

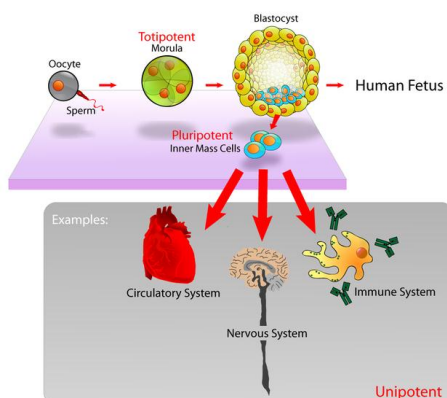
Gebruik van menselijke embryo's en het octrooirecht

Citeersuggestie: R. de Vrey, gebruik van menselijke embryo's en het octrooirecht, IEF [10603](#).

De ziekte van Parkinson is zeer lastig te behandelen; er bestaat nog geen behandeling waarvan bewezen is dat deze de ziekte afremt of tot staan brengt. Stamceltherapie lijkt tot een doorbraak te kunnen zorgen bij de genezing van deze en andere neurologische aandoeningen. Het gebruik van embryo's daarbij leidt echter tot (ethische) vraagstukken.

Bij celtherapie worden zieke of defecte cellen (in dit geval: zenuwcellen) vervangen door gezonde cellen. De gezonde cellen worden verkregen uit stamcellen die op hun beurt weer verkregen worden uit 'pluripotente' cellen van onder meer embryo's.

Na de bevruchting kan een eicel in principe uitgroeien tot ieder ander type cel ('totipotent'). Ongeveer drie tot vijf dagen na de bevruchting en na meerdere rondes van celdeling, beginnen de totipotente cellen zich te specialiseren, waarbij ze een soort holte vormen, de blastocyste. Deze bestaat uit een buitenste laag cellen en een aantal cellen die zich in de holte bevinden, de binnenste celmassa. De cellen uit de binnenste celmassa kunnen zich specialiseren tot vele, maar niet tot alle celtypen die nodig zijn voor de ontwikkeling van het embryo en zijn dan ook niet 'totipotent' maar 'pluripotent'. De pluripotente cellen specialiseren zich verder tot stamcellen waaruit op hun beurt cellen kunnen ontstaan met een meer specifieke functie, zoals huidcellen of zenuwcellen. Zie de afbeelding hieronder die dit proces beschrijft (afkomstig van Wikipedia, auteur Mike Jones):



De Duitse neurobioloog Oliver Brüstle had een octrooi verkregen dat betrekking had op zogenoemde 'voorloopcellen' (cellen die kunnen uitgroeien tot zenuwcellen), een werkwijze voor verkrijgen van deze voorloopcellen uit van embryo's afkomstige stamcellen en het gebruik ervan als therapie voor neurologische aandoeningen. Op verzoek van Greenpeace verklaarde de Duitse octrooierechter het octrooi van Brüstle (deels) nietig. Het Hof van Justitie van de Europese Unie kreeg vervolgens de vraag voorgelegd of dit octrooi verenigbaar was met art. 6 lid 2 van de Biotechrichtlijn (98/44/EG), dat bepaalt dat geen octrooi kan worden aangevraagd voor "het gebruik van menselijke embryo's voor industriële of commerciële doeleinden". Deze zaak was de eerste zaak waarbij het Hof gevraagd werd zich te buigen over het begrip "gebruik van menselijke embryo's voor industriële of commerciële doeleinden". Op 18 oktober 2011 deed het Hof uitspraak (zaak C-34/10).

De Biotechrichtlijn

Op 6 juli 1998 is richtlijn 98/44/EG betreffende de rechtsbescherming van biotechnologische uitvindingen (PbEG L213/13, 30/07/1998) tot stand gekomen. Deze richtlijn huldigt het principe van de octrooierbaarheid van biologisch materiaal. Uitvindingen die nieuw zijn, op uitvinderswerkzaamheid berusten en industrieel toepasbaar zijn, zijn octrooierbaar, wanneer zij betrekking hebben op een voortbrengsel dat uit biologisch materiaal bestaat of dit bevat, of op een werkwijze waarmee biologisch materiaal wordt verkregen, bewerkt of gebruikt. Deze richtlijn gaat uit van totale harmonisatie, wat met zich meebrengt dat lidstaten slechts aanvullende regels mogen vaststellen indien de richtlijn daarin voorziet.

Bijzondere aandacht besteedt de richtlijn aan de aan octrooiering van levende materie verbonden ethische aspecten, door onder meer een aantal werkwijzen van deze bescherming uit te sluiten vanwege strijd met de openbare orde of de goede zeden. In overweging 42 bij de richtlijn staat dat het gebruik van menselijke

embryo's voor industriële of commerciële doeleinden van octrooiering uitgesloten dient worden. Deze uitsluiting geldt echter niet voor uitvindingen met een therapeutisch of diagnostisch doel, die toegepast worden op en nuttig zijn voor het menselijk embryo. Deze overweging is uitgewerkt in artikel 5 en 6 van de richtlijn. In artikel 5 lid 1 staat dat het menselijk lichaam in de verschillende stadia van zijn vorming en ontwikkeling niet octrooieerbaar zijn. In artikel 6 lid 1 van de richtlijn wordt benadrukt dat uitvindingen waarvan de commerciële exploitatie strijdig is met de openbare orde of goede zeden van octrooieerbaarheid worden uitgesloten. In lid 2 van dit artikel wordt met name niet-octrooieerbaar geacht het gebruik van menselijke embryo's voor industriële of commerciële doeleinden.

De term "embryo" wordt niet nader gedefinieerd in de richtlijn. Wat een embryo is, met andere woorden: de ethische, morele, filosofische en religieuze vraag beantwoorden wanneer het menselijk leven geacht kan worden te beginnen, daar durfde de Europese wetgever zich niet aan te branden. Het werd bewust aan de Europese rechter overgelaten om dit begrip invulling te geven.

Prejudiciële vragen

Op verzoek van de Duitse rechter boog het Hof van Justitie zich over de onderstaande vragen:

- 1) Wat moet worden verstaan onder het begrip "menselijke embryo's" in artikel 6 lid 2 sub c van de richtlijn?
- 2) Valt wetenschappelijk onderzoek ook onder "het gebruik van menselijke embryo's voor industriële of commerciële doeleinden"?
- 3) Valt ook onder de richtlijn de situatie dat het gebruik van menselijke embryo's geen deel uitmaakt van de technische informatie in het octrooi maar een noodzakelijke voorwaarde voor de toepassing van die informatie is?

Arrest Hof

Het Hof benadrukt dat artikel 6 lid 2 van de richtlijn de lidstaten geen enkele beoordelingsmarge laat met betrekking tot de niet-octrooieerbaarheid van de in artikel 6 genoemde werkwijzen en gebruik. Ook de uitleg van het begrip embryo kan uitsluitend uniform

voor de hele Unie geschieden. Het is een autonoom Unierechtelijk begrip.

Vraag 1: Wat is een 'embryo'?

Het Hof gaat eerst in op de betekenis van het begrip 'embryo'.

Net als de wetgever wil het Hof zich niet branden aan morele vraagstukken. Er zich nota van gevende dat dit "in talrijke lidstaten een zeer gevoelig maatschappelijk thema is, dat door een grote verscheidenheid in hun waarden en tradities wordt gekenmerkt", haast het Hof zich te melden dat het zijn taak niet is om in te gaan op medische of ethische vraagstukken, maar enkel om een juridische uitleg te geven van de relevante bepalingen van de richtlijn. Naar mijn mening voorkomt het Hof daarmee niet dat het zich toch op het ethische vlak moet begeven. Wat is een 'embryo' is immers een ethische vraag en het antwoord is van belang voor de achterliggende vraag of het gebruik van (stamcellen van) embryo's zich leent voor octrooibeschermt.

Na deze disclaimer, zet het Hof zich op het formuleren van een definitie. Het Hof stelt voorop dat het begrip 'embryo' ruim moet worden opgevat. Van belang is of er een proces van ontwikkeling tot een mens in gang wordt gezet. Daarvan is in ieder geval sprake bij een menselijke eicel zodra deze is bevrucht. Ook de niet-bevruchte menselijke eicel waarin de kern van een uitgerijpte menselijke cel is geïmplant en de niet-bevruchte menselijke eicel die is gestimuleerd tot deling en ontwikkeling middels parthenogenese (een vorm van ongeslachtelijke voortplanting), moeten als „menselijk embryo" worden gekwalificeerd.



Afbeelding van een blastocyste

Wat de pluripotente stamcellen betreft die zijn gewonnen uit een menselijk embryo in het blastocyststadium, precies het stadium waarop het octrooi van Brüstle betrekking heeft, stelt het Hof vast dat het aan de nationale rechter is om in het licht van

de ontwikkeling van de wetenschap te bepalen of deze cellen het proces van ontwikkeling tot een mens in gang zetten en bijgevolg onder het begrip „menselijk embryo” vallen. Overigens, zelfs als deze stamcellen niet als menselijk embryo worden gekwalificeerd, dan nog geldt dat zij waarschijnlijk niet octrooieerbaar zijn omdat voor het verkrijgen van deze stamcellen een blastocyste gebruikt wordt (en dit wordt wél als menselijk embryo beschouwd).

Vraag 2: Valt ‘wetenschappelijk onderzoek’ onder de uitsluiting van octrooieerbaarheid?

Vervolgens oordeelde het Hof dat de uitsluiting van octrooieerbaarheid voor het “gebruik van menselijke embryo’s voor industriële of commerciële doeleinden”, ook ziet op wetenschappelijk onderzoek waarvoor het gebruik van menselijke embryo’s nodig is. Het gebruik van menselijke embryo’s is alleen octrooieerbaar indien het bestemd is voor een therapeutisch of diagnostisch doel, dat toepasselijk en nuttig is voor het menselijk embryo (bijvoorbeeld om een anomalie te verhelpen of de levenskansen van een embryo te verbeteren).

Vraag 3: En als het gebruik van menselijke embryo’s geen onderdeel uitmaakt van de uitvinding?

Zelfs wanneer in de octrooiaanvraag geen melding wordt gemaakt van het gebruik van menselijke embryo’s, kan een uitvinding niet octrooieerbaar zijn. De uitvinding van Brüstle zag onder meer op de productie van neurale voorlopercellen (die gebruikt kunnen worden om defecte zenuwcellen te vervangen). Dit veronderstelt echter het wegnemen van stamcellen die zijn verkregen uit een menselijk embryo in het blastocyststadium. Dit wegnemen leidt tot het tenietgaan van het embryo.

Als een dergelijke uitvinding niet van octrooieerbaarheid wordt uitgesloten, zou dit octrooiaanvragers in staat stellen de niet-octrooieerbaarheid van het gebruik van menselijke embryo’s te omzeilen door een slimme formulering van de octrooiconclusie. Het Hof steekt hier een stokje voor. Een uitvinding is niet octrooieerbaar als deze de “voorafgaande vernietiging van menselijke embryo’s of het gebruik ervan als basismateriaal vereist, ongeacht het stadium waarin dat gebeurt”. Dit geldt zelfs als in de octrooiaanvraag geen melding

wordt gemaakt van het gebruik van menselijke embryo’s.

Hoe moeten de woorden “of het gebruik ervan als basismateriaal” worden opgevat? Door het woordje “of” lijkt het alsof het gebruik van het embryo (‘ervan’) als basismateriaal ook tot niet-octrooieerbaarheid leidt, indien het embryo niet wordt vernietigd. Toch heeft het Hof dit – zo lijkt althans – niet zo bedoeld. De prejudiciële derde vraag ziet immers slechts op gebruik van het embryo waarbij het embryo wordt vernietigd. Het octrooi van Brüstle ziet ook enkel op dit geval. Tevens blijkt uit de overwegingen van het arrest van het Hof voorafgaand aan deze bovengeciteerde woorden, dat het Hof alleen doelt op gevallen waarbij het embryo wordt vernietigd. Ook in de diverse gepubliceerde commentaren op het arrest wordt ervan uitgegaan dat met gebruik “ervan” wordt bedoeld gebruik van het vernietigde menselijke embryo.

Arrest Warf

Al eerder heeft het Europees Octrooibureau (EOB) zich uitgesproken over het octrooieren van menselijke stamcellen.

In de zaak WARF (G2/06), die speelde voor de Grote Kamer van Beroep van het Europees Octrooibureau van het EOB, had het technologietransferbureau van de universiteit Wisconsin (VS), de Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), een octrooi aangevraagd ziend op een methode voor het verkrijgen van bepaalde embryonale stamcellen van primaten (inclusief de mens) en het kweken van stamcellijnen afgeleid van die stamcellen. WARF speelt een prominente rol in het stamcelonderzoek. WiCell, een dochter van WARF, beheert de nationale Amerikaanse stamcellenbank, waar een groot deel van het wetenschappelijk stamcellenonderzoek van afhankelijk is.

Claim 1 van het bewuste WARF octrooi begint met de tekst "A cell culture comprising primate embryonic stem cells (...)". Ten tijde van de indiening van de aanvraag was het vereist om de embryo te vernietigen om zodoende de stamcellen te kunnen extraheren en te kweken tot stamcellijnen.

Artikel 53(a) van het Europees Octrooiverdrag (EOV) – dat het EOB overigens niet vaak toepast – verbiedt om octrooien te verlenen die in strijd zijn met de

openbare orde en goede zeden. Hierbij speelt Regel 28(c) Uitvoeringsreglement een rol, die regelt dat Europese octrooien niet worden verleend voor uitvindingen die zien op het gebruik van menselijke embryo's voor industriële of commerciële toepassingen. In de WARF zaak werd Regel 28(c) – dat identiek is aan art. 6 lid 2 van de Richtlijn – toegepast.

De Grote Kamer van Beroep oordeelde dat er geen octrooi kan worden verleend op basis van conclusies die betrekking hebben op voortbrengselen die alleen kunnen worden verkregen door middel van een methode die noodzakelijkerwijs de vernietiging van de aan die voortbrengselen ten grondslag liggende menselijke embryo's meebrengt, zelfs indien die methode geen onderdeel van de conclusies vormt. De Grote Kamer benadrukte wel dat haar beslissing geen betrekking heeft op de algemene vraag van octrooierbaarheid van menselijke stamcellen.

Het is vervolgens praktijk van het EOB geworden om octrooien voor stamcel uitvindingen toe te staan in die gevallen waarin de uitvinding kan worden toegepast op datum van indiening zonder dat de vernietiging van embryo's vereist is, bijvoorbeeld als de uitvinding gebaseerd is op menselijke stamcellen die reeds in het laboratorium zijn gekweekt (reeds bestaande stamcellijnen, bijvoorbeeld van de nationale Amerikaanse stamcellenbank). Dergelijke octrooiaanvragen werden niet immoreel geacht op basis van art. 53a EOV en Regel 28(c).

Het Brüstle arrest heeft bindend effect op de rechterlijke instanties van de EU-lidstaten, maar het EOB (een niet EU-instelling en aldus autonoom) zal zelf moeten beslissen of zij haar praktijk zal veranderen in het licht van het Brüstle arrest. Europese octrooien die zien op dergelijke uitvindingen – naar verwachting ongeveer 100 octrooien – zullen als gevolg van de Brüstle zaak echter lastig (of helemaal niet) te handhaven zijn in de EU, omdat een nietigheidsverweer voor de hand ligt.

Implicaties

De Brüstle uitspraak zal een impact hebben op het embryonale stamcelonderzoek in Europa. Veel uitvindingen die samenhangen met embryonale stamceltechnieken zijn niet meer te octrooieren. Alleen stamcellen die (kunnen) worden verkregen

zonder dat in welk stadium dan ook een embryo moet worden vernietigd, zijn octrooierbaar. Het is daarom raadzaam bij het opstellen van een octrooiaanvraag die betrekking heeft op menselijke stamcellen, te vermelden in de beschrijving (wellicht zelfs met experimentele gegevens) dat destructie van een menselijke embryo niet vereist is en dat de cellen die betrokken zijn bij de uitvinding niet in staat zijn om het proces van ontwikkeling tot een mens in gang te zetten.

De eerste reactie op de Brüstle uitspraak was dat de wereld zou ophouden te bestaan. Deze bezorgde reactie komt voornamelijk vanuit de hoek waar onderzoek naar toepassing van stamcellen plaatsvindt. Veel wetenschappers voorspellen dat deze uitspraak de zoektocht naar geneesmiddelen voor onder meer neurologische aandoeningen zoals Parkinson en blindheid, maar ook hartaandoeningen, zal belemmeren. De vrees is dat bedrijven minder bereid zullen zijn in onderzoek naar dergelijke cellen te investeren, nu bescherming van eventuele daaruit voortvloeiende uitvindingen moeilijk is. Het gevaar bestaat tevens dat het Europees stamcelonderzoek zich nu zal verplaatsen naar plekken met een liberaler regime, zoals de VS en Azië. In de VS is de octrooiwetgeving op dit punt soepeler. Verder heeft president Obama de (extra) beperking die Bush had opgelegd aan federale subsidiering van stamcelonderzoek ongedaan gemaakt. Deze beslissing is weliswaar op meerdere fronten voor de Amerikaanse rechter aangevochten maar tot dusver zonder succes. Kortom, de VS vormt (nu zeker) een alternatief voor het opzetten van stamcellenonderzoek.

Later kwamen ook tegengeluiden, ook vanuit de wetenschap (de hoek van waaruit aanvankelijk met verontrusting was gereageerd op de uitspraak). Veel wetenschappers haasten zich om te melden dat de effecten van de uitspraak allemaal wel meevielen, waarschijnlijk om te voorkomen dat investeerders zouden worden afgeschrikt.

Ten eerste zouden er genoeg alternatieven voor handen liggen. Zo is het middels de zogenaamde iPS-techniek ('induced pluripotent stem cells') mogelijk stamcellen te maken van gewone lichaamcellen, zodat er geen embryonale stamcellen meer gebruikt hoeven te worden. Hoewel de iPS-techniek veelbelovend is, kleven er echter (vooralsnog) ook nog

diverse nadelen aan. Zo houdt de aanmaak van stamcellen via de iPS-techniek het risico in op het ontstaan van goed- of kwaadaardige gezwellen, is deze techniek minder efficiënt (embryonale stamcellen zijn veel makkelijker te vermeerderen) en moet nog aangetoond worden dat deze iPS cellen alle eigenschappen van embryonale stamcellen hebben.

Juist het gemak waarmee embryonale stamcellen zijn te vermeerderen is bij veel toepassingen echter van nut. Zo waren wetenschappers (ondermeer van de Engelse universiteiten Edinburgh en Bristol) al enige tijd bezig met het fabriceren van synthetisch bloed op grote schaal middels stamcellen. Synthetisch bloed wordt als de "holy grail" gezien omdat het de oplossing kan vormen voor het chronisch tekort aan bloed benodigd voor bijvoorbeeld bloedtransfusies (met name in acute situaties, zoals oorlogssituaties en auto-ongelukken). Synthetisch bloed is tevens vrij van infecties. De vraag is nu of productie van synthetisch bloed via alternatieve technieken voldoende effectief is.

Een tweede alternatief is dat wel gebruik wordt gemaakt van embryonale stamcellen, maar zonder dat op enig moment het embryo wordt vernietigd. Het biotechbedrijf ACT (Advanced Cell Technology) heeft een technologie ontwikkeld (single-blastomere technology) die slechts een enkele cel van het embryo gebruikt en – naar verluidt – niet leidt tot de vernietiging van het embryo.

Daarnaast zou gebrek aan bescherming ook wel eens tot voordelen kunnen leiden. Onderzoekers die onderzoek doen met stamcellen hoeven minder bang te zijn voor inbreukprocedures en kunnen nu naar hartelust experimenteren zonder zich blauw te hoeven betalen aan royalty's voor het gebruik van geoctrooieerde stamcellen. Beperking van octrooibescherming kan zodoende ook een positieve invloed hebben op het researchklimaat in de Europese Unie.

Daarbij moet in het oog worden gehouden dat het Europees Hof zich slechts heeft uitgesproken over de octrooieerbaarheid en niet over de vraag of onderzoek naar van embryo's afkomstige cellen an sich is toegestaan. Paradoxaal genoeg is het onderzoek naar stamcellen in de afgelopen jaren op brede wijze gesubsidieerd door de Europese Unie, al is dit altijd een controversieel onderwerp geweest. Tot

op de dag van vandaag is het mogelijk subsidie van de EU te verkrijgen voor onderzoek met van embryo's afkomstige stamcellen. De aanpak binnen de lidstaten van de EU verschilt overigens. Sommige lidstaten, zoals het Verenigd Koninkrijk, Zweden en Nederland staan dergelijk onderzoek onder bepaalde voorwaarden toe. Andere Lidstaten, zoals Frankrijk, Ierland en Spanje hebben een verbod op dergelijk onderzoek opgenomen in de nationale wetgeving. Vanuit het Europees Parlement en een aantal lidstaten is er recentelijk bij de Europese Commissie op aangedrongen om geen onderzoek meer te financieren met embryo's en embryonale stamcellen onder het nieuwe financieringsprogramma voor onderzoek ("Horizon 2020").

Tenslotte moet niet uit het oog worden verloren dat het zeer lastig is om uitvindingen op gebied van het embryonale stamcelonderzoek, zonder toestemming en medewerking van de uitvinder te exploiteren. Ten eerste zal de hoge complexiteit van de betreffende (embryonale) stamcel technieken en therapieën, 'copycats' weerhouden van het simpel overnemen en toepassen daarvan. Biotech bedrijven zullen zoveel en zolang als mogelijk de productieprocessen geheim houden. Daarnaast kunnen de uitvinders profiteren van de zogeheten dossierbescherming (data exclusivity) op het onderzoeksdossier dat zij opbouwen in het kader van de vereiste registratie van de betreffende (embryonale) stamcel technieken en therapieën (benodigd om uit het embryonale stamcelonderzoek voortspruitende producten op de markt te mogen brengen). Kortom, ook zonder octrooirecht kan het voor derden lastig en tijdrovend zijn om aan te haken op uitvindingen van andere partijen op het gebied van het embryonale stamcelonderzoek.

Contact:

Rogier de Vrey

T +31 (0)30 2121 627

rogier.devrey@cms-dsb.com