

Das „Brokkoli-Patent“ – Eine molekularbiologische und rechtliche Betrachtung

Steffen Jakobs, Halle/S.; Philipp Skarupinski, Zürich;
Roland Körber, Berlin

Das Europäische Patentamt (EPA) in München hat Ende 2010 ein im Jahr 2002 erteiltes Patent auf ein Züchtungsverfahren, welches den Gehalt an krebshemmenden Stoffen (Glucosinolate) in Brokkolisorten stark erhöhen kann, wieder aufgehoben. Die Behörde begründet diese Entscheidung damit, dass biologische Verfahren keine technischen Erfindungen sind und somit die Anforderungen an die Patentierbarkeit nicht erfüllen.

Einleitung

In den bisherigen Diskussionen über das „Brokkoli-Patent“, welches vom Europäischen Patentamt zunächst unter der Nummer EP 1069819 erteilt wurde (vgl. Ernährungs Umschau 01/2011, S. 6), stand die Frage über die generelle Patentierbarkeit von Lebewesen wie Pflanzen und Tieren im Mittelpunkt. So erhielt das Biotech-Unternehmen *Plant Bioscience*, Norwich (England), zunächst ein Patent auf ein Auswahlverfahren, mit dem bei der Zucht von Brokkoli der Anteil von krebsschutzfördernden Glucosinolaten in den Pflanzen erhöht wird. Dabei werden die dafür verantwortlichen Gene im Brokkoli-Erbgut ermittelt und mithilfe so genannter genetischer Marker identifiziert. Anschließend werden die Brokkolipflanzen mit erhöhtem Wirkstoffgehalt anhand der Marker selektiert und in der Pflanzenzucht implementiert. Nach zahlreicher Kri-

stik von Bauernverbänden, Umweltorganisationen wie „Greenpeace“, „Save Our Seeds“, „Kein Patent auf Leben“ und weiteren Biopatentgegnern sowie Einsprüchen von mehreren Konkurrenzunternehmen wurde am Ende des Jahres 2010 das erteilte Patent wieder aufgehoben.

Bisher weniger diskutiert wurden hingegen die antikanzerogenen (krebshemmenden) Eigenschaften und Wirkmechanismen der Glucosinolate (auch Senfölglycoside). Diese gehören zur Substanzgruppe der sekundären Pflanzenstoffe und umfassen ungefähr 120 verschiedene Verbindungen, von denen das Glucoraphanin bzw. sein bioaktives Abbauprodukt Sulforaphan die Bekanntesten hinsichtlich der Krebshemmung sind.

Der vorliegende Artikel beschreibt zunächst den Stoffwechsel und die molekularen Wirkmechanismen von Sulforaphan, die hauptsächlich zu einer Konzentrationsbeeinflussung der entgiftenden Fremdstoffwechselenzyme (**Phase-I- und Phase-II-Enzyme**), einer Erhöhung des antioxidativen Zellschutzes und zu einer Hemmung des Tumorwachstums führen.

Im zweiten Teil wird die kürzliche Aufhebung des Patentes durch das EPA juristisch beleuchtet. Insbesondere werden die Anforderungen an die Patentierbarkeit biotechnologischer Züchtungsverfahren dargestellt, eine rein ökonomische Betrachtungsweise als Bewertungsmaßstab der Patentierbarkeit untersucht und praktische Konsequenzen

Marker-gestützte Selektion

Man nutzt DNA-Abschnitte, die im Idealfall unmittelbar *im* Genbereich der gewünschten Eigenschaft liegen. Meist liegen die „Marker“ jedoch nur in relativer Nähe auf dem Chromosom, und werden daher mit hoher Wahrscheinlichkeit gemeinsam mit dem gesuchten Merkmal vererbt (sog. Kopplungsgruppen).

Durch Sequenzanalyse der Markergene ist es möglich, komplementäre DNA-Sonden zu synthetisieren, die an die Markersequenzen binden und so zur Identifizierung merkmalttragender Zuchtlinien genutzt werden können, lange bevor das gewünschte Merkmal auf andere Weise nachgewiesen werden kann.

Das hier beschriebene Verfahren nutzt natürlicherweise in der DNA vorliegende Markersequenzen zur schnelleren Selektion, *erzeugt also keine gentechnisch veränderten Nachkommen*. Es ist nicht zu verwechseln mit gentechnisch in die Genome von Bakterien, Pflanzen oder Tieren eingebrachten Marker- und Resistenzgenen, die zu gentechnisch veränderten Organismen (GVO) führen.

Weitere Informationen zu diesen und anderen Methoden der Pflanzenzüchtung finden Sie unter:

www.pflanzenforschung.de/wissenalphabetisch/detail/markergestuetzte-selektion

für zukünftige Patentanträge im Bereich der funktionellen Lebensmittel (*functional food*) angesprochen.

Wirkmechanismen der Glucosinolate

Metabolismus von Glucoraphanin

Glucoraphanin kann entweder durch pflanzliche Myrosinasen (Glucosinolate spaltende Enzyme) direkt im Pflanzengewebe nach Zerkleinerung oder durch bakterielle Myrosinasen im menschlichen Dickdarm über ein instabiles Zwischenprodukt zu seinem Isothiocyanat Sulforaphan gespalten werden. Dieses wird anschließend in Dickdarmzellen transportiert und durch das Phase-II-Fremdstoffwechsellenzym **Glutathion-S-Transferase** an Glutathion gekoppelt [1]. Nach der Einschleusung in den Blutkreislauf wird dieser Sulforaphan-Glutathion-Komplex vermutlich entweder über den **Acetylcystein-Stoffwechsel** mit dem Urin ausgeschieden [2, 3] oder er dissoziiert [4] und liegt anschließend als ungebundenes, biologisch aktives Sulforaphan vor (◆Abbildung 1).

Dieses kann anschließend die Krebsentstehung bei benignen (gutartigen) Zellen oder das Wachstum von malignen (bösartigen) Tumorzellen verhindern.

Mechanismen der Krebshemmung

Wie kommen jedoch diese krebsprotektiven Effekte auf zellulärer Ebene zustande? Wie bisher zahlreiche Untersuchungen ergeben haben, scheint Sulforaphan mehrere Stoffwechselwege zu modulieren. Es werden sowohl der Fremdstoffmetabolismus, die antioxidative Kapazität als auch das Tumorzellwachstum beeinflusst. Bei *In-vitro*-Inkubationen von menschlichen und tierischen Leberzellen (Ratte) mit Sulforaphan kam es zu einer verminderten Aktivität von verschiedenen **Cytochrom-P450-Enzymen**. Eine Folge war eine geringere Bildung reaktiver Verbindun-

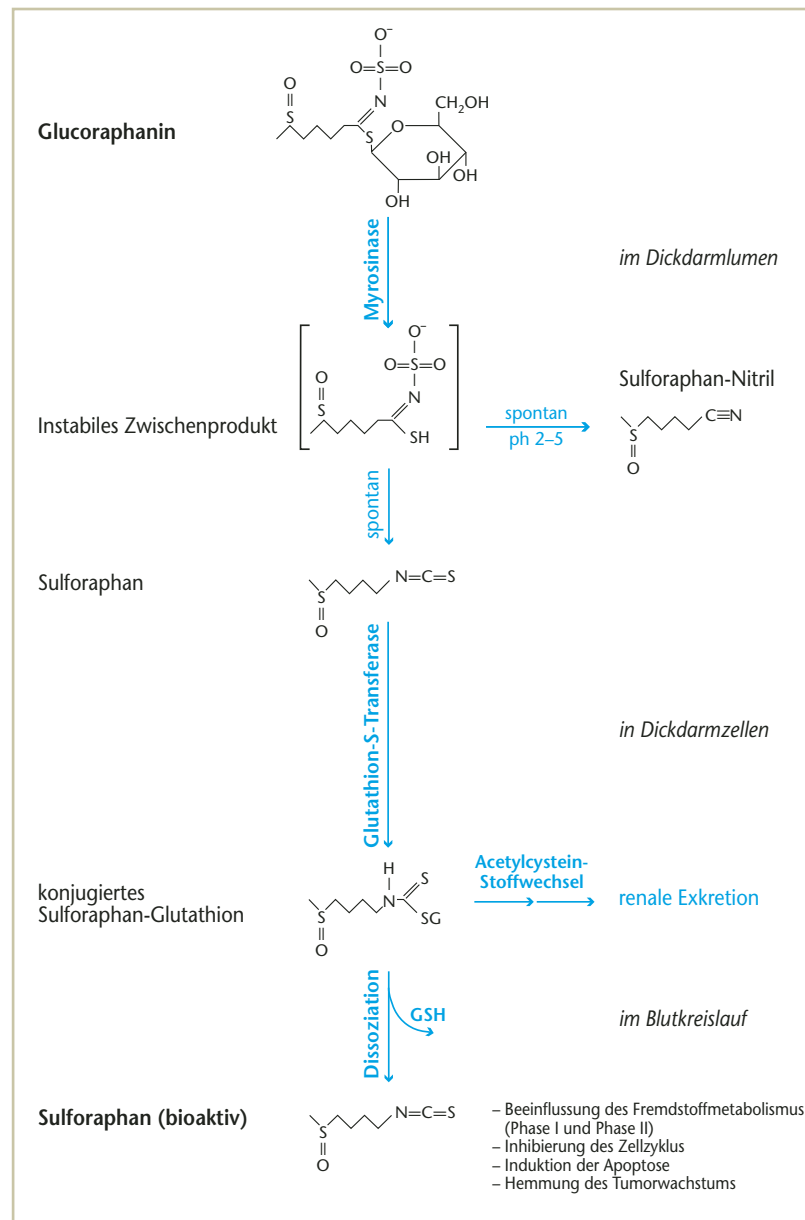


Abb. 1: Abbau von Glucoraphanin zum bioaktiven Sulforaphan und dessen antikanzerogene Wirkmechanismen

gen, welche potenziell zelluläre Moleküle wie die DNA schädigen und letztlich Krebs verursachen können (Tumorinitiation) [5].

Zudem kam es zu einem Anstieg der Konzentration/Aktivität von Phase-II-Enzymen wie Glutathion-S-Transferase oder UDP-Glucuronosyl-Transferase, welche krebsauslösende Substanzen (Karzinogene) entgiften können. Dieser Anstieg fand sowohl auf Transkriptions- als auch auf Enzymaktivitätsebene statt und wird höchstwahrscheinlich durch den

Transkriptionsfaktor Nrf2 (*nuclear factor erythroid-derived-2-like 2*) vermittelt [6–9].

Ein weiterer Mechanismus, der zum krebshemmenden Effekt von Sulforaphan beitragen kann, ist der Schutz vor oxidativem Stress. In Versuchen mit humanen Leberzellen (HepG2) wurde die Konzentration an Glutathion (GSH) deutlich erhöht, welches wichtig für das zelluläre Gleichgewicht von Oxidations- und Reduktionsreaktionen ist und somit die Zellen vor Schädigungen durch freie Radikale schützt [10].

Glossar:

Acetylcystein = (veralt. Mercaptursäure); hier: Stoffwechselweg, über den an Glutathion (s. unten) gebundene Fremdstoffe zur Ausscheidung über die Nieren gelangen

Angiogenese = Neubildung von Blutgefäßen

Arrestierung (des Zellzyklus) = (unphysiologisches) Verharren der Zellen in einer Phase des Zellzyklus (s. unten)

Cytochrom-P450-Enzyme = Gruppe von Enzymen, die v. a. am Abbau von Fremdstoffen (Xenobiotika) im Organismus beteiligt sind. Individuelle Unterschiede in der Enzymaktivität beeinflussen beim Menschen z. B. die Medikamentenwirksamkeit.

Glutathion = (GSH) Tripeptid aus Cystein, Glutaminsäure und Glycin; über die SH-Gruppe des Cysteins ist GSH an vielen Oxidations- und Reduktionsvorgängen (u. a. Bildung von GSSG aus 2 GSH bei oxidativem Stress) im Organismus beteiligt

Kapsasen = Enzyme aus der Gruppe der Cysteinproteasen, aufgrund ihrer Beteiligung am programmierten Zelltod (Apoptose) gibt ihre Aktivität Aufschluss über das Ausmaß von Zellschädigungen

Phase-I- und Phase-II-Enzyme = Enzyme, die an sog. Biotransformationen zum Abbau und zur Ausscheidung von Fremdstoffen im Organismus beteiligt sind, welche in zwei Phasen ablaufen (Phase I: Einfügen von OH- bzw. SH-Gruppen mit Erhöhung der Löslichkeit und Reaktivität; Phase II: Bindung über die eingefügten Gruppen an wasserlösliche Moleküle, z. B. Glutathion oder Glucuronsäure, zur erleichterten Ausscheidung über die Niere). Phase-I-Reaktionen dienen zwar dem Abbau, können aber durchaus durch die Erhöhung der Reaktivität von Fremdstoffen, deren Giftigkeit erhöhen („Giftung“).

Zellzyklus = Lebendige Zellen durchlaufen während Wachstum und Vermehrung definierte Zellzyklus-Phasen: G1-Phase (Wachstum der Zelle), S-Phase (Synthesephase mit Chromosomenverdopplung), G2- (Vorbereitung der Zellteilung) und M-Phase (Mitosephase, Zellteilung). Der prozentuale Anteil von Zellen in den jeweiligen Phasen gibt Hinweise auf eventuelle Schädigungen der untersuchten Gewebe.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein weiteres im Brokkoli vorkommendes Glucosinolat-Abbauprodukt (Phenylethyl-Isothiocyanat) das Tumorstadium inhibiert, indem sowohl die Apoptose (programmierter Zelltod) bzw. die **Arrestierung** des **Zellzyklus** ausgelöst und die **Angiogenese** (Ausbildung neuer Gefäßstrukturen) gehemmt werden. Die Apoptose dient unter physiologischen Bedingungen dazu, geschädigte Zellen zu eliminieren. Eine Fehlregulation der Apoptose kann jedoch zu verschiedenen neuronalen Degenerations- und Tumorerkrankungen führen. Sulforaphan verursachte in mehreren Zelllinien eine gesteigerte

Freisetzung des mitochondrialen Cytochrom C und letztlich die Aktivierung von **Kapsasen**, welche hauptsächlich für die gezielte Selbstzerstörung der Zellen im Rahmen der Apoptose verantwortlich sind [11–13].

Zudem wurde durch Sulforaphan in Prostata-Tumorzellen der Zellzyklus in allen Phasen gehemmt. Dies geschah durch direkte Beeinflussung der Zellzyklusproteine Cdk1 (*Cyclin dependent kinase 1*) und Chk2 (*Checkpoint kinase 2*) [14, 15].

Ohne die Neubildung von Blutgefäßen (Neovaskularisierung) und Bildung eines kapillaren Gefäß-Netz-

werkes im Tumorgewebe kann dieses durch die limitierte Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr nicht weiter wachsen und in andere Gewebe und Organe emigrieren. Sowohl Zellkultur- als auch Tiermodellversuche zeigen, dass Sulforaphan das Tumorstadium durch eine verminderte Angiogenese hemmt [16, 17].

Um zu bewerten, ob die hier geschilderten Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind, sind Humanstudien notwendig.

Juristische Aspekte von Biopatenten

Die Brokkoli-Entscheidung des EPA vom 09. Dezember 2010

Im juristischen Kontext stellt sich die bedeutsame Frage der Patentierbarkeit von Saatgut aus konventionellen Züchtungsverfahren. Grundsätzlich besteht in diesem Bereich ein gesetzliches Patentierungsverbot für im Wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen und Tieren sowohl nach der EU-Biopatent-Richtlinie als auch der diesbezüglichen im nationalen Recht umgesetzten Bestimmung im Patentgesetz, vgl. § 2a Abs. 1 PatG [18]. Ein Verfahren ist danach im Wesentlichen biologisch, wenn es vollständig auf natürlichen Phänomenen wie Kreuzung und Selektion beruht. Der Ausschluss der im Wesentlichen biologischen Verfahren zur Züchtung der genannten Pflanzensorten findet seine Rechtfertigung darin, dass für diese Art von Erfindungen ein spezifischer Schutz in Form des **Sortenschutzrechts** geschaffen worden ist [19].

Das EPA in München hatte zunächst die Technik der „marker-gestützten Selektion“ für das Züchtungsverfahren „Brokkoli“ als technisches und damit patentfähiges Verfahren betrachtet. In seiner Präzedenzentscheidung Ende 2010 hob es das umstrittene Brokkoli-Patent nunmehr teilweise auf, da das Verfahren zur konventionellen Züchtung nicht als technische Erfindung angesehen werden könne. Insbesondere seien im Wesentlichen biologische Verfahren,

die sexuelle Kreuzungsschritte im Bezug auf das gesamte Genom beinhalten, sowie die darauf folgende Auswahl der daraus resultierenden Pflanzen durch die Züchter nach dem Europäischen Patentübereinkommen (EPÜ) nicht patentierbar. Auch die bloße Verwendung von technischen Verfahrensschritten zur Durchführung bzw. Unterstützung von Verfahren der sexuellen Kreuzung von Pflanzen-Genomen und der nachfolgenden Selektion der Pflanzen heben den Ausschluss von der Patentierbarkeit nicht auf. Technische Hilfsmittel wie genetische Marker können zwar an sich nach dem EPÜ patentfähige Erfindungen darstellen, ihre Verwendung in einem – im Wesentlichen biologischen – Züchtungsverfahren macht dieses aber nicht patentierbar [20].

Die Entscheidung des EPA richtet sich jedoch nur gegen Patente auf Verfahren zur Zucht, nicht aber gegen die direkte Patentierung von Tieren und Pflanzen.

Diese Differenzierung der rechtsdogmatischen Definition der Patentierbarkeit auf lebendes Material wird noch zu zahlreichen Diskussionen im Bereich Biotechnologie führen. Die Präzisierung der Grenzen zwischen klassischer Züchtung, Kreuzung, Selektion und innovativen biotechnologischen Züchtungsverfahren hat insoweit für die Biotech-Branche eine enorme Bedeutung. Die praktischen Auswirkungen für die betreffenden Konzerne sind absehbar. Sie müssen zukünftig genauer prüfen, ob eine Patentanmeldung erfolgreich sein wird.

Nutzenbewertung als Bewertungsmaßstab?

Ob ein striktes Verbot der Patentierbarkeit von Züchtungen derartiger, z. B. krebsvorbeugender, Pflanzen geboten erscheint, ist jedoch auch eine ethisch-moralische Frage. Es wird immer wieder zu diskutieren sein, inwieweit die Gesellschaft Pa-

tente auf lebendes Material gewähren möchte oder nicht [21]. Einerseits bestehen Bedürfnisse für einen Patentschutz, da die Biotechnologie, Lebensmittel- und Pharmaindustrie die enormen Kosten für Forschung und Entwicklung amortisieren muss. Originalherstellern soll damit ein Schutzrecht gegenüber Nachahmern zugute kommen.

Andererseits werden vermehrt Patente angemeldet, die nicht immer etwas mit wirklichen Innovationen zu tun haben, sondern vielmehr dazu dienen, Marktpositionen abzusichern und Wettbewerb zu behindern. Verschiedene Verbände und Umweltorganisationen fordern daher ein generelles Verbot der Patentierung von Pflanzen, Tieren und deren Genen, Verfahren zur Züchtung von Tieren und Pflanzen sowie von Lebensmitteln, die aus Pflanzen und Tieren gewonnen werden [22]. Für die zukünftige Abwägung der widerstreitenden Interessen könnte man sich demnach die Frage stellen, ob ein Trend zu einem „nutzenorientierten Patentwesen“ noch vordergründig verstärkt werden sollte.

Patente werden zunächst regelmäßig nur für Erfindungen erteilt, die neu sind, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und gewerblich anwendbar sind [23]. Das deutsche Patentgesetz enthält hierbei keine Legaldefinition des Begriffs der Erfindung. Unter diesem unbestimmten Rechtsbegriff wird nach der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs (BGH) eine Lehre zum technischen Handeln verstanden. Allgemein gesprochen handelt es sich dabei um eine Lehre zum planmäßigen Handeln unter Einsatz beherrschbarer Naturkräfte zur Erreichung eines kausalen, übersehbaren Erfolges [24]. Diese Begriffsbestimmung ist keine abschließende Festlegung, sondern eine wertende Betrachtung, da der Technikbegriff auch zeitlichen Wandlungen unterworfen sein kann und künftige Entwicklungen einbeziehen muss [25, 26].

Dass biologische Verfahren technischer Natur und damit patentierbar sind, ist allgemein anerkannt. Doch

fraglich erscheint, ob eine vorwiegend ökonomische Betrachtungsweise ein probates Mittel für die Bewertung der Patentfähigkeit eines Pflanzenzüchtungsverfahrens sein kann. Man könnte dabei auf eine reine Nutzenbewertung abstellen. Beispielsweise werden solche im Gesundheitsrecht als Indikatoren für die Bestimmung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln verwendet (insbesondere die dabei getroffene Bewertung eines Medikaments hinsichtlich dessen Wirkprinzips mit/ ohne verbesserter Wirkung). Die Nutzenbewertung müsste sodann auf die Bewertung des technischen Nutzens gerichtet sein und den Nutzen eines Pflanzenzüchtungsverfahrens im Vergleich zu bereits vorhandenen biologischen Züchtungsverfahren nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bewerten.

Die Leistungsfähigkeit einer Erfindung stellt insofern zwar einen besonderen Aspekt der Ausführbarkeit dar, eine entscheidende und eigenständige Voraussetzung der Schutzfähigkeit ist jedoch mehr als nur zweifelhaft [27]. Vielmehr wird die Beurteilung der Patentfähigkeit mit den üblichen Instrumentarien des Patentrechts vorzunehmen sein, ohne dass der Nutzenfaktor ausschlaggebend sein wird. Soweit feststeht, dass die vom Züchtungsverfahren angestrebte Erhöhung der krebsprotektiven Glucosinolate in den Pflanzen keine Wirkung zeigt, wird es jedenfalls generell an der erfinderischen Tätigkeit fehlen [28]. Der Nutzensvorteil im Falle des streitgegenständlichen Züchtungsverfahrens für einen Verbraucher liegt darüber hinaus zudem auch auf der Hand, da die krebshemmenden Eigenschaften des „Brokkoli“ eine präventive Wirkung erzielen können. Dies ist der Verhütung krebsartiger Krankheitsbilder dienlich und gesundheitsfördernd. Regelmäßig wird jedoch die Brauchbarkeit der Erfindung für die Allgemeinheit keine Voraussetzung der Patentfähigkeit und damit einhergehenden Erteilung des Schutzrechts für eine Erfindung sein [29].

Zusammenfassung

Das „Brokkoli-Patent“ – Eine molekularbiologische und rechtliche Betrachtung

Steffen Jakobs, Halle; Philipp Skarupinski, Zürich; Roland Körber, Berlin

Das Senfölglycosid Glucoraphanin kommt hauptsächlich in Kreuzblütengewächsen wie Brokkoli vor. Durch enzymatische Spaltung entsteht dessen bioaktives Abbauprodukt Sulforaphan, welches in zahlreichen Zellkultur- und Tierstudien krebshemmende Eigenschaften zeigt. Diese kommen durch die Beeinflussung des Fremdstoffmetabolismus, des Tumorzellwachstums sowie der antioxidativen Kapazität zustande. Seit 2002 bestand ein Patentschutz auf ein spezielles Züchtungsverfahren, welches den Glucosinolatgehalt von Brokkoli stark erhöhen kann. Das Europäische Patentamt überprüfte Ende 2010 die Rechtmäßigkeit dieses Patentbesitzes und kam zu dem Schluss, dass die Technik der „marker-gestützten Selektion“ für das Züchtungsverfahren „Brokkoli“ nicht als technische Erfindung angesehen werden könne. Die Entscheidung wirkt sich auf die Patentierbarkeit von Verfahren zur Zucht nachhaltig aus. Auch zukünftig werden reine Nutzenerwägungen als Bewertungsmaßstab für die Patentierfähigkeit von biologischen Verfahren im Bereich der funktionellen Lebensmittel generell nur eine untergeordnete Rolle spielen. Vielmehr werden sich Patenterteilungen an den üblichen, für Erfindungen geltenden Bewertungskriterien ausrichten müssen.

Schlüsselwörter: Biopatente, Pflanzenzüchtung, markergestützte Selektion, sekundäre Pflanzenstoffe, funktionelle Lebensmittel, Glucosinolate

Summary

The “broccoli patent” – molecular biology and the law

Steffen Jakobs, Halle; Philipp Skarupinski, Zürich; Roland Körber, Berlin

The mustard oil glycoside glucoraphanin is mainly found in cruciferous vegetables such as broccoli. Its bioactive metabolite sulforaphane is formed by enzymatic cleavage and has been shown to have anti-cancer properties, linked to effects on drug metabolism, antioxidant capacity and tumour cell growth.

There is a breeding technique which can increase the levels of glucosinolate and particularly glucoraphanin in broccoli. This has been protected by patent since 2002.

The European Patent Office has recently considered the legality of this patent and concluded that the technique of “marker-assisted selection for the breeding process of broccoli” can no longer be regarded as a technical invention. This decision has a profound impact on the patentability of breeding methods. Thus, considerations of benefit will probably in future play only a minor role in the patentability assessment of biological processes in the field of functional foods. It is rather the case that patents will be granted subject to the usual criteria for inventions.

Keywords: bio-patents, plant breeding, marker-assisted selection, secondary plant metabolites, functional food, glucosinolates

Ernährungs Umschau 58 (2011) S. 652–657

DOI: 10.4455/eu.2011.013

Dipl. troph. Steffen Jakobs¹,

Rechtsanwalt Philipp Skarupinski, M.Mel²,
Prof. Dr. med. vet. habil. Roland Körber³

¹Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften
Naturwissenschaftliche Fakultät III
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Von-Danckelmann-Platz 2, 06120 Halle/S.
E-Mail: steffen.jakobs@gmx.net

²Assistenz Prof. Dr. iur. utr. Brigitte Tag
Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht und
Medizinrecht; Rechtswissenschaftliches Institut,
Universität Zürich
Freiestrasse 15, CH – 8032 Zürich
E-Mail: philipp.skarupinski@rwi.uzh.ch

³Direktor des Landeslabor Berlin-Brandenburg –
Institut für Lebensmittel, Arzneimittel, Tierseuchen
und Umwelt
Invalidenstr. 60, 10557 Berlin
E-Mail: Roland.Koerber@Landeslabor-bbb.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur:

1. Zhang Y, Callaway EC (2002) High cellular accumulation of sulphoraphane, a dietary anticarcinogen, is followed by rapid transporter-mediated export as a glutathione conjugate, *Journal of Biochemistry* 364: 301–307
2. Watzl B (2001) Glucosinolate. *Ernährungs Umschau* 48 (8): 330–331
3. Brusewitz G, Cameron BD, Chasseaud LF et al. (1977) The metabolism of benzyl isothiocyanate and its cysteine conjugate. *Journal of Biochemistry* 162: 99–107
4. Thornalley P (2002) Isothiocyanates: mechanism of cancer chemopreventive action. *Anticancer Drugs* 13: 331–338
5. Maheo K, Morel F, Langouet S et al. (1997) Inhibition of cytochromes P-450 and induction of glutathione S-transferases by sulforaphane in primary human and rat hepatocytes, *Cancer Research* 57: 3649–3652
6. Fimognari C, Hrelia P (2007) Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 635 (2–3): 90–104
7. Brooks J, Paton VG, Vidanes G (2001) Potent induction of phase 2 enzymes in human prostate cells by sulforaphane. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 10: 949–954
8. McMaho M, Itoh K, Yamamoto M et al. (2003) Keap1-dependent proteasomal degra-

- dation of transcription factor Nrf2 contributes to the negative regulation of antioxidant response element-driven gene expression. *The Journal of Biological Chemistry* 278: 21592–21600
9. McWalter GK, Higgins LG, McLellan LI et al. (2004) Transcription factor Nrf2 is essential for induction of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, glutathione S-transferases and glutamate cysteine ligase by broccoli seeds and isothiocyanates. *Journal of Nutrition* 134: 3499–3506
 10. Ye L, Zhang Y (2001) Total intracellular accumulation levels of dietary isothiocyanates determine their activity in elevation of cellular glutathione and induction of Phase 2 detoxification enzyme. *Carcinogenesis* 22: 1987–1992
 11. Hu R, Kim BR, Chen C et al. (2003) The roles of JNK and apoptotic signaling pathways in PEITC-mediated responses in human HT-29 colon adenocarcinoma cells. *Carcinogenesis* 24: 1361–1367
 12. Xiao D, Singh SV (2002) Phenethyl isothiocyanate-induced apoptosis in p53-deficient PC-3 human prostate cancer cell line is mediated by extracellular signal-regulated kinases. *Cancer Research* 62: 3615–3619
 13. Xiao D, Singh SV (2007) Phenethyl isothiocyanate inhibits angiogenesis in vitro and ex vivo. *Cancer Research* 67: 2239–2246
 14. Xiao D, Srivastava SK, Lew KL et al. (2003) Allyl isothiocyanate, a constituent of cruciferous vegetables, inhibits proliferation of human prostate cancer cells by causing G2/M arrest and inducing apoptosis. *Carcinogenesis* 24: 891–897
 15. Wang L, Liu D, Ahmed T et al. (2004) Targeting cell cycle machinery as a molecular mechanism of sulforaphane in prostate cancer prevention. *International Journal of Oncology* 24: 187–192
 16. Asakage M, Tsuno NH, Kitayama J et al. (2006) Sulforaphane induces inhibition of human umbilical vein endothelial cells proliferation by apoptosis. *Angiogenesis* 9: 83–91
 17. Jackson SJ, Singletary KW, Venema RC (2006) Sulforaphane suppresses angiogenesis and disrupts endothelial mitotic progression and microtubule polymerization. *Vascul Pharmacol* 46: 77–84
 18. Richtlinie 98/44/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Juli 1998 über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen. Art. 4 Abs. 1 RL 98/44/EG
 19. EPA GRUR Int. 84, 301, 302 – Vermehrungsgut/CIBA-GEIGY.
 20. EPA. Keine europäischen Patente auf im Wesentlichen biologische Züchtungsverfahren. Pressemitteilung vom 09. Dezember 2010. URL: www.epo.org/news-issues/press/releases/archive/2010/20101209_de.html Zugriff 06.04.2011
 21. Wolters A. Patentschutz für krebsvorbeugenden Brokkoli? URL: www.lto.de/de/html/nachrichten/1022/broccoli/ Zugriff 03.05.2011
 22. greenpeace (Hg) Patente auf Saatgut: Globale Kontrolle über die Grundlagen der Ernährung. URL: www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user_upload/themen/genetechnik/FS_Folgen_Saatgutpatente_05_2011.pdf Zugriff 04.05.2011
 23. § 1 Abs. 1 PatG
 24. BGH GRUR 1969, 672 ff. – Rote Taube
 25. Wiebe GRUR 94, 233, 241
 26. van Raden, L.: Die Informatische Taube – Überlegungen zur Patentfähigkeit informationsbezogener Erfindungen. In: GRUR. 1995, S. 451–458
 27. BGH GRUR 65, 298, 301 – Reaktions-Messgerät.
 28. BGHZ 147, 137, 142 f. – Trigonellin
 29. Eingehend dazu: Bacher K, Mellullis KJ, in: Benkard G. Patentgesetz. 10. Aufl. Beck juristischer Verlag, München (2006), § 1 Rn. 73 ff.