

Einspruch gegen das Europäische Patent EP 2 966 992 B1

Titel: BEI HOHER TEMPERATUR KEIMENDE BLATTSALATSAMEN

Anmeldenummer: 14712250.1

Inhaber: : Rijk Zwaan Zaahteelt en Zaadhandel B.V.

Datum der Veröffentlichung der Patenterteilung: 06.06.2018

Datum des Einspruches: 17.2.2019

Fee for this opposition paid into EPO bank account: Commerzbank München, IBAN DE20 7008 0000 0333 8800 00

Einsprechende:

„Keine Patente auf Saatgut!“ e.V.

Frohschammerstr. 14

80807 München

(Vereinsregister München, VR 207844)

Vertretungsberechtigte:

Dr. Ruth Tippe, Vorstand

Postanschrift:

Christoph Then

„Keine Patente auf Saatgut!“ e.V.

Frohschammerstr. 14

80807 München

Der Einspruch richtet sich gegen das Patent in seiner Gesamtheit. Beantragt wird der Widerruf des Patentes. Falls dem Antrag nicht entsprochen wird, beantragen wir öffentliche Anhörung.

Gründe für den Einspruch:

1. Das Patent verletzt Artikel 53(b), EPÜ, weil im Patent Pflanzen und Pflanzensorten beansprucht werden, die aus im Wesentlichen biologischen Verfahren zur Züchtung stammen.
2. Das Patent ist nicht erfinderisch und verstößt gegen Art 56, EPÜ.
3. Die angebliche Erfindung kann nicht nachgearbeitet werden und verstößt gegen Art. 83 EPÜ.

1. Inhalt des Patents und Analyse der technischen Leistung

1.1. Im Patent beanspruchte „Erfindungen“:

Das Patent beansprucht in breitem Umfang Salatsamen, Salatpflanzen, deren Ernte und geeignetes Vermehrungsmaterial, wobei deren Samen bei erhöhten Temperaturen keimfähig sein und so dazu beitragen sollen, die Grundlagen der Ernährung in Zeiten des fortschreitenden Klimawandels zu sichern. Das Patent betrifft also einen wichtigen Bereich der zukünftigen Ernährung. Bleibt es bestehen, kann es erhebliche Auswirkungen auf die Pflanzenzucht haben, da andere Züchter keinen freien Zugang zu entsprechendem biologischen Material haben würden, um noch bessere Sorten zu züchten. Dazu heißt es im Patent:

„[0008] Improving the capability of lettuce seeds to germinate at a high temperature may also enlarge the total acreage for lettuce cultivation. Areas of the world with relatively warm winters are unsuitable for lettuce cultivation, since the germination capabilities of current lettuce varieties are insufficient to overcome thermo-inhibition under such high temperatures.

[0009] In a more global context, rising temperatures due to global warming may have a considerable impact on soil temperature. As such, high temperature, and the resulting increase in soil temperatures, is considered a significant environmental stress that may limit worldwide crop productivity in the near future.“

Laut Beschreibung des Patentbesitzers werden alle Salatsamen, Salatpflanzen und deren Nachkommen beansprucht, die die beschriebenen Eigenschaften aufweisen, unabhängig davon, ob die Pflanzen aus konventioneller Züchtung (herkömmlicher Mutagenese) oder Gentechnik (inklusive Genome Editing) hervorgegangen sind:

„[0044] It is understood that a parent plant that provides the mutation of the invention is not necessarily a plant grown directly from the deposited seeds. The parent can also be a progeny plant from the seed, or a progeny plant from seeds that are identified to have (or to have acquired) the trait of the invention by other means.

[0045] In one embodiment, the invention relates to lettuce plants that carry the trait of the invention and that have acquired the said trait by introduction of the genetic information that is responsible for the trait from a suitable source, either by conventional breeding, or genetic modification, in particular by cis-genesis or trans-genesis. Cis-genesis is genetic modification of plants with a natural gene, encoding an (agricultural) trait from the crop plant itself or from a sexually compatible donor plant.“

„[0077] A method for the production of a *Lactuca sativa* L. plant having the mutation, which when homozygously present provides the seed in an unprimed state with the capability to germinate at a high temperature, may comprise using a method for genetic modification to introgress the said trait into the *Lactuca sativa* L. plant. Genetic modification comprises transgenic modification or transgenesis, using a gene from a non-crossable species or a

synthetic gene, and cisgenic modification or cisgenesis, using a natural gene, coding for an (agricultural) trait, from the crop plant itself or from a sexually compatible donor plant.“

Beansprucht werden (als patentierte Nachkommen) alle Salatarten mit den beschriebenen Merkmalen:

„[0036] The lettuce plant into which the trait of the invention can be introduced can for example be, a lettuce plant from any one of the types of cultivated lettuce from the following group: iceberg or crisphead, butterhead, romaine or cos, green leaf, red leaf, lollo, oakleaf, curly, incised leaf, multileaf, cutting, stem, Batavia, and Latin lettuce.“

In Anspruch 1 wird entsprechendes Saatgut beansprucht, soweit es nicht aus „im Wesentlichen biologischen Verfahren“ stammt:

„Eine Samencharge der Art *Lactuca sativa* L., wobei die Samen, die zu der Samencharge gehören eine Mutation umfassen, die, wenn sie homozygot vorliegt, die Samen in einem nicht vorbehandelten Zustand mit der Fähigkeit bei einer hohen Temperatur zu keimen bereitstellt (...) wobei die Mutation in Samen vorliegt, von denen eine repräsentative Probe (...) hinterlegt wurde (...) wobei die Samen, die zu der Samencharge gehören, nicht ausschließlich durch einen im Wesentlichen biologischen Prozess erhalten werden.“

Ähnlich lautet Anspruch 5, bezogen auf die Pflanzen:

„Eine Salatpflanze der Art *Lactuca sativa* L., die eine Mutation trägt, die, wenn sie homozygot in einem Samen vorliegt, den Samen in einem nicht vorbehandelten Zustand mit der Fähigkeit bei einer hohen Temperatur zu keimen, wie in einem der Ansprüche 1-3 definiert, bereitstellt, und wobei die Pflanze nicht ausschließlich durch einen im Wesentlichen biologischen Prozess erhalten wird.“

1.2. Technische und „erfinderische“ Leistung

Angesichts dieser umfassenden Ansprüche und der möglichen Bedeutung des Patentes für die zukünftige Zucht, aber auch im Hinblick auf Artikel 53 (b), 56 und 83, ist es wichtig, die „erfinderische“ Leistung genauer zu charakterisieren.

Aus den im Patent angeführten Beispielen geht hervor, dass die Salatpflanzen mit konventionellen, herkömmlichen („im Wesentlichen biologischen Verfahren“) gezüchtet sind. Tausende von Salatsamen wurden unspezifischen Reizen (chemischen Substanzen) ausgesetzt, um die natürliche, spontane Mutationsrate zu erhöhen (Mutagenese-Züchtung). Die beabsichtigten Veränderungen erfolgen nicht gezielt und das Ergebnis ist nicht durch einen spezifischen technischen Eingriff bedingt:

„[0095] Seeds of the wild type lettuce varieties Apache, Sensai, Troubadour, and Yorvik (...) were treated with EMS (...) [0096] Approximately 1500 treated seeds per variety per EMS dose were germinated and the resulting plants were grown in a greenhouse in The Netherlands (...) to produce seeds. [0097] Following maturation, M2 seeds were harvested and bulked in one pool per variety per treatment. The resulting eight pools of M2 seeds were used as starting material to identify the individual M2 seeds containing high temperature germination alleles.“

Die Pflanzen wurden nur aufgrund von phänotypischen Merkmalen ausgewählt und durch Kreuzung und Selektion gezüchtet:

„[0101] Any seeds that germinated at the given temperatures were grown into plants. These plants were self-fertilised to produce M3 seed. The M3 seeds were again germinated at 34°C

under continuous dark conditions, to confirm the presence of high temperature germination alleles.“

Die Pflanzen werden zusätzlich genotypisch anhand von Kopplungsgruppen beziehungsweise Markergenen charakterisiert. Eine genaue Sequenzierung der funktionellen Gene erfolgte aber nicht. Angegeben wird nur, wo die jeweilige Veränderung zu suchen wäre, nicht aber, um welche Mutation es sich genau handelt:

„[0093] In deposits NCIMB 41915, NCIMB 41916, NCIMB 41917, NCIMB 41918, NCIMB 41919, NCIMB 41922, and NCIMB 41926, the mutation providing the seeds in an unprimed state with the capability to germinate at a high temperature, is located on linkage group 3, between markers HTG-1 (SEQ ID NO: 1) and HTG-2 (SEQ ID NO: 2). In NCIMB 41923 the mutation is located between markers HTG-3 (SEQ ID NO: 3) and HTG-4 (SEQ ID NO: 4).“

Es wird behauptet, dass in den hinterlegten Proben die entsprechenden Genorte homozygot vorliegen. Dabei ist die DNA Sequenz des funktionellen Gens, die die notwendige Voraussetzung dafür wäre, eine tatsächliche Homozygotie zu überprüfen, aber unbekannt. Laut Patentschrift ist anzunehmen, dass Homozygotie hier nicht als definierte genetische Eigenschaft bestimmter Allele verstanden werden kann, sondern lediglich als beschreibender Ausdruck für Pflanzen gewählt ist, bei denen entsprechende Merkmale besonders stark ausgeprägt sind:

„[0109] It is clear from Figure 1A, 1B, and 1C and Table 2 (Relative increase in GT50 Dark between mutant seed lots and wild type seed lots) that the GT50 Dark of the seed lots comprising unprimed seeds of the invention which carry a mutation in the homozygous state, is significantly higher than seed lots comprising unprimed seeds which do not carry the said mutation.“

Werden die Ausgangspflanzen in andere Sorten eingekreuzt, wird erneut lediglich über den Phänotyp selektiert. Das angegebene Markergen spielt dabei keine Rolle. Der Begriff Homozygotie dient zur Beschreibung des gewünschten Phänotyps:

„[0110] A lettuce plant of the invention was crossed with a wild type (WT) lettuce plant of the incised leaf type, which does not carry the trait of the invention.

[0112] (...) In approximately another quarter of the F3 seed lots, nearly 100% of the seeds tested germinated, which indicated that the mutation was present in the corresponding F2 mother plant in a homozygous state. In approximately half of the F3 seed lots, approximately 25% of the seeds tested germinated, indicating that the mutation was present in the corresponding F2 mother plant in a heterozygous state. The segregation of the F3 seed lots corresponds to a monogenic recessive inheritance of the trait of the invention. An F3 plant was then grown from an F3 seed lot which had the mutation homozygously present in the corresponding F2 mother plant. This F3 plant was used for further crossing to transfer the trait of the invention to other lettuce plants.“

1.3. Zusammenfassende Bewertung des Patentes im Hinblick auf gewährte Ansprüche, Reichweite und „erfinderische“ Leistung:

Die tatsächlich offenbarte Lehre des Patentes steht nicht im Einklang mit der zitierten Beschreibung [0044], [0045], [0077] und den gewährten Ansprüchen: Ohne die genaue Angabe der DNA Sequenz der funktionellen Gene können gentechnische Verfahren nicht zur Anwendung kommen. Damit ist es mit den im Patent gemachten Angaben nicht möglich, die beschriebenen Pflanzen mit anderen als mit herkömmlichen, konventionellen („im Wesentlichen biologischen Verfahren“) zu züchten.

Ohne genaue Informationen über die DNA-Sequenz ist es ebenfalls nicht möglich, die tatsächliche Homozygotie der Pflanzen zu überprüfen, die als wesentliche Voraussetzung für eine Ausbildung der gewünschten Merkmale gilt.

Das einzige Verfahren, das in der Patentschrift offenbart wird, ist die Nutzung einer erhöhten genetischen Vielfalt durch Beschleunigung der Mutationsrate in Kombination mit Kreuzung und Selektion, um geeignete „homozygote“ Pflanzen zu züchten. Derartige Verfahren können nicht als Gentechnik angesehen werden, die gezielte Eingriffe in das Erbgut erlauben würde. Vielmehr ist – nach der Systematik des Patentrechtes – das Verfahren als „im Wesentlichen biologisch“ anzusehen.

Die im Patent zur Verfügung gestellten technischen Informationen stehen im Widerspruch zu Anspruch 1 und Anspruch 5 (von denen die anderen Ansprüche abhängen), in denen Saatgut und Pflanzen beansprucht werden, die aus nicht „im Wesentlichen biologischen Verfahren“ hervorgehen. Derartige Pflanzen können mit den im Patent gemachten Angaben nicht hergestellt werden.

Generell ist die Wiederholbarkeit der im Patent beschriebenen Verfahren fraglich, da die im Patent besonders hervorgehobene Eigenschaft der Homozygotie, die als entscheidend für eine erfindungsgemäße Ausprägung der pflanzlichen Merkmal angesehen werden muss, nicht wie sonst üblich als Genotyp definiert, sondern lediglich als Beschreibung für den erwünschten Phänotyp verwendet wird.

Auch den angegebenen Markergenen kommt dabei keine Rolle zu: In keinem der Beispiele, die vom Patentinhaber angeführt werden, spielen die Markergene eine tatsächliche Rolle bei der Auswahl der Pflanzen. Sie scheinen lediglich als eine Art technische Garnierung der im Wesentlichen trivialen Züchtungsverfahren zu dienen, um eine erfinderische Tätigkeit vorzutäuschen. Die Angabe der Markergene reicht nicht aus, um Pflanzen mit den gewünschten Mutationen zu selektieren – diese zeigen nur eine Region an, nicht aber welche genetische Information dort genau vorliegt.

Folglich wird im Patent keine technische Erfindung präsentiert, um verlässlich bestimmte Ergebnisse zu erzielen. Die erwünschte Eigenschaft ist vielmehr nur dadurch zu erzielen, dass aus einer genetischen Vielfalt bestimmte biologische Eigenschaften durch Kreuzung und Selektion als entsprechende Sortenmerkmale etabliert werden. Dieses Verfahren beruht nicht auf einer technischen Erfindung. Dies geht auch aus dem Wortlaut des Patentes hervor:

„[0039] In the absence of molecular markers, or in the event that recombination has occurred between the molecular markers and the mutation and these are not predicative any longer, equivalence of mutations may still be determined by an allelism test. To perform an allelism test, material that is homozygous for the known mutation, a so-called tester plant, is crossed with material that is homozygous for the mutation to be tested. This latter plant is referred to as the donor plant. The donor plant to be tested should be or should be made homozygous for the mutation to be tested. The skilled person knows how to obtain or produce a plant that is homozygous for the mutation to be tested. Seeds of at least twenty F3 seed lots arising from the F2 of the cross between a donor plant and a tester plant are germinated in the dark and at temperatures of at least 31.8°C. When approximately 100% of the seeds tested from all aforementioned F3 seed lots germinate, then the phenotype related to the mutation is observed, and the mutation of the donor plant and the tester plant have been proven to be equivalent or the same.“

Da die genaue DNA Sequenz der funktionellen Gene nicht bekannt ist, kann auch deren Einfluss auf den beschriebenen Phänotyp nicht genau bestimmt werden. Letztlich ist unklar, wie sich Genetik

und phänotypische Merkmale gegenseitig bedingen. Da es auch weitere Genabschnitte gibt, die mit dem Merkmal Keimfähigkeit bei hohen Temperaturen einhergehen (Schwember & Bradford, 2010; Argyris et al., 2011; Argyris et al., 2008; Yoong et al., 2016), ist anzunehmen, dass ein erheblicher Anteil der beschriebenen Eigenschaften vom genetischen Hintergrund der jeweiligen Sorten abhängt. Entsprechende Merkmale wurden auch in der Modellpflanze Arabidopsis (Tamura et al., 2006) und natürlicherweise vorkommenden „primitiven“ Salatpflanzen gefunden (Yoong et al., 2016).

Tatsächlich zeigt die verfügbare Literatur, dass die Keimfähigkeit von Salatsamen ein quantitativer Trait ist (Schwember & Bradford, 2010; Argyris et al., 2011; Argyris et al., 2008; Yoong et al., 2016). Ob und in welchem Ausmaß weitere genetische Veranlagungen für die Ausprägung der Merkmale in den hinterlegten Proben verantwortlich sind, wurde nicht bestimmt. Dazu heißt es im Patent lediglich:

„[0040] In the event that more than one gene is responsible for a certain trait, and an allelism test is done to determine equivalence, the skilled person doing the test has to make sure that all relevant genes are present homozygously in order for the test to work properly.“

Letztlich wird im Patent keine technische Lehre offenbart, wie man verlässlich und vorhersagbar Salatsamen mit entsprechenden Merkmalen hervorbringen kann. Angeboten wird dem Fachmann, der entsprechenden Salat züchten will, letztlich eine „repräsentative Probe“, die hinterlegt wurde und in der – nach dem Wortlaut des Patentes - wohl nur einige der Samen-Körner entsprechende Eigenschaften und Gen-Kombinationen aufweisen, andere aber nicht.

Dem Patent fehlt somit die notwendige Technizität. Vielmehr beruht das Patent auf einem technisch trivialen, „im Wesentlichen biologischen Verfahren“, das weder als Verfahren noch im Hinblick auf die erzielten Ergebnisse patentierbar ist. Dieser Tatbestand ist auch im Hinblick auf Artikel 56 und 83 des EPÜ relevant.

Das Patent ist exemplarisch dafür, wie bestimmte Firmen versuchen, bestehende Verbote durch gewisse Schlupflöcher zu umgehen. Dabei wird – genau wie im vorliegenden Fall – oft auf herkömmliche Mutagenesezüchtung Bezug genommen. Die Anwendung entsprechender Verfahren ist aber weder erfinderisch noch technisch gezielt. Vielmehr beruhen derartige Verfahren, wie alle konventionellen, „im Wesentlichen biologischen“ Verfahren, auf einer Auswahl gewünschter Merkmale aus einer großen Vielfalt von genetischen Veranlagungen beziehungsweise phänotypischer Merkmale, die dann durch Kreuzung und Selektion züchterisch weiter bearbeitet werden.

Durch die Angabe von Markergenen oder auch die Sequenzdaten der nach dem Zufallsprinzip mutierten Gene (die hier im vorliegenden Patent fehlt) soll konventionelle Züchtung als Gentechnik verkleidet werden, um dem Patentierungsverbot nach Artikel 53 (b) zu entgehen.

Entsprechende Schlupflöcher müssen geschlossen werden, um eine systematische Umgehung der Verbote von Artikel 53 (b) zu verhindern und Rechtssicherheit für alle Akteure in Pflanzenzucht, Landwirtschaft und Anbau zu schaffen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf den Klimawandel und die Sicherung der Ernährung entscheidend. Im Bereich der konventionellen, herkömmlichen „im Wesentlichen biologischen“ Züchtung dürfen keine Patente auf Saatgut, Pflanzen und Vermehrungsmaterial erteilt werden.

Patente, die darauf beruhen, dass aus einer großen genetischen Vielfalt bestimmte Pflanzen oder Tiere durch Kreuzung und Selektion gezüchtet werden, verletzen das Patentverbot von Artikel 53

(b) und sind ‚im Wesentlichen nicht technisch‘. Zudem behindern, beschränken oder blockieren derartige Patente den Zugang zur und die Nutzung der biologischen Vielfalt, die gerade in Zeiten des Klimawandels für die Züchtung der Zukunft notwendig ist.

2. Verletzung von Artikel 53(b), EPÜ

2.1 Pflanzensorten

Artikel 53(b) des Europäischen Patentübereinkommens (EPÜ) verbietet ebenso wie Artikel 4 der EU Patentrichtlinie 98/44/EC Patente auf

„Pflanzensorten oder Tierrassen sowie im Wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen oder Tieren“.

Wie aus den Beispielen hervorgeht, ist das Ziel des Züchtungsprozesses „homozygote“ Pflanzensorten beziehungsweise Sortenmerkmale im Sinne des Patentrechtes: Die jeweiligen Pflanzen werden züchterisch so bearbeitet, dass die gewünschte Eigenschaft möglichst deutlich ausgeprägt ist und stabil vererbbar ist. Die patentierten Salatpflanzen sind damit in ihrem Phänotyp von anderen Salatsorten unterscheidbar und erfüllen die im Patentrecht festgelegten Kriterien einer Sorte (Regel 26 (4), EPÜ):

"Pflanzensorte" ist jede pflanzliche Gesamtheit innerhalb eines einzigen botanischen Taxons der untersten bekannten Rangstufe, die unabhängig davon, ob die Bedingungen für die Erteilung des Sortenschutzes vollständig erfüllt sind,

a) durch die sich aus einem bestimmten Genotyp oder einer bestimmten Kombination von Genotypen ergebende Ausprägung der Merkmale definiert,

b) zumindest durch die Ausprägung eines der erwähnten Merkmale von jeder anderen pflanzlichen Gesamtheit unterschieden und

c) in Anbetracht ihrer Eignung, unverändert vermehrt zu werden, als Einheit angesehen werden kann.

Welche und wie viele genetische Veranlagungen zu einem Genotyp kombiniert werden müssen, um Pflanzen zu erhalten, wie sie im Patent beschrieben sind, ist unklar. Generell muss davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis von Mutationen auch vom genetischen Hintergrund der jeweiligen Pflanzen beeinflusst wird (siehe z.B. Chandler et al, 2013). Aus der Literatur ist zudem bekannt, dass zur Ausprägung des Merkmals Keimfähigkeit unter höheren Temperaturen, mehrere Gene in Wechselwirkung treten (Tamura, 2006; Schwember & Bradford, 2010; Argyris et al., 2011; Argyris et al., 2008; Yoong et al., 2016). Man muss also davon ausgehen, dass es sich um einen quantitativen Trait (QTL) handelt.

Auch die in der Patentschrift gelisteten Pflanzen (Table 2) zeigen, dass die relevanten Merkmale in unterschiedlicher Intensität ausgeprägt werden und wohl eher nicht monogenetisch sind und ihre Ausprägung nicht nur von der Homozygotie bestimmter Allele abhängig ist. Dieser Auffassung scheint allerdings Beispiel 4 der Patentschrift zu widersprechen. Dort heißt es:

„[0110] A lettuce plant of the invention was crossed with a wild type (WT) lettuce plant of the incised leaf type, which does not carry the trait of the invention.

[0112] From the F1 population which was grown from the F1 seeds, a plant was selected which was selfed to obtain a population of F2 plants. The F2 plants were again selfed to produce F3 seed lots. These F3 seed lots were then germinated in the dark at temperatures of at least 31.8°C. In approximately one quarter of the F3 seed lots, of the seeds tested no seeds germinated. In approximately another quarter of the F3 seed lots, nearly 100% of the seeds

tested germinated, which indicated that the mutation was present in the corresponding F2 mother plant in a homozygous state. In approximately half of the F3 seed lots, approximately 25% of the seeds tested germinated, indicating that the mutation was present in the corresponding F2 mother plant in a heterozygous state. The segregation of the F3 seed lots corresponds to a monogenic recessive inheritance of the trait of the invention. An F3 plant was then grown from an F3 seed lot which had the mutation homozygously present in the corresponding F2 mother plant. This F3 plant was used for further crossing to transfer the trait of the invention to other lettuce plants.“

Dieses Beispiel ist aber nicht geeignet, die vorliegende Evidenz aus den angeführten Publikationen zu entkräften. Der hier dargelegte Erbgang zeigt keineswegs, dass eine Anlage monogenetisch sein muss. Die Mendelschen Regeln gelten auch dann, wenn mehrere genetische Eigenschaften gekoppelt vererbt wurden. Zudem ist anzunehmen, dass die erwähnte einzelne Pflanze, die nicht genau beschriebene Mutationen trägt, nur mit einer Sorte (vermutlich der Ausgangssorte) gekreuzt wurde und sich hier die genetischen Interaktionen in Bezug auf einen bestimmten Sortenhintergrund zeigen. Will man den Einfluss einer bestimmten Mutation auf ein Merkmal zeigen, müsste diese Mutation genau charakterisiert sein und in verschiedene Sorten eingekreuzt werden.

Die Eigenschaft „homozygot“, die in der Patentschrift zur Charakterisierung der Pflanzen gewählt ist, bei denen die Eigenschaft besonders deutlich ausgeprägt ist, muss in Zusammenhang mit der Patentschrift generell so verstanden werden, dass Pflanzen im Zusammenspiel ihres gesamten Genotyps besonders geeignet sind, nicht aber, dass eine einzelne, bestimmte, definierte Erbanlage reinerbig vorliegt. Unter anderem heißt es dazu in der Patentschrift:

„[0040] In the event that more than one gene is responsible for a certain trait, and an allelism test is done to determine equivalence, the skilled person doing the test has to make sure that all relevant genes are present homozygously in order for the test to work properly.“

Die erwünschten Eigenschaften können zwar, wie in Beispiel 4 gezeigt wurde, durch Züchtung in Salatsorten eingekreuzt werden. Das gilt allerdings generell für alle Züchtungsmerkmale, die innerhalb bestimmter Arten auf andere Sorten durch Kreuzung übertragen werden können. Diese Übertragung der Merkmale beruht aber auf „im Wesentlichen biologischen“ Verfahren und kann nicht als spezielle technische Eigenschaft der hier patentierten Pflanzen gelten. Anders wäre es beispielsweise, wenn Gene isoliert und über Artgrenzen übertragen werden. Das ist hier offensichtlich nicht der Fall.

Die beschriebenen Merkmale können nicht in genetisch definierter Form isoliert werden und losgelöst von einem Genotyp z.B. auf andere Arten übertragen werden. Vielmehr handelt es sich bei der im Patent beschriebenen Keimfähigkeit um ein Sortenmerkmal, das nur in einer bestimmten Kombination von genetischen Eigenschaften (im Patent als Homozygotie bezeichnet) zur Ausprägung kommen kann. Somit umfasst das Patent eine Vielzahl von „Sorten“ (und entsprechendes Vermehrungsmaterial), aber keine Eigenschaften, die in isolierter Form, unabhängig vom Vorliegen einer „Sorte“ übertragen werden können. Damit sind die beschriebenen Pflanzen auch nach der Entscheidung G1/98 nicht patentierbar.

2.2 Im Wesentlichen biologische Verfahren und daraus resultierende Pflanzen und Tiere

Die beanspruchten Pflanzen, Samen und das Vermehrungsmaterial stammen aus „im Wesentlichen biologischen Verfahren“ und sind deswegen nicht patentierbar.

2.2.1 Der Unterschied zwischen „im Wesentlichen biologische Verfahren“ und der Gentechnik

Konventionelle Züchtung kann als nicht-technisches, traditionelles Verfahren zur Produktion von Pflanzen und Tieren verstanden werden, das auf Kreuzung und Selektion beruht und keine Techniken einsetzt, die es ermöglichen würden, die natürlichen Mechanismen von Genregulation, Fortpflanzung und Vererbung zu umgehen. Ausgehend von diesem Verständnis, das konventionelle Züchtung als „im Wesentlichen biologisch“ begreift, zeigen sich grundlegende Unterschiede im Vergleich mit gentechnischen Verfahren, die für die Auslegung von Artikel 53 (b) äußerst relevant sind:

Grundsätzlich beruht die konventionelle, herkömmliche Züchtung von Pflanzen und Tieren immer auf einer großen genetischen Vielfalt. Diese findet sich in der natürlichen biologischen Vielfalt der natürlichen Populationen aber auch in der Gesamtheit der von Menschen gezüchteten Sorten oder Tierrassen. Zusätzlich entstehen auch laufend neue Mutationen, die bei Pflanzen zum Beispiel durch Sonnenlicht ausgelöst werden können. Längst nicht alle dieser Mutationen sind vorteilhaft. Erst über Kreuzung und Selektion werden wünschenswerte Eigenschaften erzielt, die auf einer geeigneten Kombination von Erbinformationen beruhen.

Speziell bei Pflanzen können zusätzliche Tricks angewandt werden, um die genetische Vielfalt zu erhöhen, indem beispielsweise Saatgut in Kontakt mit Stoffen (wie bestimmten Chemikalien) gebracht werden, die die natürliche Mutationsrate beschleunigen sollen. Man spricht dann von Mutagenesezüchtung. Hier wird in einem ersten Schritt zunächst die genetische Vielfalt durch bekannte biologische Mechanismen erhöht: Das Erbgut der Pflanzen reagiert auf externe Stressfaktoren. In einem zweiten Schritt werden dann durch Kreuzung und Selektion die gewünschten Merkmale zur Ausprägung gebracht.

Diese Form der herkömmlichen Mutagenesezüchtung wird seit vielen Jahrzehnten in der konventionellen Züchtung eingesetzt und findet häufig Anwendung. Nach verschiedenen Schätzungen sind derzeit tausende von Pflanzensorten im Anbau, die mit Hilfe zufälliger Mutationen gezüchtet wurden. Bisher konnten diese Sorten von anderen Züchtern frei verwendet werden, um die nächsten Generationen von Nutzpflanzen zu erzeugen. Aber Patente können den Zugang zu diesen Pflanzen erheblich behindern oder blockieren. In vielen Sorten könnten die Patente durch jede weitere Kreuzung regelrecht akkumulieren. Dadurch würden mittelständische Züchter erheblich benachteiligt und Innovation und Vielfalt innerhalb der Züchtung beschädigt.

Für die Unterscheidung zu den technischen Verfahren der Gentechnik ist es wichtig, dass die Ergebnisse der Mutagenesezüchtung in ihrer Gesamtheit nicht völlig zufällig sind. Sie folgen verschiedenen biologischen Mechanismen der Evolution, der Vererbung und der Genregulation, die beispielsweise dafür sorgen, dass sich bestimmte Genorte häufiger verändern als andere und sich bestimmte Merkmale von Arten über lange Zeiträume erhalten können.

Im Ergebnis führt die Mutagenesezüchtung zu einer großen genetischen Vielfalt, bestimmte Eigenschaften werden aber nicht direkt herbeigeführt. Erst durch Kreuzung und Selektion werden diejenigen Pflanzen und Tiere aus der Vielfalt herausgezüchtet, bei denen die erwünschten Eigenschaften deutlich genug ausgeprägt sind. Dieses Verfahren ist zeitaufwändig und wird von vielen Kontrollen und Auswahlprozessen durch die Züchter begleitet.

Dagegen wird mit Hilfe der Gentechnik versucht, bestimmte Eigenschaften durch einen technischen Eingriff direkt zu verändern. Diese Verfahren umgehen die natürlichen biologischen Mechanismen von Evolution, Vererbung und Genregulation und können deswegen auch schneller sein als herkömmliche Züchtung. Zum Beispiel können zusätzliche Gene direkt in das Erbgut eingeführt werden. Da hier mit speziellen Technologien ins Erbgut eingegriffen wird, können sich die Ergebnisse deutlich von denen unterscheiden, die mit der konventionellen Züchtung erreicht werden. Daraus ergibt sich ein fundamentaler Unterschied zwischen Gentechnik und zu „im Wesentlichen biologischen“ Verfahren zur Züchtung.

Im Hinblick auf die Vorgaben des Patentrechtes können die Verfahren der herkömmlichen Mutagenesezüchtung also sehr klar von denen der Gentechnik unterschieden werden: Der Einsatz der Gentechnik führt dazu, dass neue Merkmale direkt in Pflanzen etabliert werden können. Mutagenesezüchtung führt in einem ersten Schritt lediglich dazu, dass die genetische Vielfalt erhöht wird. Wie sonst auch bei allen Verfahren der herkömmlichen Züchtung werden die gewünschten Merkmale erst nachfolgend ausgewählt, wobei Kreuzung und Selektion unverzichtbar sind und die zentrale Rolle spielen.

Nach Entscheidungen des EPA (G2/07 und G1/08) führt der Einsatz einfacher technischer Hilfsmittel nicht dazu, dass aus „im Wesentlichen biologischen Verfahren zur Züchtung“ eine patentierbare Erfindung wird:

„Such a process does not escape the exclusion of Article 53(b) EPC merely because it contains, as a further step or as part of any of the steps of crossing and selection, a step of a technical nature which serves to enable or assist the performance of the steps of sexually crossing the whole genomes of plants or of subsequently selecting plants.“

Nur ein technischer Eingriff, der direkt zu den neuen Merkmalen führt, kann demnach als patentierbar angesehen werden:

„If, however, such a process contains within the steps of sexually crossing and selecting an additional step of a technical nature, which step by itself introduces a trait into the genome or modifies a trait in the genome of the plant produced, so that the introduction or modification of that trait is not the result of the mixing of the genes of the plants chosen for sexual crossing, then the process is not excluded from patentability under Article 53(b) EPC.“

Und auch in den aktuellen Prüfrichtlinien des EPA heißt es:

"Thus transgenic plants and technically induced mutants are patentable, while the products of conventional breeding are not."

"Genetic engineering techniques applied to plants which techniques differ profoundly from conventional breeding techniques as they work primarily through the purposeful insertion and/or modification of one or more genes in a plant, are patentable."

Zu entsprechenden Schlussfolgerungen kommt auch die EU-Kommission in ihrer Stellungnahme vom 6. November 2016. Darin stellt sie fest, dass nach der EU-Richtlinie 98/44/EC, die auch vom Europäischen Patentamt angewendet wird, Pflanzen und Tiere nur dann als Gegenstand patentierbarer Erfindungen angesehen werden können, wenn sie gentechnisch verändert wurden:

"The trigger point for ensuring the patentability of either a plant or an animal is the technical process, such as for instance the insertion of a gene into a genome. Essentially

biological processes are not of a technical nature and therefore, according to the position taken by the legislator, they cannot be covered by a patent.”

Tatsächlich bezieht sich der Text der Richtlinie 98/44/EC in seinen Erwägungsgründen 1, 2, 52 und 53 ebenso wie in Artikel 16 ausdrücklich auf den Begriff “genetic engineering”. Zudem beziehen sich die Erwägungsgründe 9 und 10 auf “biotechnology”. Diese Wortwahl – und auch die Geschichte der Richtlinie – zeigt eindeutig, dass die Richtlinie sich ausschließlich auf den Bereich der modernen Gen- und Biotechnologie erstreckt und nicht durch die Hintertür auf die konventionelle Züchtung ausgeweitet werden darf.

2.2.2 Pflanzen aus „im Wesentlichen biologische Verfahren“ sind nicht patentierbar

Nach der Stellungnahme der EU-Kommission sind auch die Produkte aus „im Wesentlichen biologischen Verfahren“ nicht patentierbar. In ihrer Stellungnahme vom November 2016 über die Auslegung von Artikel 4 der EU-Richtlinie 98/44/EC (s.o.) stellt die Kommission weiterhin fest:

“the Commission takes the view that the EU legislator’s intention when adopting Directive 98/44/EC was to exclude from patentability products (plants/animals and plant/animal parts) that are obtained by means of essentially biological processes.”

Dieser Auffassung bezüglich eines Verbotes der Patentierung von Pflanzen und Tieren aus konventioneller Züchtung haben sich auch alle Mitgliedsländer der EU in einem Beschluss vom Februar 2017 angeschlossen.¹ Entsprechende Verbote finden sich auch in den nationalen Patentgesetzen mehrerer Vertragsstaaten des EPA, darunter Deutschland, die Niederlande, Frankreich, Österreich und Portugal. Auch der Verwaltungsrat der Europäischen Patentorganisation hat sich dieser Interpretation in seiner Entscheidung vom Juni 2017 angeschlossen und die neue Regel 28 (2) in die Ausführungsordnung des EPÜ übernommen.

Zudem hat das Europäische Parlament bereits in einer Resolution im Jahr 2012 gefordert, „alle Erzeugnisse aus konventioneller Zucht und alle herkömmlichen Zuchtverfahren von der Patentierbarkeit auszuschließen, auch die Präzisionszucht (SMART Breeding) und Zuchtmaterial, das bei der konventionellen Zucht eingesetzt wird“.²

Im Dezember 2018 kam jedoch die Beschwerdekammer des EPA zu der Auffassung, dass Regel 28 (2) im Gegensatz zu den Regeln des EPÜ stehen würde und daher nicht zur Anwendung kommen könnte (T 1063/18). Dabei übersieht die Kammer jedoch, dass auch ohne die neue Regel 28 (2), schon nach dem Wortlaut von Artikel 53 (b) keine Patente auf Pflanzen und Tiere erteilt werden können, die aus im Wesentlichen biologischen Verfahren stammen. Dafür gibt es mehrere Gründe: Zum einen die Rechtslogik des Patentrechts: Würde nur die Patentierung von Verfahren verboten, Patente auf Pflanzen und Tiere aber nicht, bliebe das Verbot der Patentierung der Verfahren wirkungslos. Das wird auch von der Technischen Beschwerdekammer des Amtes so gesehen. In ihrer vorläufigen Entscheidung vom 31. Mai 2012 (case T1242/06³) schreibt die Kammer:

„The board still has to address the further argument that, (...) it would be wrong to the claimed subject-matter to be patented, since this would render the exclusion of essentially biological processes for the production of plants completely ineffective, thereby frustrating the legislative purpose behind the process exclusion in Article 53(b) EPC. (Nr. 40)

¹ www.consilium.europa.eu/en/meetings/compet/2017/02/20-21/

² www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2012-0202+0+DOC+XML+V0//EN

³ <http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/pdf/t061242ex2.pdf>

Disregarding the process exclusion in the examination of product claims altogether would have the general consequence that for many plant breeding inventions patent applicants and proprietors could easily overcome the process exclusion of Article 53(b) EPC by relying on product claims providing a broad protection which encompasses that which would have been provided by an excluded process claim (...). (Nr. 47)“

Zu berücksichtigen ist insbesondere aber auch die systematische Rechtsauslegung des Verbots der Patentierung von „im Wesentlichen biologischen Verfahren“: Art. 53 b EPÜ nimmt „im Wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen oder Tieren“ von der Patentierung aus. Als Rückausnahme lässt Art. 53 b Satz 2 EPÜ „mikrobiologische Verfahren und die mithilfe dieser Verfahren gewonnenen Erzeugnisse“ wieder zur Patentierbarkeit zu.

Das EPÜ erkennt damit an, dass Verfahren zur Züchtung von Pflanzen oder Tieren von der Patentierbarkeit ausgeschlossen sein sollen. Ein Verfahren gibt dem Patentinhaber Schutz für das Anwenden und das Anbieten des Verfahrens. Darüber hinaus gibt ein Verfahrensanspruch dem Patentinhaber Schutz für alle mit dem Verfahren hergestellten Produkte, das ist der sogenannte „derivate Erzeugnisschutz“. Mit einem Produktanspruch erhält der Patentinhaber lediglich Schutz für ein Produkt. Damit ist der Verfahrensanspruch mit dem inhärent hierin enthaltenen derivativen Erzeugnisschutz ein ‚mehr‘ gegenüber dem reinen Produktanspruch.

Daraus folgt: Wenn Art. 53 b EPÜ das Verfahren zur Züchtung von Pflanzen oder Tieren von der Patentierbarkeit ausnimmt, ist damit auch der Produktschutz für mit diesem Verfahren hergestellte Produkte umfasst. Nun ein Patent auf das Produkt zu erteilen, das mit einem Verfahren hergestellt wurde, das aufgrund Art. 53 b EPÜ bereits nicht patentierbar wäre, unterläuft den Willen des Gesetzgebers und stellt etwas unter Schutz, was bereits unter den (verbotenen) Verfahrensschutz gefallen wäre, der durch Art. 53 b EPÜ gerade von der Patentierbarkeit ausgenommen werden sollte.

Dass der Gesetzgeber diese Konstellation auch erkannt hat und danach unterschieden hat, wird durch Satz 2 des Art. 53 b EPÜ deutlich: in der Rückausnahme werden explizit einerseits das mikrobiologische Verfahren selbst und andererseits die mithilfe dieses Verfahrens gewonnenen Erzeugnisse wieder zur Patentierbarkeit zugelassen. Wenn der Gesetzgeber davon ausgegangen wäre, dass die Erzeugnisse von Art. 53 b EPÜ allemal nicht umfasst gewesen wären, so hätte es dieses Zusatzes in Satz 2 Art. 53b EPÜ nicht bedurft – genau diese Rückausnahme zeigt aber, dass nach dem Willen des Gesetzgebers der Ausschluss des (breiteren) Verfahrensanspruchs gegenüber dem bloßen Erzeugnisanspruch auch das Produkt umfasst, das mit diesem (von der Patentierbarkeit ausgeschlossenen) Verfahren hergestellt wird.

Damit kann dieser Anspruch, der auf eine Pflanze oder ein Tier gerichtet ist, die durch „im wesentlichen biologische Verfahren“ gezüchtet wurden, bereits aufgrund des Verbots nach Art. 53 b EPÜ nicht erteilt werden. Damit würde nämlich ein Gegenstand unter Schutz gestellt, der bereits in dem verbotenen Verfahrensanspruch nach Art. 53 b EPÜ enthalten war – und wenn dieser Gegenstand nach dem klar von der Patentierbarkeit ausgeschlossenen Verfahrensanspruch enthalten war, kann er nicht durch einen isolierten Produktanspruch wieder unter Schutz gestellt werden.

Selbstverständlich ist bekannt, dass das EPA in den Entscheidungen G2/12 und G3/12 diese Frage im Ergebnis anders beantwortet hat. Hierbei ist der Großen Beschwerdekammer aber gerade bei der Frage der systematischen Auslegung ein rechtlicher Fehler unterlaufen: die Große Beschwerdekammer setzt sich bei der „systematischen Auslegung“ (G2/12 Gründe VII Nr. 2) lediglich und isoliert mit Satz 1 des Art. 53 b EPÜ auseinander und zieht zwar auch Art. 53 a und 53

c EPÜ hinzu – die Große Beschwerdekammer ignoriert aber den unmittelbar in diesem Systemzusammenhang stehenden Satz 2 Art. 53 b EPÜ (!) und beantwortet nicht die Frage, wie dieser Satz in der Systematik als Rückausnahme zu Satz 1 des Art. 53 b EPÜ zu interpretieren ist. Es sei auch angemerkt, dass Art. 53 c EPÜ erst durch Aufnahme des Art. 52 (4) EPÜ 1973 in Art. 53 aufgenommen wurde, wo diese Ausnahmetatbestände als „nicht gewerblich“ definiert wurden und daher für eine systematische Auslegung nur sehr bedingt tauglich erscheint.

Wenn man also Satz 2 des Art. 53 b EPÜ bei der Auslegung von Satz 1, Art 53 (b) EPÜ beachtet, ist die Entscheidung G2/12 im Ergebnis nicht haltbar und kann in zukünftigen Entscheidungen nicht zur Anwendung kommen.

In Bezug auf die Entscheidung T 1063/18 muss gefolgert werden, dass selbst, wenn die Regel 28 (2) im Widerspruch zu Artikel 53 b stehen würde, trotzdem keine Patente auf Pflanzen und Tiere, die mit Wesentlichen biologischen Verfahren gezüchtet wurden, erteilt werden können.

3. Verletzung von Artikel 56, EPÜ

Das Patent ist nicht erfinderisch. Es gab bereits vor der Anmeldung des Patentbesitzers Untersuchungsergebnisse, die zeigen, dass die Keimfähigkeit von Salatsamen unter höheren Temperaturen durch die Genetik beeinflusst wird. Entsprechende Erkenntnisse wurden an der Modellpflanze Arabidopsis gewonnen (Tamura et al., 2006) und auch in Salatpflanzen wurden entsprechende Gen-Regionen identifiziert (Schwember & Bradford, 2010; Argyris et al., 2011; Argyris et al., 2008).

In der vorliegenden Patentschrift wird eine Kopplung der Eigenschaft an bestimmte Markergene beschrieben, wobei völlig unklar ist, welche Sequenz die dafür verantwortlichen, funktionellen Gene aufweisen. Unklar bleibt auch, ob und wie stark die angegebenen Markergene mit dem erwünschten Merkmal tatsächlich korrelieren und inwieweit die beschriebenen Merkmale von weiteren Gen-Orten beeinflusst werden.

Es wurde nicht gezeigt, dass die behaupteten Mutationen isoliert werden können und auf andere Pflanzen übertragen werden können, um dort eine definierte genetische und phänotypische Eigenschaft zu verankern.

In Bezug auf die Erfindungshöhe bleibt als Ergebnis festzuhalten, dass im Patent keine neuen technischen Merkmale offengelegt werden, die erfinderischen Charakter haben. Gezeigt wird lediglich, dass man aus nach dem Zufallsprinzip mutierten tausenden von Salatsamen auch Samen selektieren kann, die eine verbesserte Keimfähigkeit unter erhöhten Temperaturen aufweisen. Dies entspricht dem Stand der vorbekannten Forschung. Es war von Anfang an bekannt, dass man entsprechende genetische Veranlagungen finden kann, wenn die zur Verfügung stehende genetische Vielfalt groß genug ist.

4. Verletzung von Artikel 83, EPÜ

Im Patent wird keine technische Lehre offenbart, wie man Salatsamen mit entsprechenden Merkmalen verlässlich und mit vertretbarem Aufwand hervorbringen kann. Angeboten wird dem Fachmann, der entsprechenden Salat züchten will, letztlich eine „repräsentative Probe“, die hinterlegt wurde und in der einige Samenkörner entsprechende Eigenschaften und Gen-Kombinationen aufweisen, andere aber wohl nicht oder nur in geringerem Maße.

Problematisch ist insbesondere, dass das zur Unterscheidung genannte Merkmal der Homozygotie technisch nicht definiert ist, sondern lediglich zur Beschreibung des erwünschten Phänotyps dient. Völlig unklar bleibt auch, ob und in welchem Ausmaß die angegebenen Markergene mit dem erwünschten „homozygoten“ Merkmal korrelieren.

Damit fehlt dem Patent eine ausreichende technische Grundlage. Vielmehr handelt es sich um ein triviales, „im Wesentlichen biologisches Verfahren“. Laut Patentschrift kommt es darauf an, durch Kreuzung und Selektion den erwünschten Phänotyp möglichst „homozygot“ zu erzielen. Eine nachvollziehbare technische Hilfestellung bietet die Patentschrift dafür aber nicht. So heißt es in der Beschreibung des Patent:

„[0037] It should be noted that the skilled person will be able to identify any descendants that carry the trait in a further generation, if the selection criteria or criterion is clearly defined. Plants that carry the mutation can suitably be identified amongst descendants from a cross between a plant not carrying the mutation, and a plant that carries the mutation in the homozygous state and of which representative seed was deposited under accession number NCIMB 41915, NCIMB 41916, NCIMB 41917, NCIMB 41918, NCIMB 41919, NCIMB 41922, NCIMB 41923 and NCIMB 41926, by growing F2 plants from seeds that are the result of the initial cross and a selfing step, allowing the F2 plants to self and produce F3 seeds, and performing germination tests in the dark and at temperatures of at least 31.8°C on seeds of the F3 seed lots. For a given F3 seed lot, if approximately 100% of the F3 seeds tested germinate, the corresponding F2 mother plant carrying the mutation in a homozygous state and showing the desired trait can be selected.

[0038] Alternatively, selection can be achieved through identification of the mutation, for example, by means of one or more molecular markers. Markers can be developed accordingly by a skilled person based on the material that was deposited under accession number NCIMB 41915, NCIMB 41916, NCIMB 41917, NCIMB 41918, NCIMB 41919, NCIMB 41922, NCIMB 41923 and NCIMB 41926.

[0039] In the absence of molecular markers, or in the event that recombination has occurred between the molecular markers and the mutation and these are not predicative any longer, equivalence of mutations may still be determined by an allelism test. To perform an allelism test, material that is homozygous for the known mutation, a so-called tester plant, is crossed with material that is homozygous for the mutation to be tested. This latter plant is referred to as the donor plant. The donor plant to be tested should be or should be made homozygous for the mutation to be tested. The skilled person knows how to obtain or produce a plant that is homozygous for the mutation to be tested. Seeds of at least twenty F3 seed lots arising from the F2 of the cross between a donor plant and a tester plant are germinated in the dark and at temperatures of at least 31.8°C. When approximately 100% of the seeds tested from all aforementioned F3 seed lots germinate, then the phenotype related to the mutation is observed, and the mutation of the donor plant and the tester plant have been proven to be equivalent or the same.

[0040] In the event that more than one gene is responsible for a certain trait, and an allelism test is done to determine equivalence, the skilled person doing the test has to make sure that all relevant genes are present homozygously in order for the test to work properly.“

Im Ergebnis ist es für den Fachmann nicht mit vertretbarem Aufwand möglich, Pflanzen und Samen mit den erwünschten Eigenschaften zu gewinnen, die im Einklang mit den Ansprüchen 1 und 5 des Patent stehen. In diesen Ansprüchen und in den davon abhängigen Ansprüchen 2-4 und 6-10, werden alle entsprechenden Samen, Pflanzen, deren Ernte und Vermehrungsmaterial beansprucht, die nicht aus „im Wesentlichen biologischen Verfahren“ stammen. Das Patent offenbart aber nicht,

wie derartige Pflanzen zu erhalten sind.

Referenzen:

Argyris J., Truco M.J., Ochoa O., McHale L., Dahal P., Van Deynze A., Michelmore R.W., Bradford K.J. (2011) A gene encoding an abscisic acid biosynthetic enzyme (LsNCED4) collocates with the high temperature germination locus in lettuce (sp.), *Theor Appl Genet* 122:95–108
DOI 10.1007/s00122-010-1425-3

Argyris J., Dahal P., Hayashi E., Still D.W. Bradford K.J. (2008) "Genetic Variation for Lettuce Seed Thermoinhibition Is Associated with Temperature-Sensitive Expression of Abscisic Acid, Gibberellin, and Ethylene Biosynthesis, Metabolism, and Response Genes", *PLANT PHYSIOLOGY*, vol. 148, no. 2, pages 926-947, DOI: 10.1104/pp.108.125807

Chandler C.H., Chari S., Dworkin I. (2013) Does your gene need a background check? How genetic background impacts the analysis of mutations, genes, and evolution, *Trends in Genetics*, Vol. 29, No. 6: 358-364

Schwember A. R., & Bradford K.J. (2010) "A genetic locus and gene expression patterns associated with the priming effect on lettuce seed germination at elevated temperatures", *Plant Mol Biol* 73:105–118, DOI 10.1007/s11103-009-9591-x

Yoong F.-Y., O'Brien L.K., Truco M.J., Huo H., Sideman R., Hayes R., Michelmore R.W., Bradford K.J. (2016) Genetic Variation for Thermotolerance in Lettuce Seed Germination Is Associated with Temperature-Sensitive Regulation of ETHYLENE RESPONSE FACTOR1 (ERF1), *Plant Physiology*, Vol. 170, pp. 472–488.