op basis van antibioticumresistentie. Hetzelfde geldt voor veelgebruikte promotors (stukjes DNA die zorgen dat het aflezen van een gen kan starten), zoals de promotor uit het bloemkoolmozaiekvirus, en methoden voor het inbrengen van genen in plantencellen, zoals de *Agrobacterium* methode en het DNA kanon. Een mogelijke doorbraak huist in een wetenschappelijke publicatie in 2005. In juni 2005 opent het tijdschrift *Nature Biotechnology* met een redactioneel, waarin Richard Jefferson wordt vergeleken met Linus Torvald, de Finse student die de eerste stappen heeft gezet in de ontwikkeling van het computerbesturingsprogramma Linux (Chilton, 2005). Met zijn '*Biological Innovation for Open Society*' (BIOS) initiatief doet Richard Jefferson, een geneticus uit de Verenigde Staten, doet iets vergelijkbaars met de biotechnologie. In samenwerking met acht andere onderzoekers laat Jefferson

zien dat er alternatieven zijn voor de veelgebruikte methode met *Agrobacterium tumefaciens* als vector (het overbrengen van genen) voor het genetisch modificeren van planten. Het intellectuele eigendom van deze methode is stevig met octrooien beschermd. Het lukt de onderzoekers om met behulp van drie andere bacteriën een merker gen in tabak, rijst en het plantje zandraket te plaatsen (Broothaerts, 2005). De gedachte achter BIOS wordt uitgevoerd door CAMBIA, in 2005 opgericht met wat startkapitaal dat is verstrekt door de Amerikaanse Rockefeller Foundation en computergigant IBM. Mede dankzij een gift van 2,5 miljoen dollar van de Noorse regering weet Jefferson in december 2005 een samenwerkingsovereenkomst te sluiten met het International Rice Research Institute, hét publiek gefinancierde onderzoeksinstituut voor de rijstveredeling, gevestigd op de Filippijnen. Binnen deze overeenkomst zal verder worden gewerkt aan het opzetten van een vrij toegankelijke databank van octrooien uit India, China en Korea. Het doel is een 'octrooienlandschap' te creëren, dat kan worden gebruikt als richtsnoer voor de ontwikkeling van nieuwe, vrij toegankelijke technologieën voor de veredeling van rijst (CAMBIA & IRRI, 2005).

6. Suggesties voor vervolgstappen

De hiervoor beschreven cases illustreren de dynamiek van de ontwikkelingen in de *life sciences* en de bescherming van het intellectueel eigendom. Deze notitie moet gezien worden als een eerste aanzet tot verdere gedachtevorming over innovatiebeleid en intellectuele eigendomsbescherming in de levenswetenschappen in de context van die dynamiek. Daarbij goed zijn om verschillende opties voor intellectuele eigendomsbescherming (Intellectual Property; IP) en hun voors en tegens helder op een rij te zetten en ze te plaatsen in de context van de dynamiek van de R&D in de levenswetenschappen. In een vervolg kan onder meer aandacht worden besteed aan de volgende vragen:

- Wat zijn tot nu toe de ervaringen met IP in de Nederlandse R&D op het terrein van de levenswetenschappen? Ervaart men knelpunten, zo ja welke, en hoe probeert men ze op te lossen? Wat is hierover bekend bij het Centre for Society & Genomics?
- Hoe gaat de R&D op dit terrein in landen als India en China zich verder ontwikkelen, en voor welk IP-model kiezen deze landen?
- Wat zijn effectieve organisatievormen voor open source-achtige IP-benaderingen?
- In het maatschappelijk debat over octrooien ligt tot nu toe zeer eenzijdig de nadruk op de betekenis voor arme landen. Aandacht voor dit aspect is terecht, maar hoe zorgen we er voor dat er ook aandacht wordt besteed aan de rol van het MKB en de betekenis van verschillende IP-modellen voor deze groep bedrijven, die voor innovatie zo belangrijk is (circa 80% van de innovaties komt niet uit bestaande bedrijven, maar uit nieuwe, vaak kleine initiatieven)?
- Moet en kan er iets gedaan worden aan het bewustzijn over de verschillende IP-opties en de daaraan verbonden consequenties R&D instellingen?

Bijlage: Plant-gerelateerde octrooien in de plantenveredeling

Tabel: Voorbeelden van de meest recente plant-gerelateerde octrooiaanvragen

Titel	Uitvinder	Aanvrager	Publicatiedatum
Plant genetic sequences associated with vacuolar pH and uses thereof	Quattrocchio Francesca (NL); Koes Ronald (NL)	Vereniging Voor Christelijk Ho (NL); Internat Flower Developments P (AU)	CA2603584 2006-10-12
			EP1871879 2008-01-02
Gene capable of controlling differentiation/growth of plant, and use of the same	Matsuoka Makoto (JP); Nakajima Masatoshi (JP)	Nat University Corp Nagoya Uni (JP)	EP1873239 2008-01-02
Alteration of plant embryo/endosperm size during seed development	Sakai Hajime (US); Nagasawa Nobuhiro (US)	Du Pont (US)	EP1869189 2007-12-26
Transgenic plant capable of detecting environmental burden chemical	Togami Junichi (JP); Okuhara Hiroaki (JP)	Suntory Ltd (JP)	KR20070102737 2007-10-19
Methods and compositions for designing nucleic acid molecules for polypeptide expression in plants using plant virus codon-bias	Abad Andre R (US); Flannagan Ronald D (US)	Pioneer Hi Bred Int (US); Du Pont (US)	EP1866419 2007-12-19
Modulating plant alkaloids	Apuya Nestor (US); BOBZIN STEVEN CRAIG (US)	Ceres Inc (US)	EP1866418 2007-12-19
Plant expression constructs and methods of utilizing same	Sela Ilan (IL); Mozes-Koch Rita (IL)	Res Dev Co (IL); Sela Ilan (IL)	WO2007141790 2007-12-13
Nucleic acid fragments encoding amino acid sequences (CADL2) for lignifications-related enzymes in plants, and the use thereof for the modification of plant cell walls and/or defence response in plants	Spangenberg German; Emmerling Michael	Agriculture Victoria Serv Pty; Agres Ltd	NZ542875 2007-11-30
Method for modifying plant morphology, biochemistry and physiology comprising expression of plant cytokinin oxidase	Schmulling Thomas (DE); Werner Tomas (DE)	Schmulling Thomas (DE); Werner Tomas (DE)	EP1865053 2007-12-12

Een snelle zoektocht naar plant-gerelateerde octrooien via de plantenclassificatie van de USPTO laat zien dat het aantal toegekende octrooien op planten in de VS geleidelijk is toegenomen van vijf stuks in 1981 naar 777 in 2006 (Yancey, 2007). Een zoekopdracht naar biotechnologie-octrooien op basis

van het classificatiesysteem van de European Patent Office⁴ geeft in eerste instantie meer dan 100.000 resultaten. Combinatie met de zoekterm 'planten' resulteert in 6.344 octrooien. Het betreft zowel aangevraagde als toegekende octrooien.

⁴ Gekozen is voor de classificatie C12N15: Mutatie of genetische modificatie; gebruik van DNA of RNA voor genetische modificatie, vectoren, zoals plasmiden, of hun isolatie, bereiding of zuivering; Het gebruik van gastheerorganismen daarvoor. Deze klasse omvat: mutanten of genetisch gemodificeerde micro-organismen als zodanig; nieuwe planten als zodanig; reproductie van planten door middel van weefselkweek; nieuwe dieren als zodanig; gebruik van geneesmiddelen op basis van genetisch materiaal dat is ingebracht in het lichaam ter behandeling van erfelijke ziekten, genterapie.

Geraadpleegde literatuur

Atkinson Richard C. et.al (2003), Intellectual property Rights: Public Sector Collaboration for Agricultural IP Management, *Science*, 11 July 2003, Vol. 301: 174-175.

Austin Christopher P et.al. (2004), The Knockout Mouse Project, In: *Nature Genetics* Vol. 36, Nr. 9 p 921 – 924.

Blaug Sasha, Colleen Chien, Michael J. Shuster (2004), Managing innovation: university-industry partnerships and the licensing of the Harvard mouse. In: *Nature Biotechnology* Vol. 22, p. 761-763.

Boadi R.Y. en M. Bokanga (2007), The African Agricultural Technology Foundation Approach to IP Management. In: *Intellectual Property Management in Health and Agricultural Innovation: A Handbook of Best Practices* (eds. A Krattiger, RT Mahoney, L Nelsen, et al.), <http://www.aatf-africa.org/publications/ipHandbook-17.pdf>

Broothaerts Wim *et.al.* (2005), Gene transfer to plants by diverse species of bacteria. In: *Nature*, 10 February 2005, Vol. 433, pp. 629 -633.

CAMBIA & IRRI (2005), Open source biotechnology alliance for international agriculture: Mapping the patent maze to forge a shared research toolkit, December 7th, 2005, <http://www.bios.net/daisy/bios/1374/version/live/part/4/data>

Clark Jeanne, Joe Piccolo, Brian Stanton, Karin Tyson (2000), Patent pools: a solution to the problem of access in biotechnology patents?, United States Patent and Trademark Office, December 5, 2000, <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/dapp/opla/patentpool.pdf>

Chilton Mary-Dell (2005), Adding diversity to plant transformation, *Nature Biotechnology*, 1 March 2005, Vol. 23: 309-310.

Delmer Deborah P, Carol Nottenburg, Greg D. Graff, Alan B. Bennett (2003), Intellectual property Resources for International Development in Agriculture. In: *Plant Physiology*, December 2003. Vol. 133, pp. 1666 – 1670, <http://www.aatf-africa.org/publications/ip.pdf>

King John L. & David Schimmelpfennig (2005), Mergers, Acquisitions, and Stocks of Agricultural Biotechnology Intellectual Property, *AgBioForum*, 8(2&3): 83-88, <http://www.agbioforum.org/v8n23/v8n23a04-king.pdf>

KOMP (2007), Knockout Mouse Project (KOMP) *Data Coordination Cente*, website geraadpleegd op 10 januari 2008, <http://www.knockoutmouse.org/>

Marshall Elliot (2002), DuPont Ups Ante on Use of Harvard's OncoMouse, IN: *Science* Vol 296, p 12-12 – 1213, 17 May 2002.

Merz Jon F., Antigone G. Kriss, Debra G.B. Leonard, and Mildred K. Cho (2002) Diagnostic testing fails the test: The pitfalls of patents are illustrated by the case of haemochromatosis, In: *Nature* Vol. 415 p 577 – 579, 7 February 2002.

Nuffield Council on Bioethics (2002), The Ethics of Patenting DNA: A Discussion Paper, London: Nuffield Council on Bioethics,

<http://www.nuffieldbioethics.org/fileLibrary/pdf/theethicsofpatentingdna.pdf>

OECD (2001), Biotechnology Statistics in OECD Member Countries: Compendium of Existing and National Statistics, internal working document, OECD, Paris,

[http://www.oilis.oecd.org/oilis/2001doc.nsf/LinkTo/NT00004DF6/\\$FILE/JT00112476.PDF](http://www.oilis.oecd.org/oilis/2001doc.nsf/LinkTo/NT00004DF6/$FILE/JT00112476.PDF)

OECD (2002) Genetic Inventions, Intellectual Property Rights and Licensing Practices: Evidence and Policies. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development,

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

Oldham, Paul (2004), Global Status and Trends in Intellectual property Claims: Genomics, Proteomics and Biotechnology, Submission to the Secretary of the Convention on Biological Diversity, ESRC Centre for Economic and Social Aspects of Geneomics (CESAGen), UK,

<http://www.cesagen.lancs.ac.uk/resources/docs/genomics-final.doc>

Rathenau Instituut (2007), Synthetische biologie: Nieuw leven in het biodebat, Beriucht aan het Parlement, september 2007, <http://www.rathenau.nl/showpageproject.asp?steID=1&ID=2892>

Tweede Kamer der Staten Generaal (2007), Vragen gesteld door de leden der Kamer, met de daarop door de regering gegeven antwoorden, Vragen van de leden Gill'ard, Waalkens en Besselink (allen PvdA) aan de ministers van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, van Economische Zaken en van Justitie en de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over synthetische biologie. (Ingezonden 26 september 2007), Kamerstuk 528, vergaderjaar 2007-2008.

USPTO (2003), 21st Century Strategic Plan, United States Patent and Trademark Office, February 2003, http://www.uspto.gov/web/offices/com/strat21/stratplan_03feb2003.pdf

USPTO (2007), Installation of Genomes or Partial Genomes Into Cells or Cell-like Systems, US Patent Application No. 2007/0269862 A1,

http://www.patentlens.net/patentlens/us_full_xslt.pl?path=/cipr_data/T//US/A/2007/0/0/2/6/9/8/US_2007_00269862_A1_20071122/full.html&high=2007/269862_a1&stem

WTCC (datum onbekend), Clean vector technology for marker-free genetically modified plants

Wageningen Tissue Culture Centre, WTCC, http://www.wtcc.wur.nl/NR/rdonlyres/D8B26336-91D3-4351-8843-D8479A1A6005/42099/Flyer_Schaar_Nesc1.pdf

Yancey, Amy & Neal Stewart, Jr (2007), Are university researchers at risk for patent infringement?, In: *Nature Biotechnology* Vol. 25, Nr. 11 pp. 1225-1228,

http://www.cambia.org/daisy/cambia/3882/version/default/part/AttachmentData/data/Are_university_researchers_at_risk_for_patent_infringement?.pdf