

# 틀젠

(199800 코넥스)

## 유전자 가위의 경쟁력, 확장성을 증명해 나가는 시점

"본 분석보고서는 거래소 코넥스기업 분석보고서 발간 지원사업(KONEX Research Project)에 선정되어 작성된 보고서입니다."

시가총액 (06/05)	2,617억원
자기자본 (2019)	268 억원
현재가 (20/06/05)	39,900 원

Not Rated

52주 최고가	90,900원
52주 최저가	22,100원
수익률 (절대)	
1개월	-8.0%
6개월	-21.5%
12개월	-47.1%
발행주식수	6,559천주
일평균거래량(3M)	9천주
외국인 지분율	0%
주당배당금('19)	0원

### KEY Word

- ◎ 아시아 유일의 CRISPR 유전자가위 원천기술 보유
- ◎ 유전자교정 종자 (콩, 감자) 및 CMT1A 치료제 개발 순항 중
- ◎ 유전자 가위 기술의 경쟁력, 확장성을 증명해 나가는 시점

### 투자포인트

#### 아시아 유일의 CRISPR 유전자가위 원천기술 보유

- 생명공학정책 연구센터는 2020년 CRISPR 유전자 치료 및 편집 파이프라인의 흥미로운 혁신, CRISPR 기술 시장은 22.4% 성장할 것으로 예상하고 있다. CRISPR 유전자 가위 기술은 틀젠의 핵심 경쟁력이다.
- CRISPR 원천 기술 보유 그룹 내 특히 분쟁에서 미국 특허청에 의해 진핵세포에 대한 기술이 더 진보한 발명이라 해석된다. 특허가 정식 등록 된 Broad보다 먼저 유효성을 미국에 가출원 했으며, 이를 기반으로 한국, 호주, 유럽 등에 특허를 등록했다. CRISPR 기술 보유 업체들 각각의 특허가 완전하지 않다는 점을 고려하면, 향후 시장 개화 시 경쟁자간의 상호 보완적 시장으로 성장해 나갈 것으로 전망한다.

#### 유전자교정 종자 및 CMT1A 치료제 개발 순항 중

- 유전자교정 종자는 GMO 대비 저렴한 개발비, 짧은 개발 시간, 자연환경에 미치는 영향이 없고, 전통육종으로는 불가능한 기능성 종자 개발이 가능하다는 점에서 중장기 성장 동력이 될 것으로 전망한다. 일반 콩 (20~40%)보다 올레익산 비율이 높은 (85%) 콩 개발 완료 후 중앙아시아에서 소규모 재배를 통해 검증 중이다. USDA 승인 및 해외 재배 검증이 완료될 경우 콩기름 및 부산물 상업화 준비로 이어질 것이다. GMO가 지배하고 있는 갈변 억제, 아크릴아마이드 감소, 솔라닌독소 억제 감자 시장 역시 연내 유전자 교정종자 확보에 성공할 경우 글로벌 냉동감자 기업들 향으로 라이선스 아웃 가능성이 열려있다.
- CMT (Charcot-Marie-Tooth)는 1A 치료제 개발 또한 유전자교정 치료 효과를 동물실험에서 입증 후, 연구 성과를 Nucleic Acid Research 논문에 게재하는 등 순조롭게 진행 중이다. 2020년 말 전임상 진입이 목표라는 점을 고려하면, 전임상 또는 임상 1상에서의 라이선스 아웃 기대감이 높아질 것으로 판단한다.

#### 유전자 가위 기술의 경쟁력, 확장성을 증명해 나가는 시점

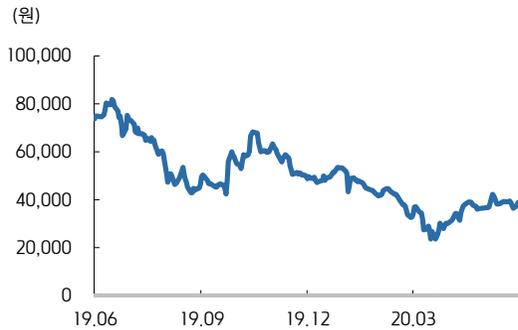
- 서울대학교와의 특허권 소유 관련 이슈는 19년 9월 자기주식 30,000주를 지급하며 해소되었지만, 최대주인 김진수 교수의 소송 등은 IPO 계획에 부정적으로 작용하고 있다. 다만 이는 유전자 가위 기술을 활용한 치료제, 유전자교정 종자 등 기술의 경쟁력, 확장성과는 무관하다고 판단한다. 종자사업의 가시화 여부가 사업구조의 안정성 제고를, 치료제가 Valuation 확장을 가능하게 할 것이다.

### 매출구성 (2019, 별도)

매출액 11억원	
• 사용료수입	40.1%
• 제품매출	51.2%
• 서비스매출	6.3%
• 연구용역 및 기타	2.4%

### 지분구성 (2019년 말 기준)

• 김진수 외 6인	21.89%
• 미래창조 LB선도기업 투자펀드 20호	12.5%



IFRS별도(억원)	2016	2017	2018	2019
매출액	15	33	12	11
영업이익	-27	-41	-83	-166
증감율(%)	적지	적지	적지	적지
순이익(지배)	-30	-43	-81	-163
영업이익률(%)	-180.0	-124.2	-691.7	-1509.1
ROE(%)	-22.8	-29.1	-32.2	-51.1
PER(배)	-506.2	-772.8	-792.6	-214.2
PBR(배)	95.5	259.3	174.0	130.5

### 유전자 가위 기술 비교

	ZFN	TALEN	CRISPR
DNA 인지 및 결합 도메인	Zinc Finger 단백질	TALE 단백질	Guide RNA
DNA 절단 도메인	FokI	FokI	Cas9
DNA 인지 범위	18-36bp (3bp/Zinc Finger 모듈)	30-40bp (1bp/TALE 모듈)	22bp (DNA-RNA base pair)
Multiplexing 용이성	낮음	낮음	높음
생체 외 (ex vivo) 용이성	비교적 쉬움	비교적 쉬움	비교적 쉬움
생체 내 (in vivo) 용이성	비교적 쉬움	어려움	비교적 쉬움
장점	표적 서열에 맞춰 블록식으로 제작 가능 단백질크기 (1kb)가 작음	높은 특이성 1bp 단위로 정교한 인식 비교적 쉬운 인지서열 선정	유연하고 용이한 인지서열의 선정 다중 유전자 표적 가능 대량생산 가능
단점	낮은 특이성 표적 서열 선정의 한계 단백질 설계 및 제조 복잡 고비용	메틸화C에는 적용 불가 단백질 설계 및 제조 복잡 단백질 크기 (3kb)가 커서 세포 내 전달 어려움 고비용	경우에 따라 Off-Target effect 발생 단백질 크기 (3kb)가 커서 세포 내 전달 어려움

자료: 식품의약품안전처, KHEMI 전문가 리포트, 희귀난치 질환 치료를 위한 유전자 교정 치료제 개발 동향 (2017.9), 키움증권

### 유전자 가위 기술의 종류와 CRISPR 기술의 특징

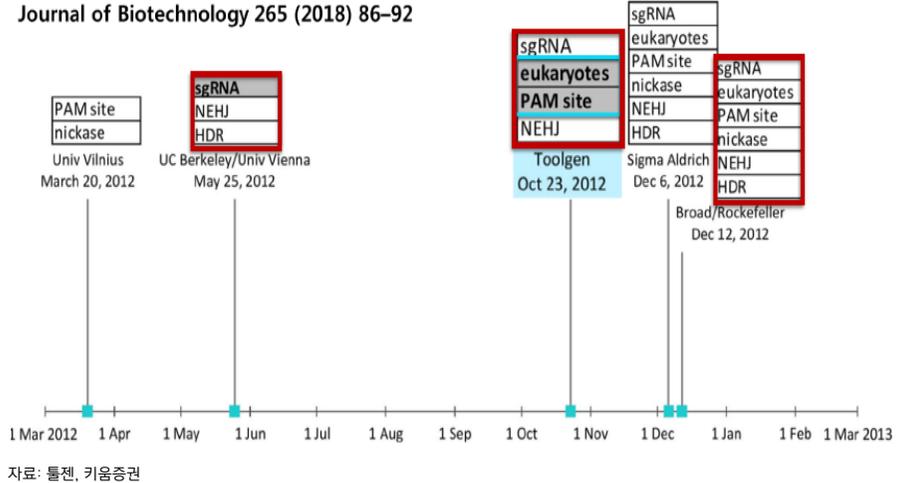
- 유전자 가위란 동식물세포의 유전자를 교정하는데 사용하는 기술로, 특정 DNA 부위를 자르기 위한 인공 효소로 유전자의 잘못된 부분을 제거해 문제를 해결하는 방식이다.
- 글로벌 유전자 편집시장은 2018년 36.2억 달러에서 2023년 71.2억 달러로 연평균 14% 성장이 예상되며, 툴젠의 핵심 기술인 CRISPR Cas9은 시장의 54% 수준을 차지하고 있다.
- 염기서열을 4~12개 수준까지만 인식하는 문제로 유사 염기서열 DNA의 다른 부분을 자를 가능성이 높아 실용화되기 어려웠던 유전자 가위 1세대 ZFN, 2세대 TALEN 등과 달리 CRISPR 기술은 21개의 염기서열을 인식해 유전자를 잘못 자를 가능성이 낮다는 장점이 있다.
- 또한 ZFN과 TALEN은 표적 DNA 인식 역할을 단백질이 수행하며, 표적에 따라 대응 단백질을 만들어야 하는 구조이다. 하지만 단백질 설계는 쉽지 않고, 설계 및 제조에 비용과 시간이 많이 투입되고, 단백질 크기가 커 세포 내 도입이 어렵다는 등의 문제가 있는 것과 달리,
- CRISPR는 표적 DNA의 인식을 Guide RNA가 수행한다는 점에서 CRISPR는 별도의 단백질 설계가 필요 없다. 시간, 비용, 편의성, 효율성 측면에서 유용하다고 평가 받는다.
- 또한 CRISPR는 표적 대상인 유전자에 결합되는 Guide RNA와 DNA를 절단하는 절단효소인 Cas9으로 구성 (CRISPR-Cas9)되는데, DNA가 절단되면, 절단 부위가 수선되는 과정에서 표적 DNA의 염기배열이 일부 삽입되거나 결손이 발생해 표적 유전자의 기능을 제거할 수 있으며, donor DNA를 같이 도입하여 상동재조합에 의해 원하는 유전자 서열을 유전체에 삽입하는 것도 가능해 연구개발의 도구나 식물, 동물 개량, 난치성 질환 치료 등 잠재력이 높은 기술이다.

### 유전자가위 기업 보유기술 및 특징

	보유기술	기술획득경로	사업영역	설립	국가
Sangamo	ZFN	M&A, 라이선스인, 자체개발	치료용	1995	미국
Cellectis	TALEN	라이선스인	연구/산업/치료	1999	유럽/미국
<b>Toolgen</b>	<b>ZFN/TALEN/CRISPR</b>	<b>자체/공동 개발</b>	<b>연구/산업/치료</b>	<b>1999</b>	<b>한국</b>
Editas	CRISPR	라이선스인	치료용	2013	미국
CRISPR	CRISPR	라이선스인	치료용	2014	유럽/미국
Intellia	CRISPR	라이선스인	치료용	2014	미국

자료: 툴젠, 한국과학기술원, 키움증권

### CRISPR 원천기술 보유 업체들의 특허 등록 시점 및 특허의 성격



### CRISPR 원천기술 특허 경쟁 상황

- 전세계적으로 유전자 가위 기술을 통해 치료제를 개발하고 있는 업체는 Sangamo, Cellectis, Editas, CRISPR, Intellia, 툴젠 등이다. 유전자 가위 기술 보유업체는 UC버클리, Broad, 툴젠 뿐이며, 툴젠은 라이선스인, M&A 등 외부 기술 도입없이 자체 기술을 보유하고 있는, CRISPR 유전자 가위 기술을 보유하고 있는 유일한 업체이다.
- CRISPR 유전자 가위 기술의 강점과 향후 높은 성장 잠재력에 대한 헤게모니 쟁취를 위해 UC버클리, Broad 등 CRISPR 원천 기술 보유 5개 그룹의 특허 분쟁이 활발히 진행 중이다.
- Broad의 경우 출원은 가장 늦게 했으나 미국 특허청에 패스트트랙으로 진행해 등록은 가장 빨랐고, 이후 UC 버클리가 등록하는 과정에서 권리침해로 Broad에 소송을 진행했으나, 진핵세포 (다세포)에 대한 효과에서 앞서있는 Broad가 승소했다. 하지만 이후 UC버클리는 진핵세포에 CRISPR를 적용한 발명에 대해 계속 출원하고, Broad의 등록 특허에 새로운 저촉절차를 신청하고 있어 분쟁은 계속 이어지고 있는 상황이다.
- 툴젠은 Broad보다 진핵세포에 대한 적용 기술을 빠른 시기에 미국에 가출원 했고, 이를 기반으로 한국, 호주, 유럽에서 특허를 등록 받았다는 점에서, 아직 심사 중이지만 CRISPR 기술에 대해 Broad 보다 유리한 위치를 차지할 가능성도 있다고 판단된다.
- 다만 분쟁은 전세계적으로 진행되고 있고, 각 국가에 대해 개별 등록 및 출원이 필요하다는 점과 각 국에 등록된 특허의 범위가 모두 상이하다는 점을 고려하면, 장기적으로는 단일 업체의 특허 독식구조가 아닌 상호 보완적인 시장으로의 변화가 전망된다.

### 유전자 치료 유형: In vivo

- In vivo 유전자 치료는 유전자가위 등의 유전자 교정 구성요소를 몸 속으로 직접 전달해 치료를 유도하는 방식으로 주로 바이러스 전달체를 활용한다.
- In vivo 방식은 Ex vivo (체외) 방식으로 조작이 어려운 장기, 세포를 목표로 할 수 있어 적용 가능한 질병의 범위가 넓고, 인체 내 유전자를 직접 변형해 영구적 치료가 가능하다.
- 다만 바이러스의 생체 내 면역반응 문제와 바이러스가 원하는 결과를 이끌어 낼 수 있는 충분한 양의 유전자 및 유전자 가위를 전달 할 수 있어야 하는 문제가 있다.
- 그에 따라 최근에는 나노입자를 활용한 전달 기술이 개발되고 있다.
- 틀젠의 주요 파이프라인은 주로 In vivo 유형이며, 그 중에서도 CMT (Charcot-Marie-Tooth) 1A형이 핵심 대상이 될 전망이다.

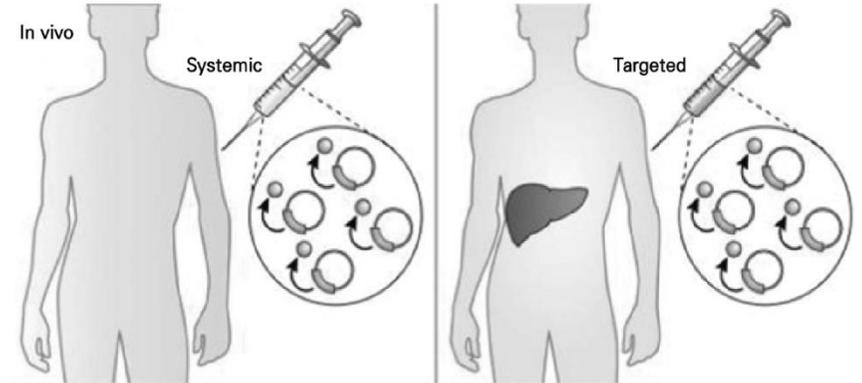
자료: 틀젠, 키움증권

### 틀젠의 핵심 파이프라인 CMT1A

- CMT (Charcot-Marie-Tooth)는 손과 발 근육 등이 쪼그라드는 난치성 신경질환
- 현재까지 규명된 CMT 원인 유전자는 90여종이며, 전체 환자의 50%는 PMP22 유전자의 중복 돌연변이로 발현되는 CMT1A형 환자이다. 환자는 국내 약 1만여명, 전세계 약 140만여명의 환자가 있는 것으로 알려져 있다.
- 틀젠은 삼성병원 교수 연구진과의 공동 연구를 통해 CMT1A 질환에 대한 유전자교정 치료 효과를 동물 실험에서 입증했다고 밝혔고, 연구성과를 Nucleic Acid Research 논문에 게재했다.
- 4월 전임상개발센터를 설립하는 등 2020년 말 전임상 진입을 목표로 진행 중이라는 점을 고려하면 전임상 및 임상 1단계에서의 라이선스 아웃 기대감은 유효하다고 판단한다.

자료: 틀젠, 키움증권

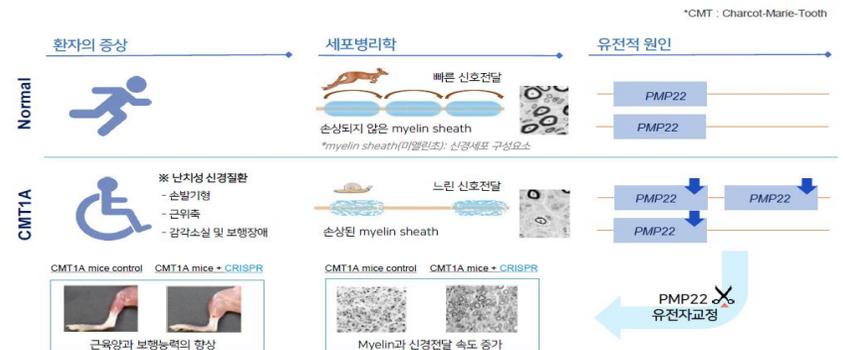
### In vivo 유전자 치료 모식도



자료: 틀젠, 한국과학기술연구원, 키움증권

### 틀젠의 핵심 파이프라인 In vivo Program (CMT1A)

- First in Class - CMT는 가장 흔한 유전병(1:2500) / 140만명의 CMT1A환자
- CMT1A 연구성과 'Nucleic Acid Research' 논문 게재 (2019.11)



자료: 틀젠, 키움증권

### 유전자교정이 성공적으로 적용된 작물의 예

	사용기법	유전자교정 형태	확인 조직
벼	TALEN, CRISPR	유전자 녹아웃, 도입	원형질체, 캘러스, 식물체
보리	TALEN	유전자 녹아웃	부분식물체
밀	TALEN, CRISPR	유전자 녹아웃	원형질체, 식물체
옥수수	ZNF, TALEN, CRISPR	유전자 녹아웃, 도입	원형질체, 원영체, 식물체
수수	CRISPR	특정되지 않음	미성숙배아
콩	ZFN, TALEN	유전자 녹아웃	식물체
토마토	TALEN	유전자 녹아웃	식물체
오렌지	CRISPR	유전자 녹아웃	잎

자료: 툐젠, 한국과학한림기술원, 키움증권

### 유전자 교정기술의 산물과 GMO의 대표적 차이

	GMO	유전자교정
최종 산물 중 도입된 외래 유전자 유무	존재	없음
외래 유전자 발현 산물 관련, 안전성 평가점	안전성 평가 필요	안전성 평가 사항 없음
숙주로의 유전자 도입과 관련된 비의도적 영향에 대한 쟁점	영향 평가 필요	영향 우려 매우 낮음
기존 생물체 대비 친숙성 및 인류의 노출 경험	노출 경험 없음	야생에 이미 존재
관행육종 대비 유사성	사실상 불가능	유사. 개발 효율성 증대

자료: 툐젠, 한국과학한림기술원, 키움증권

### 농작물에 대한 CRISPR Cas9 기술 적용

- 유전자교정 기술은 동, 식물 유전자원을 개발하기 위한 분자 육종 기술로도 활용되고 있다.
- 중장기적 경제성장, 인구증가를 식량자원이 따라가지 못할 것으로 전망되면서, 새로운 육종 기술 개발에 대한 연구가 활발히 진행되었고, GMO (유전자 변형 생명체, Genetically Modified Organism)가 대안으로 대두되었지만, 변형생명체의 안정성 검증에 대한 의구심 등으로 소비자들의 거부감 높아 상품화에 대한 어려움이 있는 상황이다.
- 유전자교정 기술을 이용하면, 다양한 세포 및 동, 식물에서 유전자 기능의 추가, 제거, 조절 등이 가능하다. 특히 유전자가위를 이용한 유전자교정은 기존 기술 대비 높은 정교함과 최종 산물이 전통 육종 방식을 통한 개체와 유사하거나, 야생에서 발생 가능한 돌연변이 수준의 변화라는 점에서 GMO 대비 선호도가 높을 수 있다고 판단되며, 더 효율적인 생산이 가능하다는 점에서 향후 미래 핵심기술로 자리잡을 전망이다.
- 툐젠은 일반 콩 (20~40%), 올리브 (70%)보다 더 높은 올레익산 (Oleic Acid) 비율 (85%)을 가진 콩 개발 완료 후, 중앙아시아에서 소규모 재배를 통해 검증을 진행 중이다. 20년 4월 USDA에 승인을 신청한 상태이며, 승인 및 해외재배 검증이 완료될 경우 콩기름 및 부산물 상업화 준비로 이어질 것이다.
- 또한 GMO가 지배하고 있는 갈변 억제, 아크릴아마이드 감소, 솔라닌독소 억제 감자 시장 역시 연내 유전자 교정 종자 확보에 성공할 경우 글로벌 냉동감자 기업들 향으로 라이선스 아웃 가능성이 열려있다. 성공 여부는 농작물 시장에서의 유전자 가위기술의 확장성에 대한 눈높이를 바꿀 것으로 판단한다.

### 유전자 교정 종자 1. HO (High Oleic Acid) 콩 - 개발완료

## Genome Edited soybean

HO콩 - 2022년 Phase III 진입 목표

- **HO 올레익산 콩(Non-GMO) 2018년 개발 완료**
- Non-GMO 에 대해 **美 농무부(USDA) 승인 허가 신청(2020.04)**
- 현재 중앙아시아에서 해외 재배 검증 중
- 추후 임대면적을 확장하여 HO-콩기름 및 부산물에 대한 상업화 계획

\* "Am I Regulated?" 제도란?

: 유전자가위 기술 등의 신육종기술로 개발된 작물에 대해 GMO 여부를 확인할 수 있도록 마련된 절차이며, GMO에 해당되지 않는다고 승인된 작물에 대해 별도의 규제 없이 일반 작물과 동일하게 시장에 출시할 수 있음.



\* HO: High Oleic

### 유전자 교정 종자 2. 감자 - 개발 중

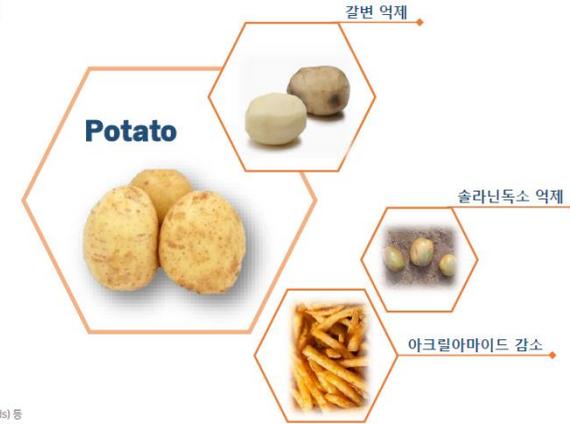
## Genome Editing in potato

Phase I ~ II 단계에서 Licensing deal 목표

- 2020년 Phase II 진입 목표
- 글로벌 감자 시장 1,000억 달러 (한화 약 120조원)
- 냉동 감자시장 전체 감자시장의 약 40%
- 글로벌 감자 기업들에게 Licensing deal 목표
- 종자 개발 비용 최소화하며 로열티를 통해 지속적인 매출 창출 목표

\* 글로벌 냉동감자 기업 - (냉동감자 매출 조 단위)

: 콘아그라푸드(ConAgra Foods), 심플로트(Simplott), 맥케인푸드(McCain Foods) 등



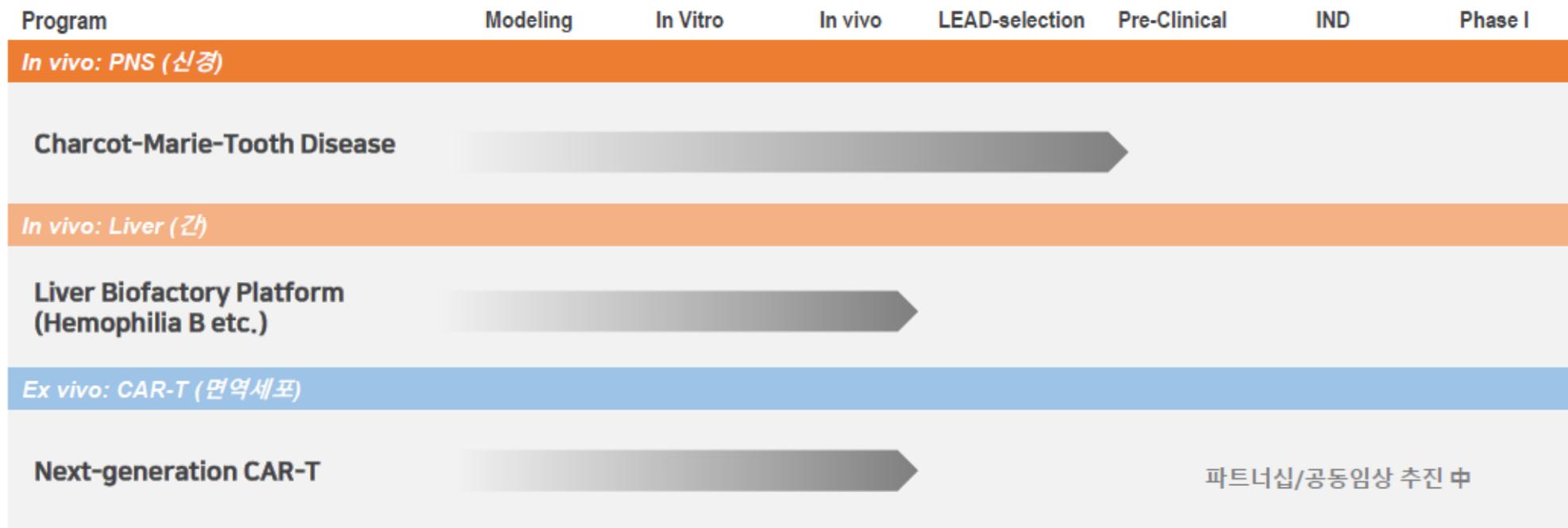
### 고부가가치 유전자교정 종자 개발 로드맵

Program	Target Discovery	Phase I	Phase II	Phase III	Commercialization
<b>Seed_ Main Program</b>					
고함량 올레익산 콩(HO)*	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
기능성 제고 감자*	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
기능성 양파	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
항산화강화 토마토	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
제초제저항성 콩*	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
제초제저항성 옥수수*	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
단백질구성 변이 콩**	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
가뭄내성 고추	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar
기능성 무	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar	Progress bar

\* GMO 대체

\*\* 고함량단백질 함유 콩고기 원료

### 틀젠의 치료제 파이프라인



자료: 틀젠, 키움증권

### Compliance Notice

- 당사는 6월 5일 현재 '틀젠(199800)' 발행주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료는 한국거래소 코넥스기업 분석보고서 발간 지원사업에 선정된 종목으로 한국거래소 사전 검수를 의무화 하고 있음에 사전 제공한 사실이 있습니다.
- 동 자료의 금융투자분석사는 자료 작성일 현재 동 자료상에 언급된 기업들의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료에 게시된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.

### 고지사항

- 본 조사분석자료는 당사의 리서치센터가 신뢰할 수 있는 자료 및 정보로부터 얻은 것이나, 당사가 그 정확성이나 완전성을 보장할 수 없고, 통지 없이 의 견이 변경될 수 있습니다.
- 본 조사분석자료는 유가증권 투자를 위한 정보제공을 목적으로 당사 고객에게 배포되는 참고자료로서, 유가증권의 종류, 종목, 매매의 구분과 방법 등에 관한 의사결정은 전적으로 투자자 자신의 판단과 책임하에 이루어져야 하며, 당사는 본 자료의 내용에 의거하여 행해진 일체의 투자행위 결과에 대하여 어떠한 책임도 지지 않으며 법적 분쟁에서 증거로 사용 될 수 없습니다.
- 본 조사 분석자료를 무단으로 인용, 복제, 전시, 배포, 전송, 편집, 번역, 출판하는 등의 방법으로 저작권을 침해하는 경우에는 관련법에 의하여 민·형사상 책임을 지게 됩니다.