

A World Where No Patients Suffer from Diseases Caused by Undruggable Targets

TPD² 접근법

이중정밀 표적 단백질 분해

(Dual-precision Targeted Protein Degradation)

2025 Q4



Disclaimer

미래예측진술

본 발표자료에는 오름테라퓨틱(“오름”)의 현재 기대와 신념에 기반한 미래예측진술이 포함되어 있습니다. 본 자료에서 역사적 사실이 아닌 사항, 즉 활용 가능한 항체의 범위, 표적 단백질, 분해자 페이로드 및 적응증에 관한 진술, 오름의 제품 및 기술의 잠재적 시장; 다중 플랫폼 포트폴리오의 성공적 개발; PROTAb 플랫폼의 모듈성; 표적 선택; 전임상 연구의 임상시험 전환 가능성; 오름 기술 및 후보물질의 상업적·치료적 잠재력; 파이프라인과 관련된 예상 일정 및 IND 신청 가능성; 기술 판매 및 라이선싱 거래로부터의 마일스톤·로열티 수령 가능성; 향후 자금 조달의 충분성 등은 모두 미래예측진술에 해당합니다.

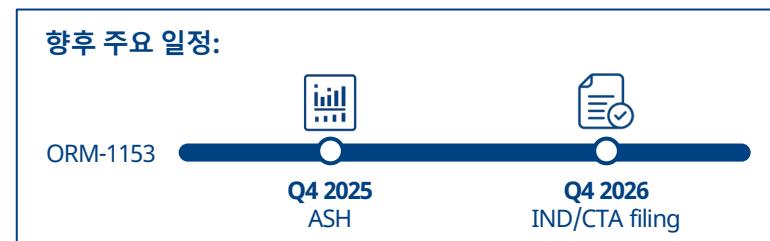
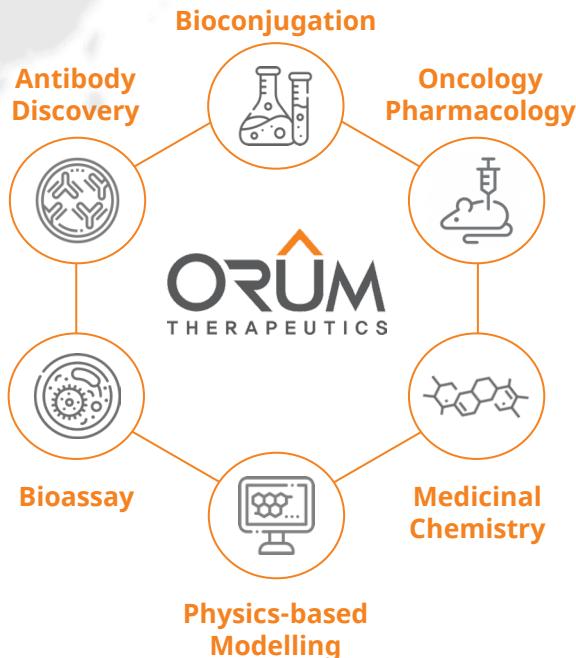
이러한 진술은 발표일 기준 경영진의 기대와 가정에 기반하고 있으며, 실제 결과는 연구개발 성공 여부, 임상시험 지연/안전성/부정적 결과, 대체 치료제와의 경쟁, 제3자 기술 사용 의존, 지적재산권 유지 위험, 후보물질 상업화 실패 가능성, 팬데믹과 같은 글로벌 이벤트, 자금 조달 가능성, 인력 채용·유지, 시장 및 경제 상황 변동, 의료제도 개편, 가격 및 상환율 등 수많은 위험과 불확실성에 따라 실질적으로 달라질 수 있습니다.

본 자료의 미래예측진술은 발표일 기준으로만 유효하며, 오름은 이를 업데이트하거나 수정할 의무를 지지 않습니다. 투자자들에게 본 자료에 포함된 미래예측진술에 과도하게 의존하지 말 것을 권고합니다. 본 자료의 내용은 오름의 독점적 정보이며 사전 동의 없이 복제할 수 없습니다.

오름 테라퓨틱 : 항체-단백질 분해 약물접합체 (Degrader-Antibody Conjugate) 선도 기업

대전, 대한민국

보스턴, 미국

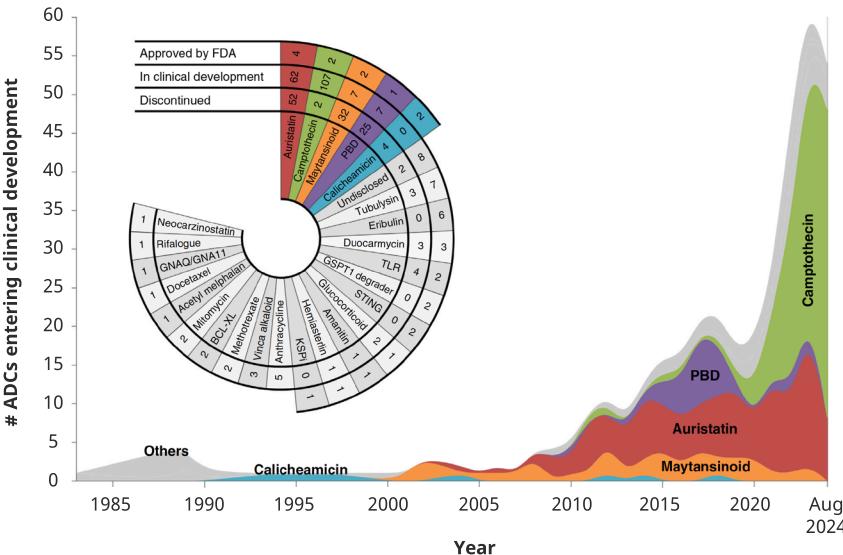


2025년 7월 기준 총 50명 재직이며, 대전과 보스턴 중심으로 약 60% 이상 R&D 인력으로 구성

신규 기전의 페이로드 수요 증가에 따른 ADC 시장의 계속되는 고성장 전망

글로벌 ADC 시장은 2028년까지 280억 달러 규모로 성장 전망(CAGR 23%)이며, 전체 바이오파마 라이선싱 계약의 약 30% 차지함

Maytansinoid, auristatin, camptothecin 페이로드의 성공적 출시로 ADC 시장이 급성장하고 있으나, 페이로드 작용기전의 다양성 부족으로 경쟁이 심화되고 있음



출처: Raffaele Colombo et al. Cancer Discovery (2024)

ADC 페이로드 유형

튜불린 억제제

예) auristatin, maytansinoid

작용기전

미세소관 중합 억제 → 세포분열 정지

제한점

말초신경병증, Efflux 매커니즘에 의한 내성

DNA 손상 유도제

예) calicheamicin, PBD

작용기전

DNA 가닥 교차결합·절단 유도 → 복제 억제

제한점

높은 독성, 낮은 안정성

Topo1 억제제

예) DXd, camptothecin

작용기전

Topo1 억제 → DNA 손상 촉적

제한점

자유 페이로드 기반 독성, 위장관 독성, 간질성 폐질환

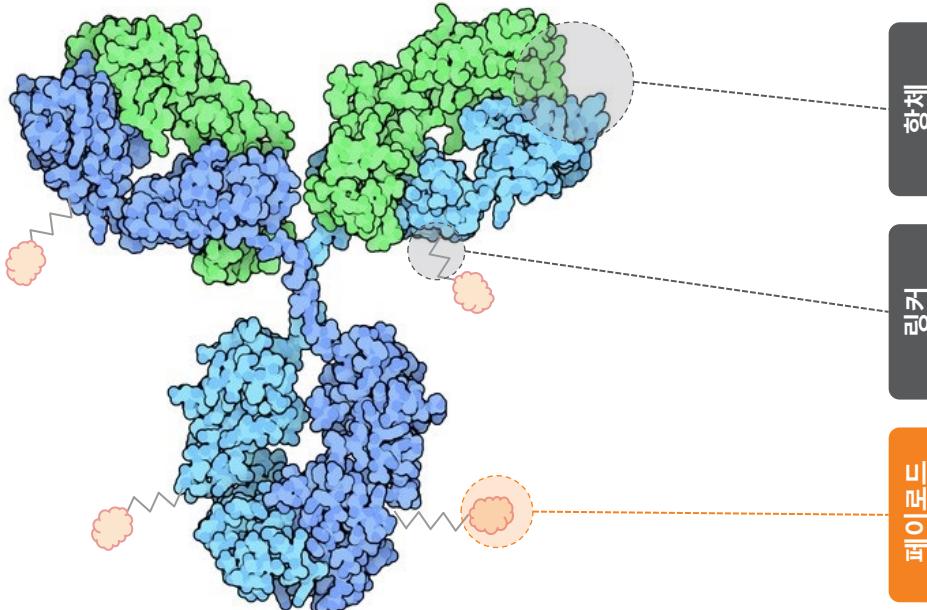


차세대 페이로드의 필요성

향상된 안정성, 낮은 독성, 신규 작용기전 (MoA), 내성 극복 가능성을 갖춘 차세대 페이로드가 ADC 혁신의 다음 핵심 역할을 주도할 것

Degrader Antibody Conjugate (DAC)이란 무엇인가?

세포 내 다양한 단백질 표적을 겨냥할 수 있는 차세대 항체-약물 접합체(ADC)



기존 ADC

VS

오름 TPD² DAC

항체

세포 표면 항원을 인식해 특정 세포로 선택적 전달

링커

페이로드를 항체와 연결하는 역할로, 체내 순환 동안 안정성을
유지하며 절단 신호에 따라 페이로드를 효과적으로 방출

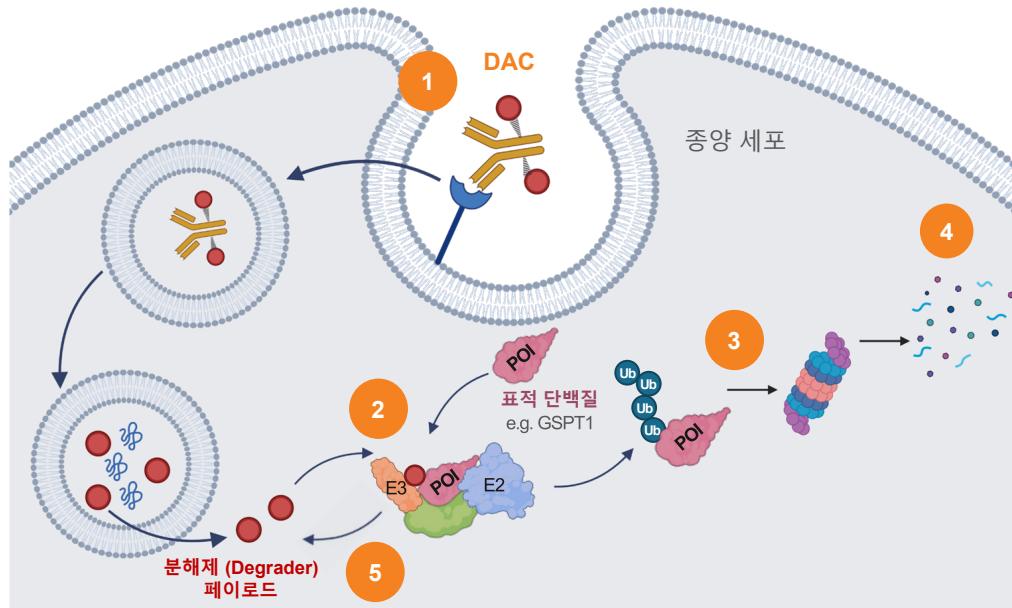
페이로드

- 세포독성 페이로드
- 제한적인 작용기전

- 표적 단백질 분해제
- 차별적 작용 기전

TPD² Dual Precision MoA: 향상된 안전성과 효능을 위한 이중 정밀 타깃팅

이중정밀: 항체 기반 종양 선택성 + 표적 단백질 특이적 분해



- 1 종양 특이적 항체가 종양 항원을 인식하여 종양 세포로 선택적 전달
- 2 분해제 페이로드가 E3 ligase를 유도해 세포 내 표적 단백질 (POI)을 선택적으로 분해
- 3 프로테아좀이 유비퀴틴화된 표적 단백질을 분해
- 4 표적 단백질의 지속적 분해로 단백질 합성 저해 및 ER 스트레스 유발 → 세포사멸 촉진
- 5 분해제가 재사용되어 새로운 ternary complex를 형성 → 촉매적 작용 기전 (Catalytic MoA) 구현

✓ 효능 향상의 가능성

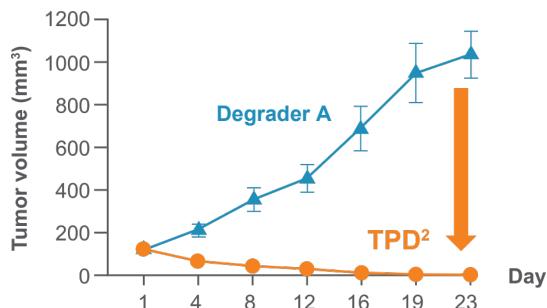
✓ PK 개선 가능성

✓ 안전성 및 치료지수 개선 가능성

TPD² 접근법은 전임상 연구에서 효능·PK·안전성 개선 가능성 입증

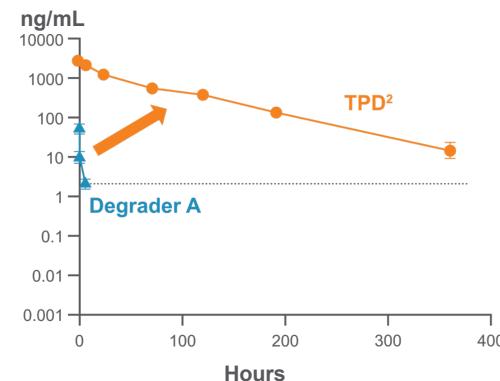
전임상 연구에서 TPD² 접근법이 아래와 같은 개선 가능성을 제시함

A 강력한 항종양 활성



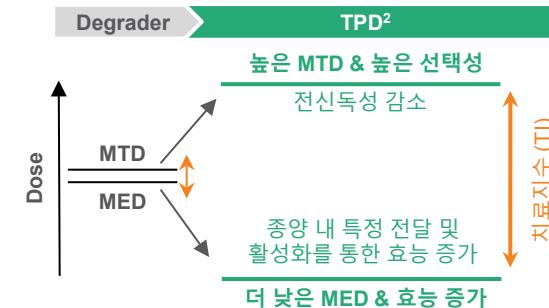
TPD² 접근법은 *in vivo*에서 3배 이상
높은 종양 억제 효과 확인

B 더 우수한 PK 특성



분해제 노출량 100배 이상 증가

C 높은 선택성과 안전성 프로파일



종양 특이적 활성 증가로, MED 감소 및 MTD 상승 → 치료지수 (TI) 개선

오름의 이중정밀 접근법을 이용한 차별적 포지셔닝

항체-약물 접합 (ADC)의 정밀성과 단백질 분해제 (TPD)의 강력한 효능을 결합한 차세대 플랫폼



TPD² 단백질 분해제-항체 접합

강점

- ✓ 임상적 검증 모달리티
- ✓ 약물화가 어려운 단백질 타깃 가능
- ✓ 억제 대신 분해 기반
- ✓ 촉매적 기전

한계

- ✗ 조직 특이성 부족
- ✗ 낮은 세포 투과성
- ✗ 짧은 PK

단백질 분해제 소분자

ARVINAS C4 Therapeutics

KYMERA nurix

Monte Rosa
THERAPEUTICS

강점

- ✓ 임상적 검증 모달리티
- ✓ 종양/조직 특이적 전달
- ✓ 넓은 치료지수(TI)
- ✓ 우수한 물리화학적 특성

한계

- ✗ 신규·차별화된 페이로드 클래스부족
- ✗ 세포독성 기반 페이로드에서 기인하는 독성/내성

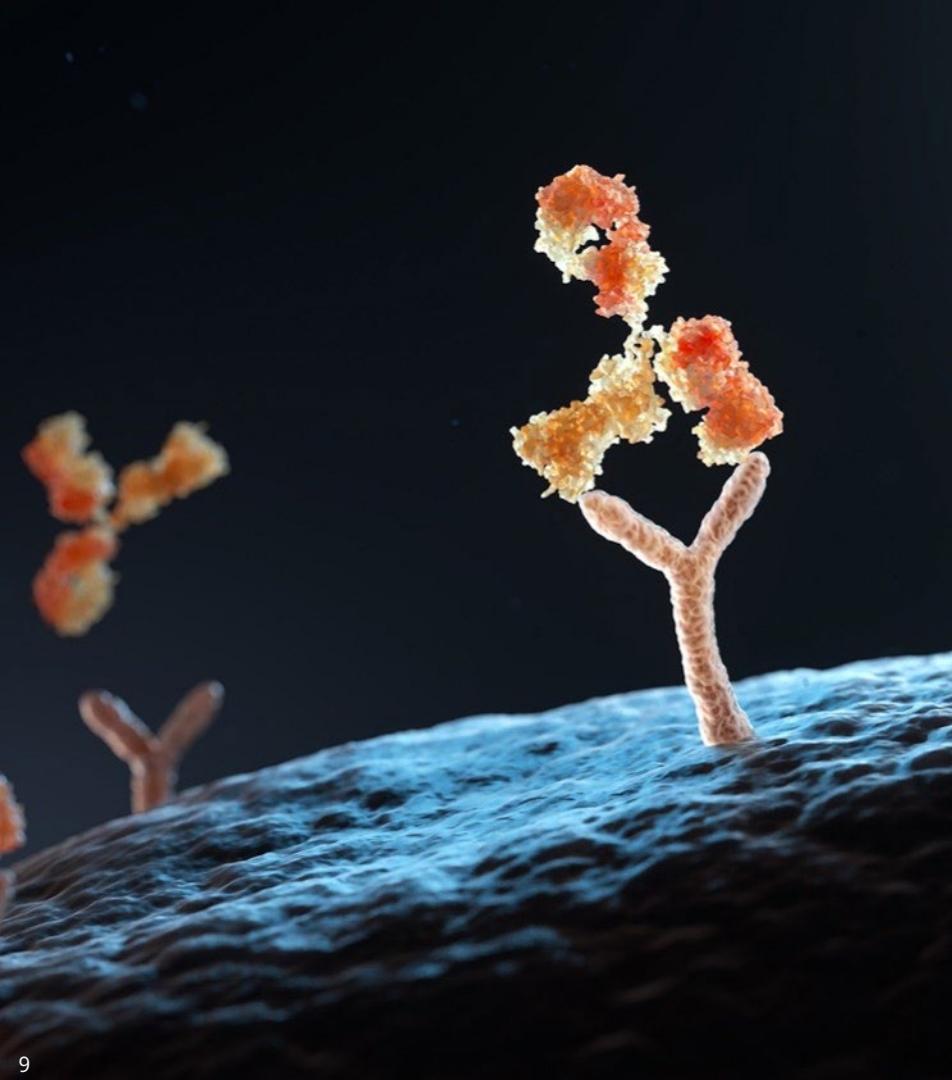


ADC 항체-약물 접합

LigaChemBio abl bio
medicines for a better life

ADC
THERAPEUTICS Daiichi-Sankyo

Intocell
Intocell
Synaffix
Synaffix



TPD² GSPT1 플랫폼 항체 기반 분자접착제

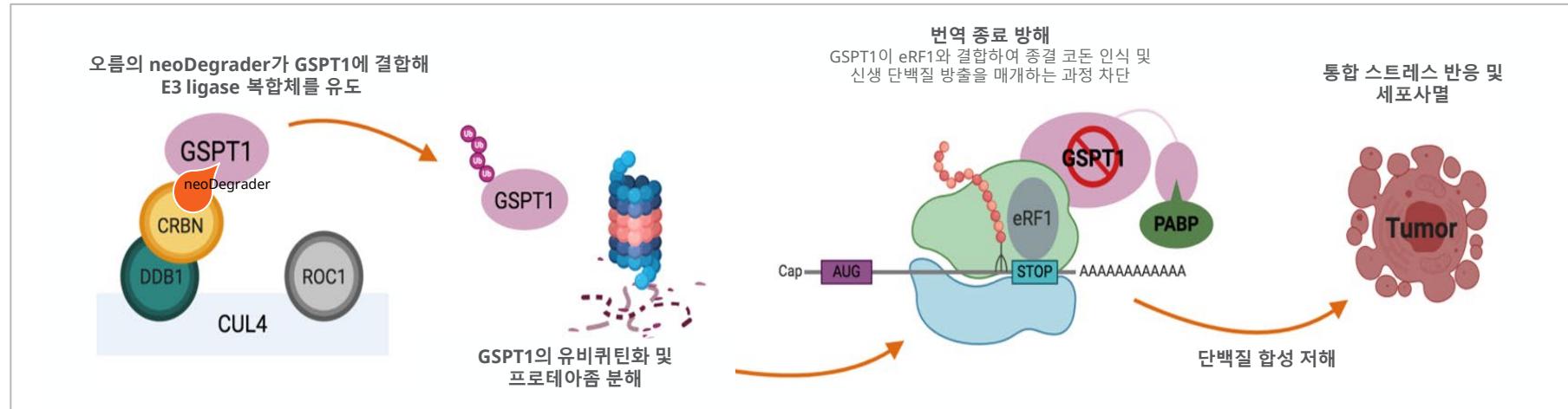
- ORM-6151 (BMS-986497)
- ORM-1153
- ORM-1023

GSPT1 분해를 통한 세포사멸 유도

GSPT1은 번역 종결에 관여하는 핵심 *housekeeping* 단백질

GSPT1 분해 → 세포 내 스트레스 반응 활성화 → 반응 지속 → 세포사멸

GSPT1 분해제의 세포 사멸 기전

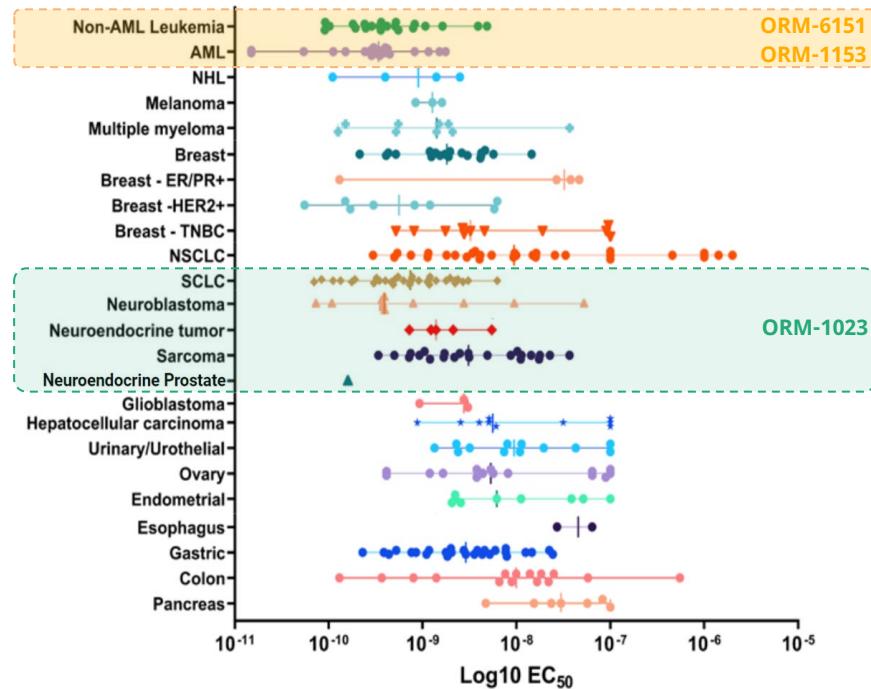


TPD² GSPT1 플랫폼은 독자적인 GSPT1 분해제(SMol006)를 종양 세포에 특이적으로 전달하여,
기존 CC-90009 대비 1,000배 이상의 세포 사멸 효능 및 10배 이상 안전성 향상 확인

* (EHA 2020 #EP598)

GSPT1 분해제는 다양한 종양 유형에서 높은 효능 보유

20개 이상의 종양 유형에서 250개 이상
세포주를 대상으로 한 *in vitro* 스크리닝 실행



각주: 각 점은 세포주를 나타냄

오름의 후보 선택 접근법

In vitro 스크리닝 결과

중앙값 *in vitro* 효능이 1nM 이하인
적응증에 집중

해당 적응증에서
임상적 검증이 존재하는
타깃 선택

프로그램 선정

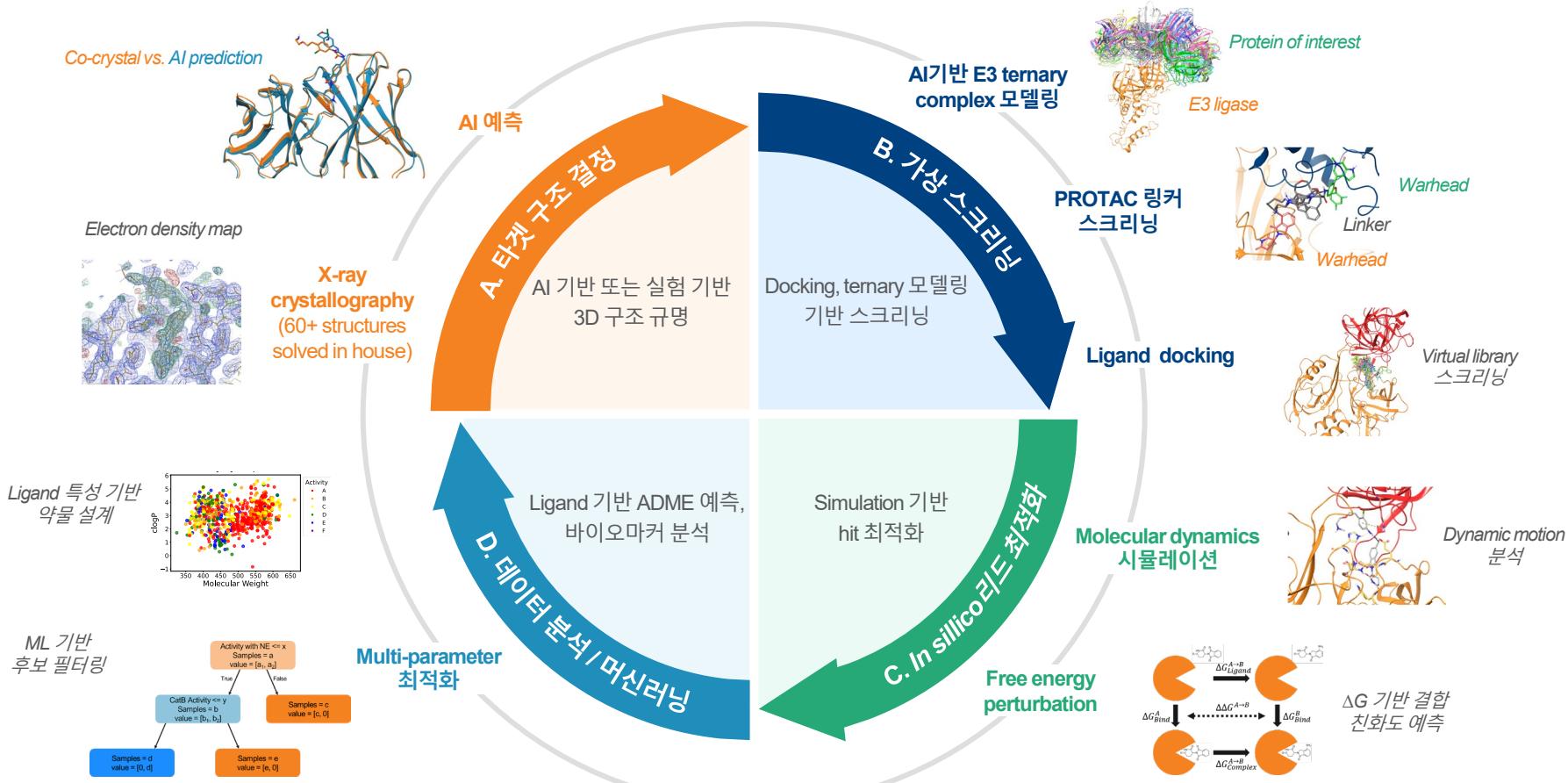
GSPT1 분해제는 계통의존적 활성
(lineage dependency)을 보임
→ 항체 결합을 통해
활성 증가 가능

스크리닝을 통해 도출된 프로그램



ORM-6151/BMS-986497 (CD33)
ORM-1153 (CD123)
ORM-1023 (비공개)

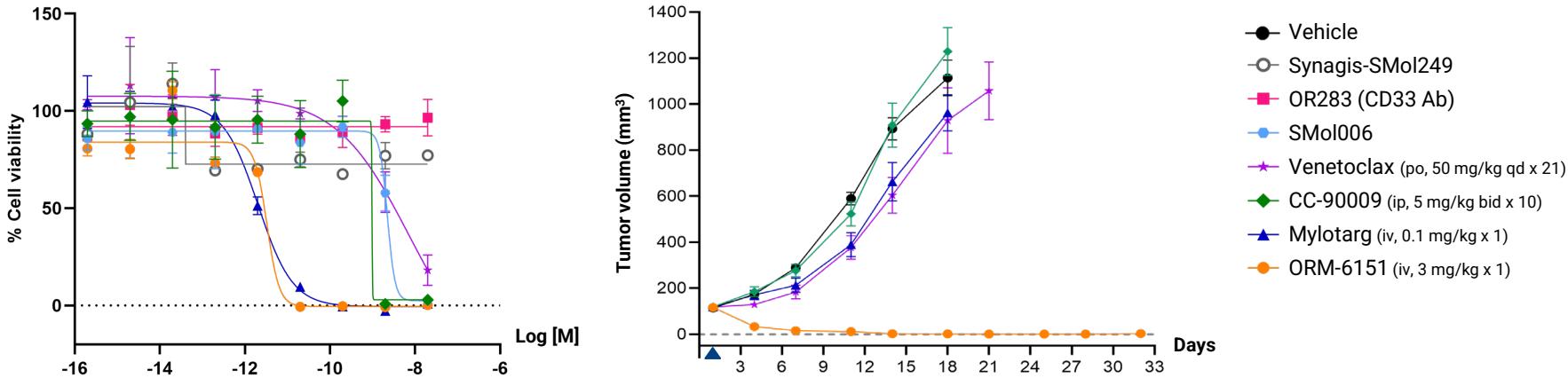
Orum의 신약 개발 Workflow: 타깃 → 리드 후보 선정



ORM-6151: AML 및 HR-MDS 대상 CD33 표적 GSPT1 접합체

First/Best-in-class 잠재력을 가진 혈액암 임상 준비 단계 프로그램

MV4-11 (AML) - CDX, n=9

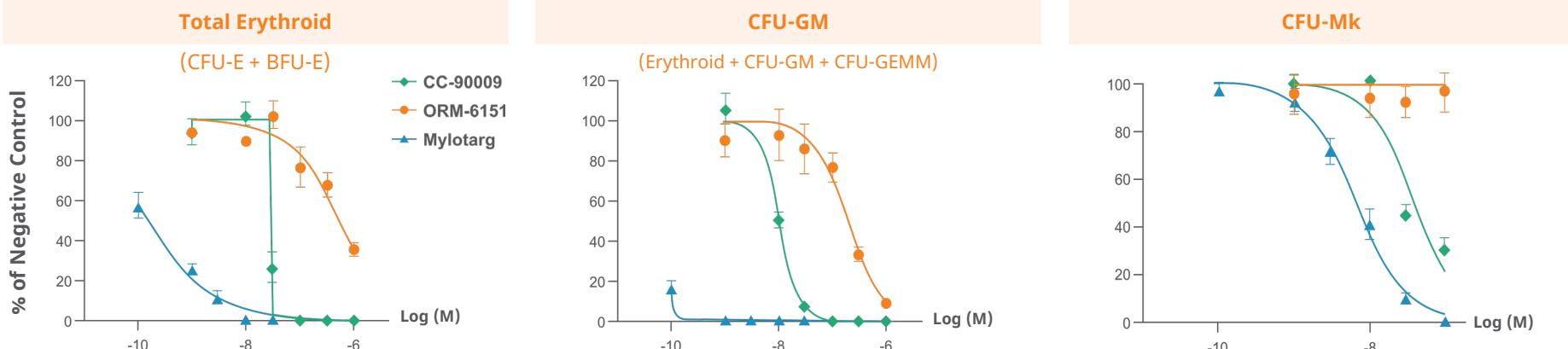


- ORM-6151: 최적화된 CD33 항체와 당사의 독자적인 GSPT1 분해 페이로드(SMol249)로 구성된 접합체
- AML 세포에서 높은 효능을 보이면서 주요 비교 약물인 gentuzumab ozogamicin (mylotarg) 및 CC-900009 대비 우수한 프로파일을 가짐
- ORM-6151/BMS-986497은 2023년 3분기 임상 진입 단계(clinic-ready stage)에서 BMS에 기술이전 되었으며, 현재 미국·캐나다·유럽에서 임상 1상 진행 중

CC-90009 및 Mylotarg 대비 우수한 독성 프로파일

ORM-6151은 다른 GSPT1 표적 약물 대비 정상 조혈전구세포에 대한 독성이 감소함을 보임

조혈 전구세포 콜로니 형성 분석



IC50 (M)	Description	Total Erythroid	CFU-GM	CFU-MK
CC-90009	Small molecule GSPT1 degrader	2.8E-08	1.00E-08	4.00E-08
ORM-6151	GSPT1-CD33 TPD ²	5.6E-07	1.95E-07	> 1.00E-06
Mylotarg	Approved CD33-targeting ADC	2.40E-10	<1.0E-10	6.70E-09

CFU-E: Colony-forming unit-erythroid / This colony-forming cell generates small colonies containing less than 200 erythroblasts.

BFU-E: Burst-forming unit-erythroid / This is a more primitive colony-forming cell that generates larger colonies containing more than 200 erythroblasts.

CFU-GM: Colony-forming unit – granulocyte, macrophage / This myeloid colony-forming cell is capable of producing colonies with 40 or more granulocyte-monocyte and/or macrophage cells

CFU-GEMM: Colony-forming unit – granulocyte, erythroid, macrophage, megakaryocyte / This primitive colony-forming cell is capable of producing colonies containing erythroid cells as well as 20 or more granulocytes, macrophages and megakaryocytes.

CFU-Mk: Colony-forming unit - megakaryocytes.

¹ 참조: ASH 2022, Abstract #1319

TPD² GSPT1: 급성골수성백혈병 (AML) 시장 가능성

미충족 의료수요

R/R 환자 치료 효과 개선 필요	재발/불응성 환자에서 초기 환자 대비 현저히 낮은 치료 효과 (예: mOS 약 11개월)
지속적-저독성 치료 옵션 부족	Venetoclax+HMA 병용으로 초기 CR 달성을 가능하나, 장기적 완전 관해 유지가 어려운 환자군 존재
TP53 변이 AML에 대한 SoC 부재	전체 AML 환자의 약 5~10% 차지, 기존 항암요법 반응이 낮고 예후가 좋지 않음. 현재 확립된 표준 치료 없음

글로벌 시장 규모 및 환자 연령별 특성

- 2024년 \$3.5B → 2034년 \$9.7B로 성장 예상
- 2024년 기준 북미가 전체의 약 37% 차지



출처 : Towards Healthcare; American Cancer Society



2025년 기준 미국 AML 환자 세분화



표준 치료(Standard of Care)

1차 치료	Unfit Venetoclax + HMA ¹⁾	Fit Intensive Chemotherapy And / or Targeted Therapy ²⁾
재발/불응	Intensive Chemotherapy ± Hematopoietic stem cell transplantation	And / or Targeted Therapy ³⁾ ± Hematopoietic stem cell transplantation

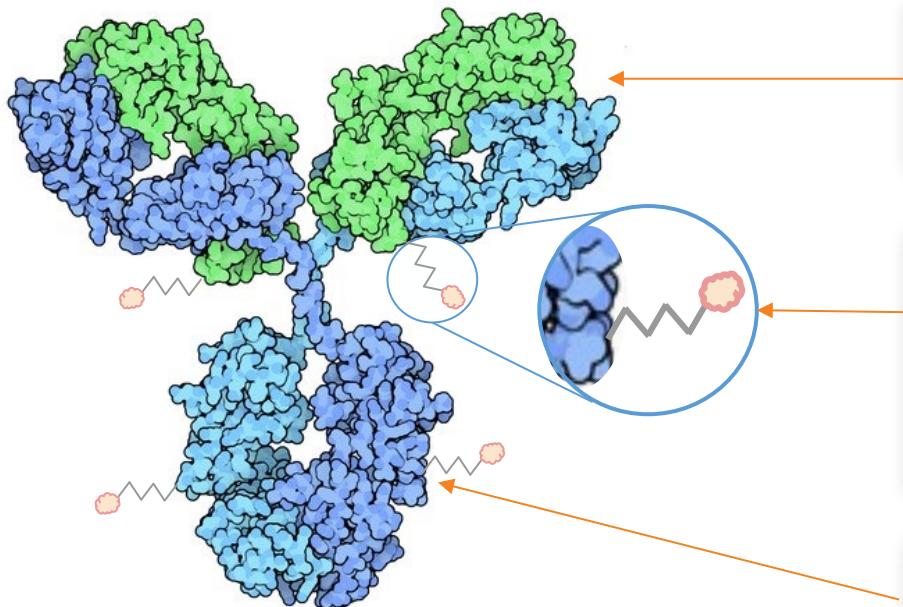
¹⁾ HMA (Hypomethylating Agent): azacitidine or decitabine

²⁾ FLT3i (midostaurin, quizartinib), IDH1i (ivosidenib), CD33-ADC (gemtuzumab ozogamicin)

³⁾ FLT3i (gilteritinib), IDH1i (ivosidenib, olutasidenib), IDH2i (enasidenib), Menin-i (revumenib)

ORM-1153: CD123표적 GSPT1 분해제 접합체

CD123 정밀 타깃팅과 GSPT1 분해제 결합

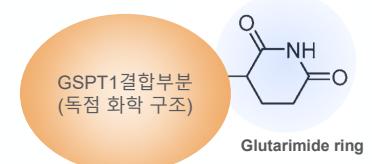


항체

- 오름의 독자적인 Fc-silenced CD123 항체로, Internalization (세포내 유입)이 강화되었으며, cynomolgus monkey와 교차 반응성 보유

페이로드 + 링커

- 페이로드 (SMol006):** 세포질에서 방출되는 IMiD 기반 페이로드. 단독으로는 세포 투과성이 낮음
- 링커:** 임상적으로 검증된 링커 적용



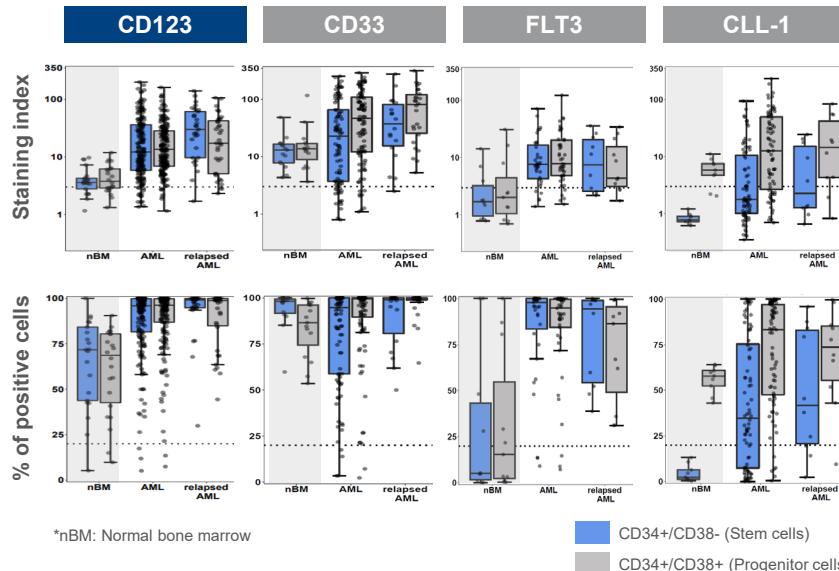
접합

- Interchain cystine 기반 결합 방식 사용, DAR = ~4¹

표시된 접합 위치는 도식적 표현이며 실제 구조와 다를 수 있음

CD123 : AML세포에 높은 선택성을 가진 임상 검증된 표적

AML 및 정상 골수에서의 AML 표적 발현 비교



표적 커버러지, 선택성 및 적용 가능한 적응증 범위

	CD123	CD33	FLT3	CLL-1
초기 진단시 발현 비율	97.0%	96.4%	88%	80.01%
재발 시 발현 비율	98.1%	98.1%	-	71.4%
줄기/전구세포 발현	유사함	전구세포에서 더 높음	유사함	전구세포에서 더 높음
정상 조직 발현	Eosinophil, neutrophil, plasmacytoid DC	Hematopoietic cell, myeloid cell	HSC, progenitors	Granulocyte, monocyte
확장 가능 적응증	MDS, CML, B- ALL, CLL, HL, BPDCN	MDS	MDS, ALL	MDS



진단 및 재발 시
높은 AML 발현



정상 조혈모세포/전구세포에서
낮은 발현

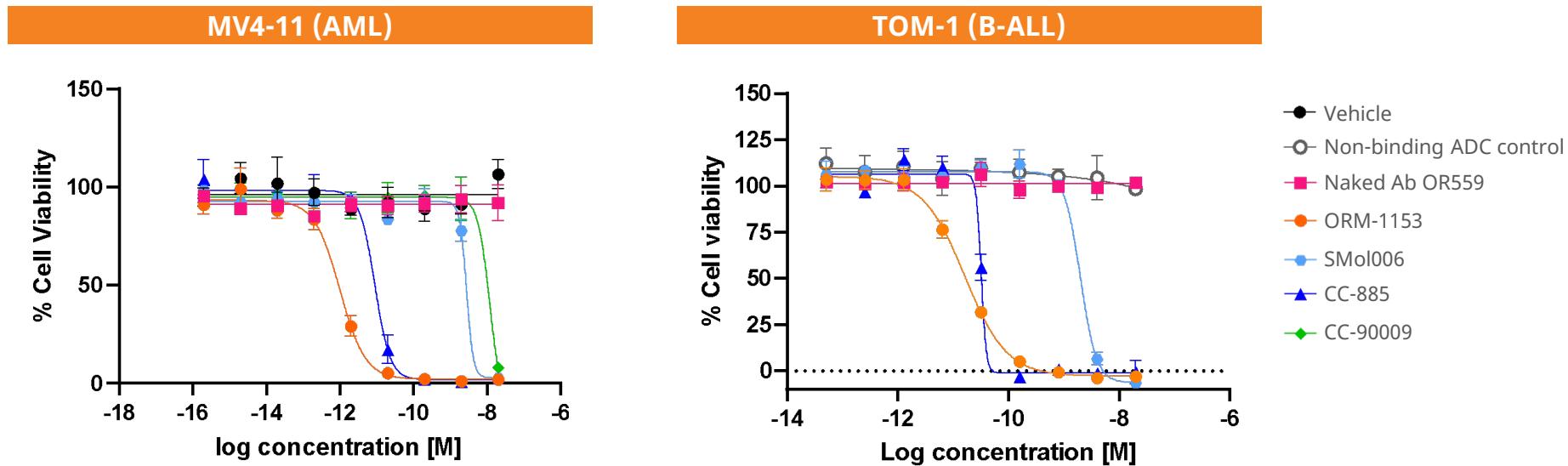


AML/전구세포 모두 타깃하여
재발 감소 기대



다양한 혈액암으로의
치료 잠재력 보유

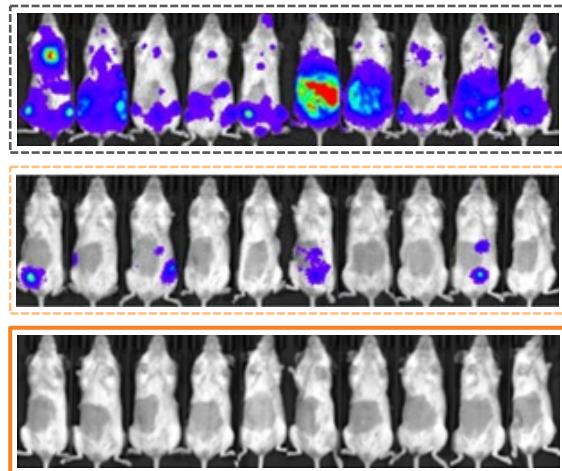
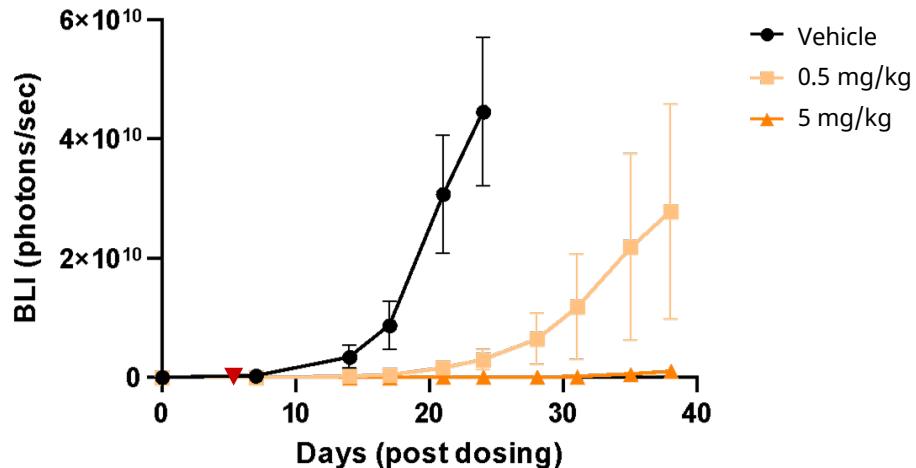
ORM-1153: 골수계 및 림프계 세포주 모두에서 높은 *in vitro* 효능 입증



- 자유형태의 GSPT1 분해제 페이로드 또는 임상적으로 검증된 소분자 GSPT1 degrader (CC-90009) 대비 약 1,000배 높은 효능

AML 이식 모델에서 ORM-1153 항종양 활성 확인

MV-4-11-Luc 이식 마우스 모델



- 단일 투여 (▼) 후 용량 의존적 항종양 활성 확인
- 5 mg/kg 용량에서 투여 31일차에 모든 마우스에서 완전 관해(CR) 관찰

ORM-1023: 소세포폐암 및 신경내분비종양에서의 유망한 개발 기회 잠재력



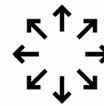
GSPT1 activity in SCLC/NET

- in vitro 및 in vivo 데이터에서 강력한 활성 확인
- 임상 단계 소분자 GSPT1 degrader가 환자에서 활성 입증하였으나, 치료 지수(TI)가 제한적



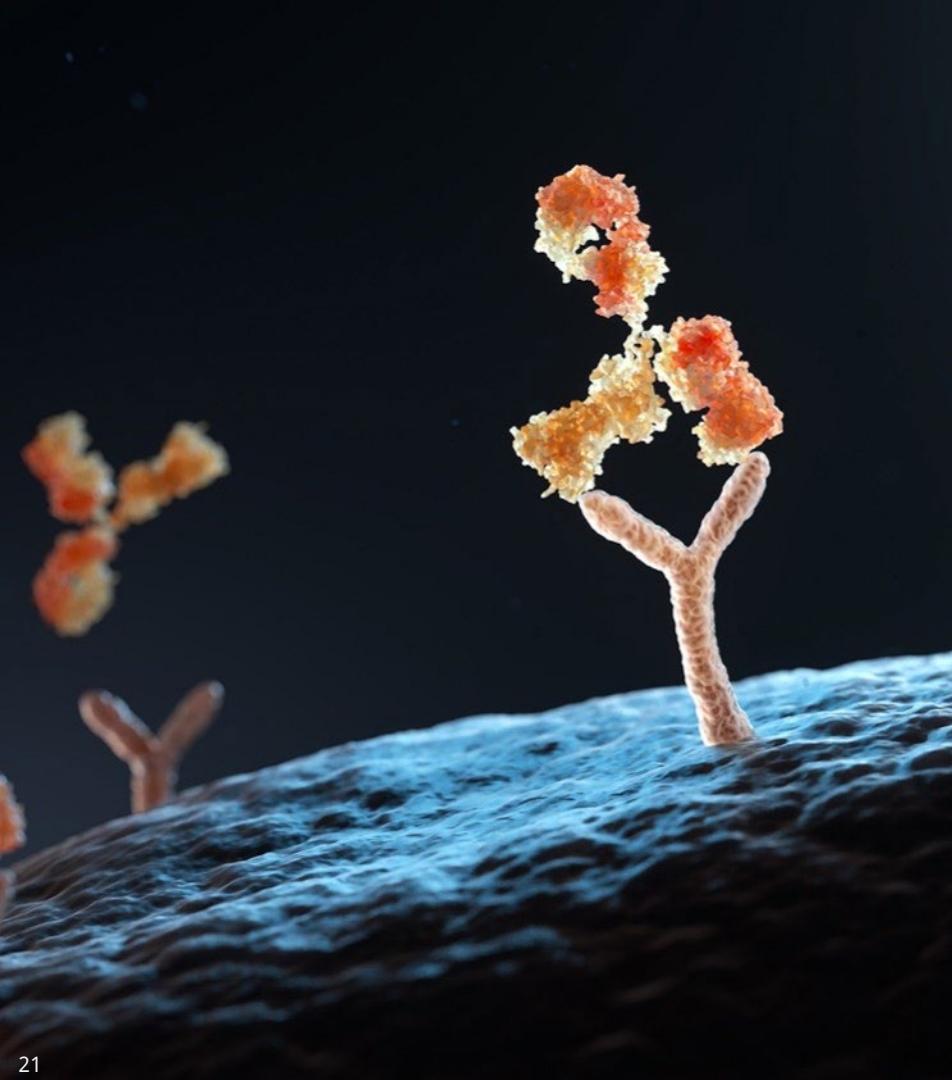
Broad antigen expression

- 미국 ES-SCLC 신규 환자 수 연간 24,000건 이상, 약 90%에서 표적 항원 발현
- 해당 항원에 대한 치료제 개발은 제한적 → ORM-1023은 잠재적 first-in-class 기회 보유



Expansion beyond SCLC

- High Unmet medical needs 를 가진 질환에서 높은 비율로 발현:
 - 신경내분비 전립선암
 - 신경모세포종
 - 유방암 일부 아형

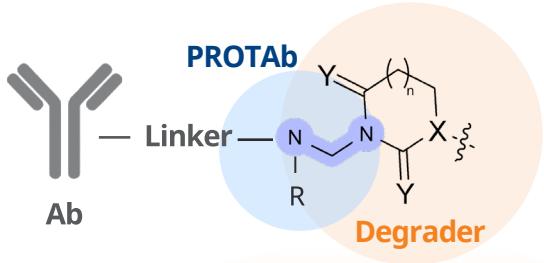


TPD² PROTAb 플랫폼

분해제 페이로드를 위한
traceless adaptor linker

TPD² PROTab: DAC 개발을 위한 어댑터-링커 플랫폼

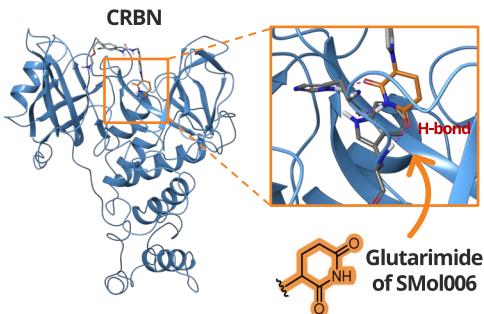
E3 ligase 기반 분해제 접합을 위한 어댑터



1

CRBN 기반 분해제

2 기타 E3 ligase 분해제 확장



주석: CBBN E3 라이게이즈에 결합하는 SMol006 분자접착제 구조

PROTAB 기반 Traceless 접합 과정

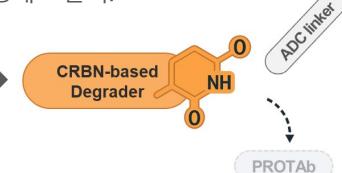
Step 1. PROTAb-ADC 링커 결합



Step 2. E3 ligase 분해제와 접합



Step 3. 세포 내에서 traceless 형태로 분리.



개발 기간 단축

- ✓ 분자 구조 적응 (moiety-driven adaptation)을 통해 DAC 개발 시간 6-9개월 단축

다양한 분해제 페이로드 호환성

- ✓ 분자접착제(MGD) 및 이중기능성(Heterobifunctional) 분해제 모두 적용 가능

다양한 링커 호환성

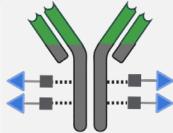
- ✓ Protease-cleavable, thiol-sensitive, β -glucuronide-cleavable 등 다양한 ADC 링커 디자인과 호환

PROTAb 은 GSPT1 외 타깃 및 이중기능 단백질 분해제에서도 효과적인 활용 가능

다양한 타깃 및 non-GSPT1 분해제에서 PROTAb 기능 검증

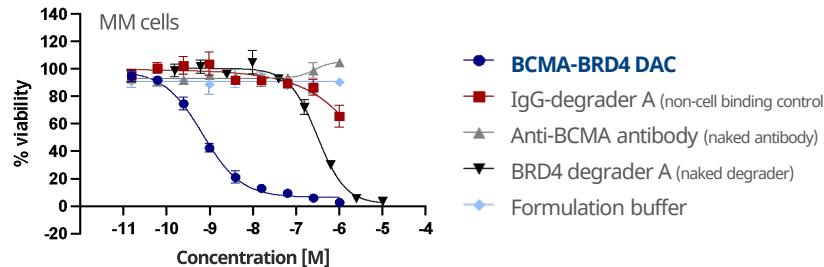
BCMA-BRD4

Anti-BCMA mAb



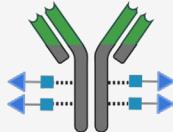
BRD4 Degrader

BRD4 표적 분해에 따른 세포독성(cytotoxicity) 유도



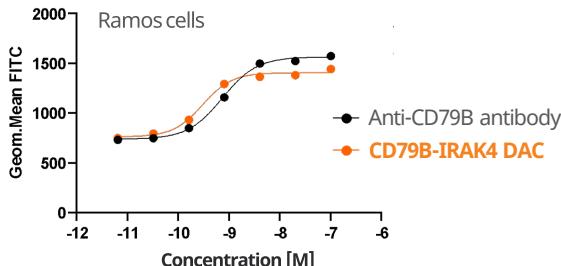
CD79B-IRAK4

Anti-CD79B mAb



IRAK4 Degrader

항체와 동등한 수준의 표적 결합력 유지



PROTAb-DAC PoC 분자들에서 in vitro 기준 우수한 효능 확인

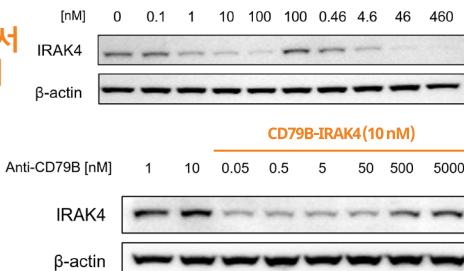
- ✓ BCMA-BRD4 DAC: 기존 소분자 단독 대비 $>3 \log$ 수준의 향상된 효능을 보임
- ✓ CD79B-IRAK4 DAC: 낮은 나노몰 농도에서 IRAK4 분해 유도

→ 다양한 세포 내 표적에 대한 플랫폼 확장성 입증

낮은 나노몰 농도(nM)에서
용량 의존적 IRAK4 분해

CD79B 결합 기반의
표적 분해 매커니즘

CD79B-IRAK4 Anti-CD79B IRAK4 Degrader

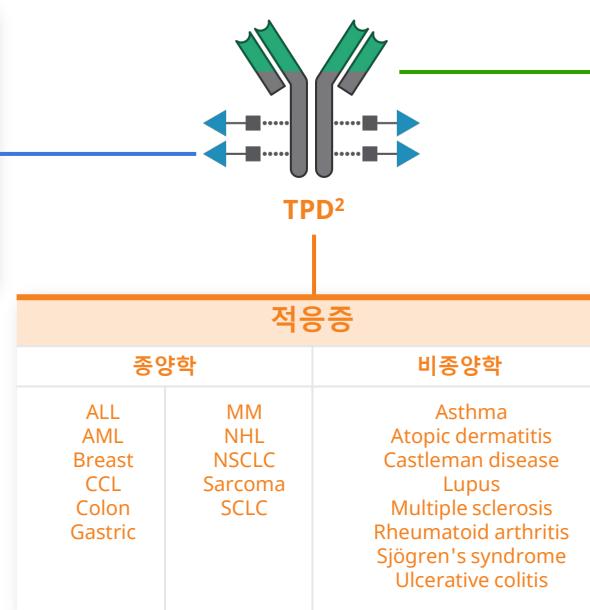


TPD² PROTab: 광범위한 적응증 발굴 가능성을 갖춘 혁신적 플랫폼

모듈형 플랫폼 기술을 통해 다양한 표적 치료제 창출이 가능함

- 오름의 플랫폼은 항체, 링커, 분해제의 자유로운 매칭을 통해, 많은 적응증으로 확장될 수 있는 가능성 보유
- 항체와 분해제 페이로드를 별도로 개발 및 조정하여, 각 적응증에서 치료적 이점을 극대화 할 수 있는 강점 확보

분해제 타겟 (세포 내)	
종양학	비종양학
AR	ER
Bcl-xL	GSPT1
BRD4	IKAROS
BRD9	IRAK4
BTK	JAK
CDK9	NLRP3
STAT3	RIPK2
STAT3	STAT3



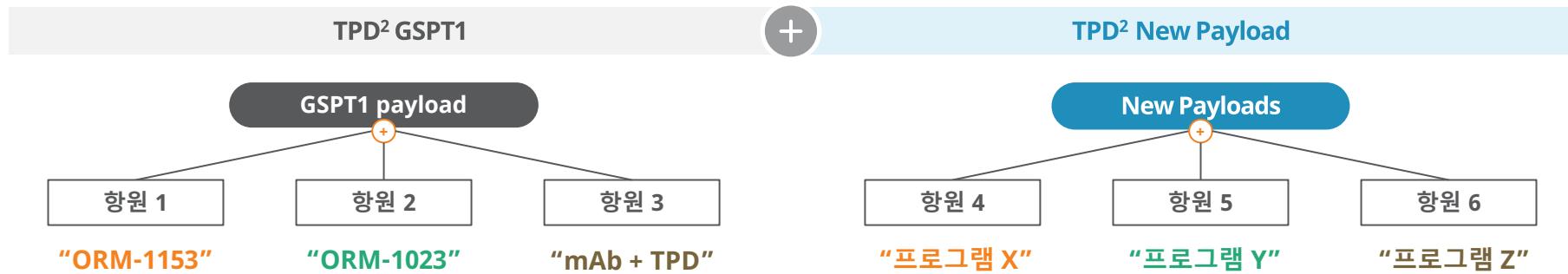
항체 타겟* (세포 표면)			
종양학	비종양학	종양학	비종양학
B7-H3	DLL3	BAFF-R	IL-6R
BCMA	EGFR	BCMA	IL-11R
CD19	HER2	CD19	IL-13R
CD20	HER3	IL-1R	TACI
CD38	Nectin-4	IL-3R	TNFR Family
CD56	PSMA	IL-4R	Integrin α4/β7
CD123	ROR1	IL-5R	
CLND18.2	TROP2		

CD33은 BMS 자산 매입 계약 조건에 따라 타깃 후보에서 제외

오름의 DAC 혁신 전략 : 2025년 이후

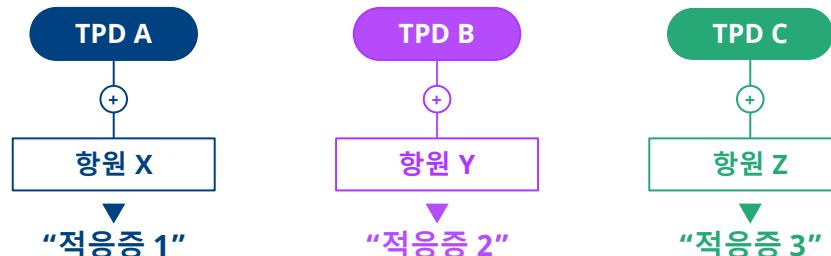
GSPT1 및 차세대 페이로드: 다양한 타깃에 대한 플랫폼 가치 확장

- 기존 페이로드로는 한계가 있던 낮은 활성 및 내성 문제를 해결하기 위한 접근



질환 맞춤형 페이로드: 질병 생물학에 기반한 페이로드-항원 조합

- 항체와 페이로드를 모두 질환 별 생물학적 특성에 맞춰 정밀하게 조정하는 초정밀 듀얼 타깃팅 접근으로 치료지수 극대화





Thank you

A world where no patients suffer from
diseases caused by undruggable targets

ir@orumrx.com