



ORYZON

A GLOBAL LEADER IN EPIGENETICS

INVESTOR PRESENTATION

MADX: ORY

NOVEMBER 2016

AVISO LEGAL

EXONERACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Este documento ha sido elaborado por Oryzon Genomics, S.A. exclusivamente para su uso durante la presentación. Oryzon Genomics, S.A. no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento si este es utilizado con una finalidad distinta a la expresada anteriormente. La información y cualesquiera de las opiniones y afirmaciones contenidas en este documento no han sido verificadas por terceros independientes y, por lo tanto, ni implícita ni explícitamente se otorga garantía alguna sobre la imparcialidad, precisión, plenitud o corrección de la información o de las opiniones y afirmaciones que en él se expresan. Oryzon Genomics, S.A. no asume responsabilidad de ningún tipo, con independencia de que concurra o no negligencia o cualquier otra circunstancia, respecto de los daños o pérdidas que puedan derivarse de cualquier uso de este documento o de sus contenidos. Ni este documento ni ninguna parte del mismo constituyen un documento de naturaleza contractual, ni podrán ser utilizados para integrar o interpretar ningún contrato o cualquier otro tipo de compromiso. La información contenida en este documento sobre el precio al cual han sido comprados o vendidos los valores emitidos por Oryzon Genomics, S.A., o sobre el rendimiento de dichos valores, no puede tomarse como base para interpretar el comportamiento futuro de los valores emitidos por Oryzon Genomics, S.A.

INFORMACIÓN IMPORTANTE

Este documento no constituye una oferta o invitación para adquirir o suscribir acciones, de acuerdo con lo previsto en la Ley 24/1988, de 28 de julio, del Mercado de Valores, en el Real Decreto-Ley 5/2005, de 11 de marzo, y/o en el Real Decreto 1310/2005, de 4 de noviembre, y su normativa de desarrollo. Además, este documento no constituye una oferta de compra, de venta o de canje ni una solicitud de una oferta de compra, de venta o de canje de títulos valores, ni una solicitud de voto alguno o aprobación en ninguna otra jurisdicción. Las acciones de Oryzon Genomics, S.A. no pueden ser ofrecidas o vendidas en los Estados Unidos de América, salvo si dicha oferta o venta se efectúa a través de una declaración de notificación efectiva de las previstas en el *Securities Act* de 1933 o al amparo de una exención válida del deber de notificación.

AFIRMACIONES O DECLARACIONES CON PROYECCIONES DE FUTURO

Esta comunicación contiene información y afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro sobre Oryzon Genomics, S.A. Tales declaraciones incluyen proyecciones y estimaciones financieras con sus presunciones subyacentes, declaraciones relativas a planes, objetivos, y expectativas en relación con operaciones futuras, inversiones, sinergias, productos y servicios, y declaraciones sobre resultados futuros. Las declaraciones con proyecciones de futuro no constituyen hechos históricos y se identifican generalmente por el uso de términos como “espera,” “anticipa,” “cree,” “pretende,” “estima” y expresiones similares. En este sentido, si bien Oryzon Genomics, S.A. considera que las expectativas recogidas en tales afirmaciones son razonables, se advierte a los inversores y titulares de las acciones de Oryzon Genomics, S.A. de que la información y las afirmaciones con proyecciones de futuro están sometidas a riesgos e incertidumbres, muchos de los cuales son difíciles de prever y están, de manera general, fuera del control de Oryzon Genomics, S.A., riesgos que podrían provocar que los resultados y desarrollos reales difieran significativamente de aquellos expresados, implícitos o proyectados en la información y afirmaciones con proyecciones de futuro. Entre tales riesgos e incertidumbres están aquellos identificados en los documentos enviados por Oryzon Genomics, S.A. a la Comisión Nacional del Mercado de Valores y que son accesibles al público. Las afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro se refieren exclusivamente a la fecha en la que se manifestaron, no constituyen garantía alguna de resultados futuros y no han sido revisadas por los auditores de Oryzon Genomics, S.A. Se recomienda no tomar decisiones sobre la base de afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro. La totalidad de las declaraciones o afirmaciones de futuro reflejadas a continuación emitidas por Oryzon Genomics, S.A. o cualquiera de sus consejeros, directivos, empleados o representantes quedan sujetas, expresamente, a las advertencias realizadas. Las afirmaciones o declaraciones con proyecciones de futuro incluidas en este documento están basadas en la información disponible a la fecha de esta comunicación. Salvo en la medida en que lo requiera la ley aplicable, Oryzon Genomics, S.A. no asume obligación alguna -aun cuando se publiquen nuevos datos o se produzcan nuevos hechos- de actualizar públicamente sus afirmaciones o revisar la información con proyecciones de futuro.

IMAGEN RESUMIDA DE LA COMPAÑÍA

- ✓ **ORYZON MADX: ORY.** Una empresa que cotiza en la Bolsa de Madrid
- ✓ Una compañía biofarmacéutica **en fase clínica** centrada en el desarrollo de terapias innovadoras en el campo de la epigenética
- ✓ Una **plataforma epigenética** competitiva con un primer programa que valida científicamente y clínicamente la plataforma
 - ✓ Dos programas terapéuticos en desarrollo clínico con múltiples oportunidades de indicación
 - ✓ Activos adicionales en desarrollo preclínico
- ✓ **Alianza estratégica global con Roche** por valor de más de USD 500 millones
- ✓ Cartera de patentes muy fuerte, con tecnología desarrollada internamente (+ 20 familias de patentes)
- ✓ Se han levantado € 32 millones en los últimos 12 meses. Pulmón Financiero hasta 2H2018



Los genes en nuestros cromosomas se activan o silencian activando o desactivando pequeñas marcas químicas en la cromatina: como abrir o cerrar líneas en una vieja centralita telefónica





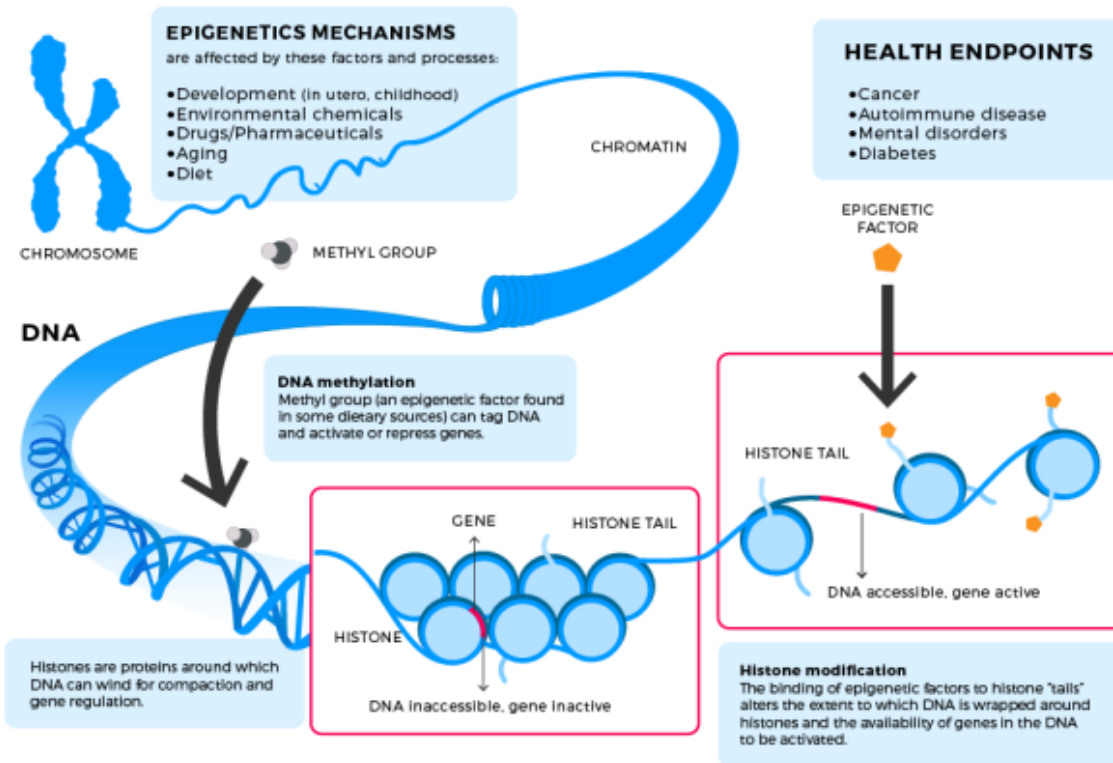
Las operadoras de esta centralita genómica son proteínas que modifican la cromatina

Pero una mala conexión
puede desregular genes y
causar enfermedades,
incluyendo el Alzheimer



LA EPIGENÉTICA: el papel crítico del Código de las histonas

- ✓ La Epigenética - es el estudio de los cambios heredables en la función génica que se producen sin un cambio en la secuencia de ADN
- ✓ Estos cambios se producen principalmente debido a variaciones en la estructura de la cromatina que silencian o activan regiones enteras del cromosoma y todos los genes que residen en esta región
- ✓ Estas variaciones son causadas por modificaciones post-traduccionales de las histonas, las proteínas que sirven como andamiaje para el ADN en la cromatina pero que también regulan su conformación.
- ✓ La Metilación y desmetilación de lisinas de las histonas es una de las modificaciones epigenéticas clave



PIPELINE AMPLIO: 2 PROGRAMAS YA EN CLÍNICA CON INDICACIONES MÚLTIPLES

- ✓ Una empresa centrada en la diana farmacéutica LSD1
- ✓ LSD1 es una enzima que desmetila histonas: específicamente H3K4 y H3K9 mono y demetiladas

INDICATION	TARGET	MOLECULE	DISCOVERY	H2L	LEAD OPTIMIZATION	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE IIA	PHASE IIB	PHASE III	PARTNER
CANCER Leukemia Solid Tumors	LSD1	ORY-1001 (*)									
CNS DEMENTIAS Alzheimer's Disease Parkinson's Disease Other Dementias	LSD1-MAOB	ORY-2001									
CNS INFLAMM. Multiple Sclerosis Other Autoimmune	LSD1-MAOB	ORY-2001									
CNS ORPHAN Huntington's Disease Other Orphan Diseases	LSD1-MAOB	ORY-2001									
OTHER INDICATIONS	LSD1	ORY-3001									
CANCER	Other KDMs										
CANCER	Other Epigenetic Targets										

(*) Phase I / IIA in Acute Leukemia has been done in the same trial

ORY-1001: UN PROGRAMA ONCOLOGICO

- ✓ LSD1 es una diana prometedora en ciertos tipos de cáncer
- ✓ LSD1 es un efector clave del bloqueo de diferenciación en la leucemia MLL y otras
- ✓ Las células madre leucémicas MLL son adictas a la actividad de LSD1
- ✓ ORY-1001 un inhibidor de LSD1 altamente potente y selectivo con el estatus de medicamento huérfano concedido por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)
- ✓ Acabando la fase I / IIA
 - ✓ Completada la Parte 1 del estudio (fase I) en leucemia aguda
 - ✓ Brazo de extensión (fase IIA) completado
- ✓ Posibilidad de aplicabilidad adicional en tumores sólidos



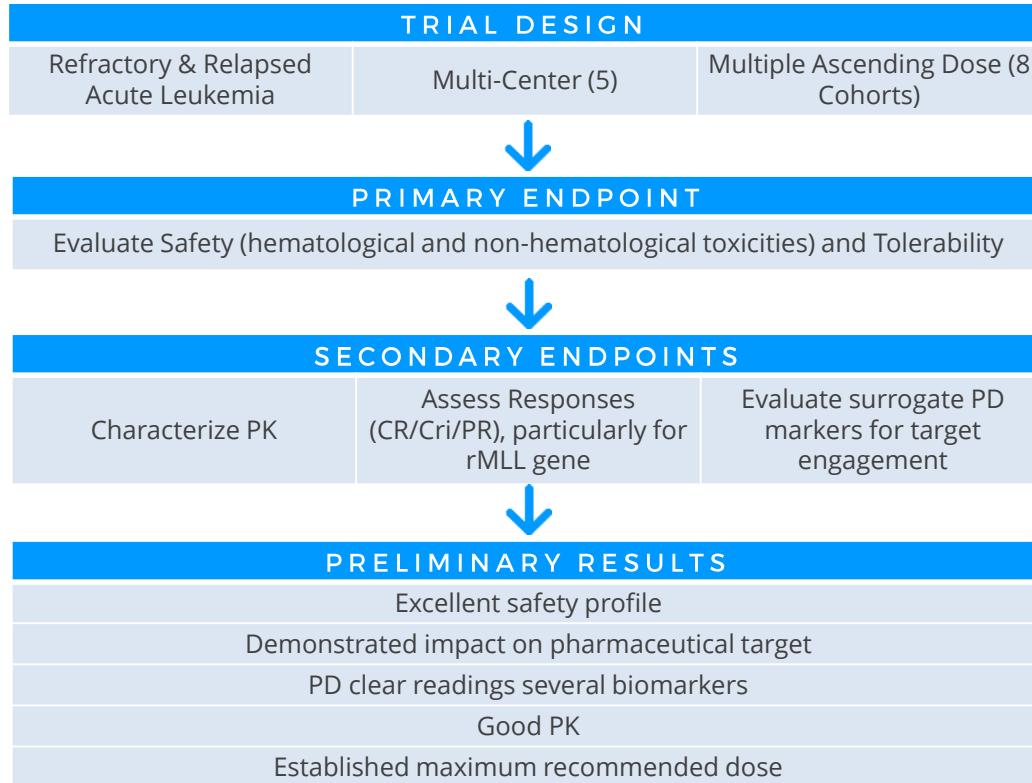
+\$2 billion potencial de mercado



FASE I-IIA : ORY-1001 EN LEUCEMIA AGUDA

ORY-1001

Licenciado a ROCHE en 2014



- ✓ \$ 23 millones recibidos en 2014-15
- ✓ + US \$ 500 millones posibles en los próximos hitos
- ✓ Regalías crecientes sobre ventas, hasta dos dígitos
- ✓ El Desarrollo Clínico y todas las inversiones relacionadas más allá de este estudio clínico de fase I / IIA es responsabilidad de ROCHE

Después de la determinación de la MRD, se ha realizado un brazo de expansión (Fase II-A) con 14 pacientes con tipos específicos de leucemia aguda (MLLs y M6) para evaluar signos preliminares de eficacia

FASE I-IIA : ORY-1001 EN LEUCEMIA AGUDA

ORY-1001 Datos Preliminares ASH 2016

58th ASH® Annual Meeting and Exposition

San Diego Convention Center • San Diego, California

MEETING: DECEMBER 3-6, 2016
EXPOSITION: DECEMBER 3-5, 2016

- ✓ Detectada inducción de la diferenciación por biomarcadores
- ✓ Alto % de los pacientes presentan de diferentes grados de diferenciación en las células tumorales
- ✓ 36% de respuestas clínicas objetivas en médula ósea (BM) (5/14)
- ✓ 2 casos de enfermedad medular estable y 3 respuestas parciales medulares
- ✓ 23% de respuestas parciales medulares (3/14)
- ✓ Dos remisiones medulares parciales de los pacientes de 4 M6 (50%)
- ✓ PD biomarcadores identificados que permiten monitorear la respuesta al tratamiento ORY-1001, en particular en pacientes M4 / M5 AML.
- ✓ Ver resumen en el sitio web oficial o ASH 2016 Conferencia <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper93141.html>.

**Para obtener detalles completos, siga por
WEBCAST el EVENTO para Analistas e Inversores
5 de diciembre a las 12.30 pm US PT @
Quarter San Diego Marriott Gaslamp**

4060 Safety, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD) and Preliminary Activity in Acute Leukemia of Ory-1001, a First-in-Class Inhibitor of Lysine-Specific Histone Demethylase 1A (LSD1/KDM1A): Initial Results from a First-in-Human Phase I Study

Acute Myeloid Leukemia: Novel Therapy, excluding Transplantation
Program: Oral and Poster Abstracts
Session: 616. Acute Myeloid Leukemia: Novel Therapy, excluding Transplantation: Poster III

Monday, December 5, 2016, 6:00 PM-8:00 PM
Hall GH (San Diego Convention Center)

Tim Somervaille, MD PhD¹, Olga Salameo, MD², Pau Montesinos, MD, PhD³, Christophe Willekens, MD⁴, Jose Antonio Perez Simon, MD⁵, Arnaud Pigneux, MD⁶, Christian Recher, MD, PhD⁷, Rakesh Popat⁸, Cesar Molinero, MD, PhD⁹, Christina Mascaro, PhD⁹, Tamara Maes, PhD¹⁰ and Francesc Bosch, MD, PhD¹¹

¹The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom

²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

³Hematology, Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, Valencia, Spain

⁴Clinical Hematology, Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France

⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, Spain

⁶Hôpitaux du Haut Lévéque CHU Bordeaux, Pessac, France

⁷Service d'Hématologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole - CHU de Toulouse, Toulouse, France

⁸Haematology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

⁹Oryzon Genomics, Barcelona, Spain

¹⁰Oryzon Genomics, Cornellà De Llobregat, ESP

¹¹Department of Hematology, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

In preclinical studies, LSD1 inhibitors derived from tranylcypromine were active in acute myeloid leukemia models, particularly in the *MLL*-translocated subtype. We now report the safety, PK and PD properties of ORY-1001 (a potent and selective inhibitor of LSD1) in a multicenter phase I study (EUDRACT n° 2013-002447-29).

The primary objective was to assess safety and tolerability in relapsed or refractory acute leukemia (RR-AL). Secondary objectives were to a) characterize PK, b) to monitor a panel of surrogate PD markers for target engagement and c) assess clinical response. Patients ≥ 16 yr with RR-AL, ECOG PS ≤ 2 and life expectancy > 8 wk were eligible. ORY-1001 was administered orally once daily in a 28 day cycle (5d ON/2d OFF x4wk). Plasma ORY-1001 levels were analyzed by HPLC-MS/MS. Blood leukocyte expression of candidate differentiation PD biomarkers was determined by qRT-PCR.

Twenty-seven subjects (mean age 66.5, range 40-81; gender 19 M/8F) were recruited into the dose escalation phase (26 - RR-AML; 1 - RR-ALL). Mean time since initial diagnosis was 12.6 months and since last treatment was 2.1 months. Twenty patients completed cycle 1, 9 started cycle 2 with 3 completions and 3 started and completed cycle 3. The most frequent ADR was thrombocytopenia (7 events, 5 subjects). Twenty-two subjects experienced 32 SAEs of which two (Cohort 8 - 220 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) were considered possibly related to ORY-1001: grade 5 lobar pneumonia and grade 3 febrile neutropenia (in combination with grade 2 fatigue and grade 2 erythema multiforme). These were considered dose limiting toxicities. Consequently the recommended dose for the extension phase was established at 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. At the end of the dose escalation phase, 358 treatment emergent AEs were reported. The most frequent were asthenia (16 events, 12 subjects), febrile neutropenia (15 events, 13 subjects), constipation (12 events, 9 subjects) and peripheral oedema (11 events, 8 subjects).

ORY-1001 plasma concentration increased with dose across cohorts. At 140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ (recommended dose) on d1 mean $\pm$ SD Cmax was 13.1 $\pm$ 7.2 and mean $\pm$ SD AUC (0-24h) was 181.7 $\pm$ 61.3pg.hr/mL. On d5 mean $\pm$ SD Cmax was 42.2 $\pm$ 27 and mean $\pm$ SD AUC (0-24h) 723.3 $\pm$ 341.5pg.hr/mL.

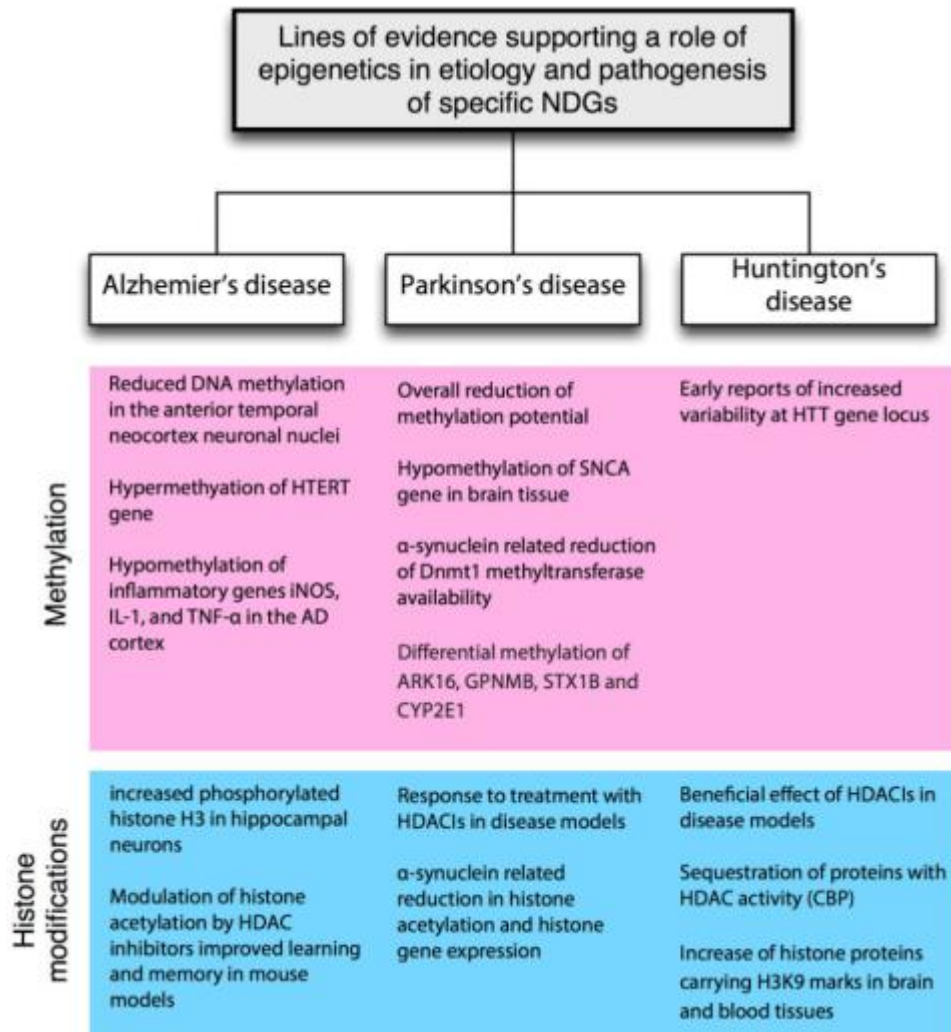
PD biomarker response varied due to differences in disease genetics and circulating blast percentages. Nevertheless select biomarkers demonstrated time and dose dependent response profiles in individual patients. For example, *P16* (peptidase inhibitor 16; or CRISP-9) levels were induced in cohort 7 (140 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$). Maximum *P16* induction was seen at 18hr on d1, pre-dose levels remained high on d5 and were sustained through the OFF period until pre-dose on d8.

An extension cohort of 14 patients (mean age 57; range 30-78, gender 8M/6F) with specific RR-AML subtypes predicted to be more sensitive based upon preclinical studies, was also enrolled (AML *MLL*-translocated n=10; acute erythroleukemia/M6 n=4). At data cut-off (31 July 2016), 131 AEs and 27 SAEs have been reported. Eight SAEs were considered related to treatment, including a differentiation syndrome in two patients. PK and PD analyses are ongoing. For response assessment, 14 patients were evaluable. Objective responses were seen in 5/14 patients (36%): two patients with t(9;11) exhibited stable disease and three a partial response (one MLL after 3 cycles, and two M6). Importantly, there was evidence of morphologic blast differentiation in blood and/or BM in 9/14 patients (5 MLL and 4 M6).

In summary, ORY-1001 at the recommended dose is well tolerated and promotes blast cell differentiation in 64% of patients. This, together with the partial responses observed, suggest that LSD1 inhibition may be a possible therapy for some AML patients.

Disclosures: Somervaille: Novartis: Consultancy, Honoraria; Imago Biosciences: Consultancy. Pigneux: Agios: Consultancy, Honoraria; Sunesis: Consultancy, Honoraria. Recher: Celgene, Sunesis, Amgen, Novartis: Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees; Celgene, Sunesis, Amgen, Novartis, Chugai: Research Funding. Molinero: Oryzon Genomics: Employment, Equity Ownership. Mascaro: Oryzon Genomics: Employment. Maes: Oryzon Genomics: Employment, Equity Ownership.

EPIGENÉTICA: papel en los trastornos neurodegenerativos



Luca Lovrečić, et al., 2013 *The Role of Epigenetics in Neurodegenerative Diseases*



ENVIRONMENT

GENES

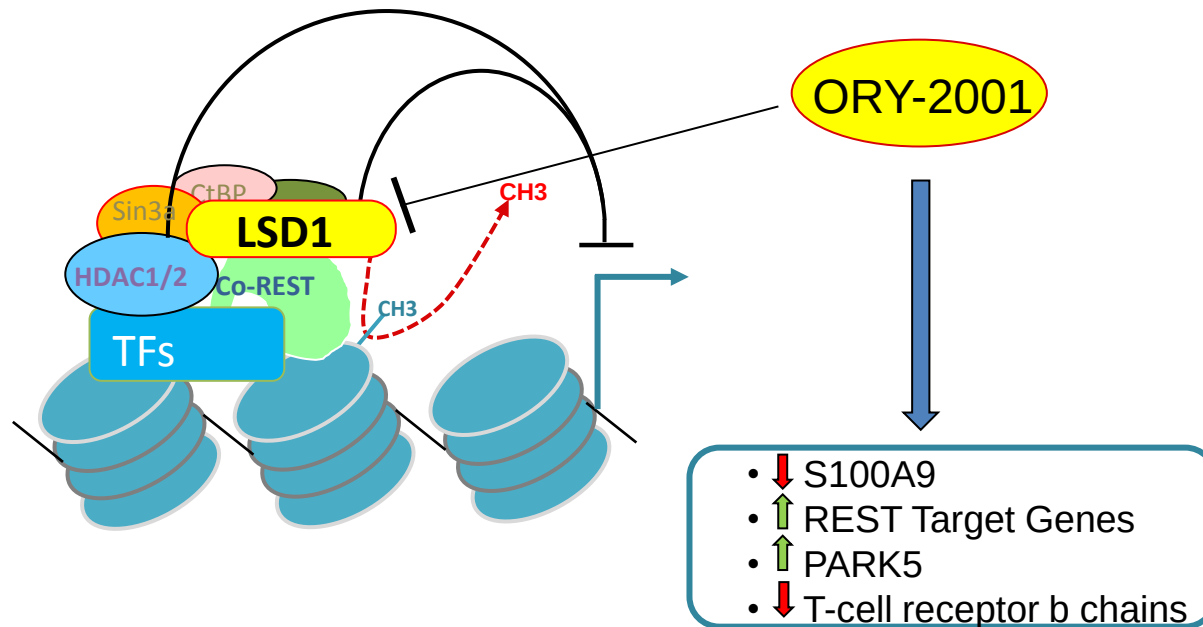
EXPERIENCE



- Gemelas idénticas (monocigóticas)
- Mismo ADN con mutación de riesgo GBA
- Disconcordantes para los síntomas del Parkinson
- 20 años de diferencia en el inicio
- iPSCs derivados de los pacientes: diferencias en los niveles de MAO-B

LSD1 en el SNC

- ✓ LSD1 es un componente clave de diferentes complejos transcripcionales del sistema nervioso central (SNC) e interactúa con diferentes factores de transcripción y con mucha frecuencia HDAC1 y HDAC2
- ✓ LSD1 participa principalmente en el control de los programas de desarrollo neuronal en el SNC
- ✓ LSD1 se sabe que es un regulador importante en el mantenimiento de la pluripotencia y en la especificación neuronal durante el desarrollo
- ✓ La supresión de la LSD1 mejora significativamente la eliminación de proteínas mal plegadas que juegan un papel crítico en la neurodegeneración en ELA, como SOD1, TDP-43, FUS, en Huntington y Ataxias con diferentes proteínas que contienen colas aberrantes de poliglutaminas



✓ **Propiedades farmacológicas**

- ✓ Inhibidor dual selectivo de la LSD1 y MAO-B
- ✓ ADME y PK óptimos
- ✓ Cruza eficientemente la barrera hematoencefálica
- ✓ Biodisponible por vía oral diaria
- ✓ Buenas propiedades farmacéuticas
- ✓ Selectividad contra MAO-A demostrada in vitro e in-vivo
- ✓ Alta ventana terapéutica en animales: una droga segura para administraciones crónicas
- ✓ Unión a la diana demostrada in vivo

✓ **Biomarcadores identificados**

✓ **Programa propiedad exclusiva de Oryzon**

✓ **Prueba de Concepto Preclínica**

Conseguida en diferentes modelos animales de:

- ✓ La enfermedad de Alzheimer
- ✓ La enfermedad de Huntington
- ✓ Esclerosis múltiple
- ✓ 2 enfermedades adicionales del SNC

✓ **Se están explorando Indicaciones adicionales en modelos preclínicos**

✓ **En desarrollo clínico → En Fase I: Final esperado en Dic2016**

- ✓ **La enfermedad de Alzheimer es la indicación principal → planificada fase IIB**

- ✓ **Indicaciones adicionales: MS y HD → Fase II-A planificada**

El ratón SAMP-8: Un modelo experimental de Enfermedad de Alzheimer



The senescence accelerated mouse (SAMP8) as a model for oxidative stress and Alzheimer's disease[☆]

John E. Morley^{A,*}, Harvey James Armbricht^{A,C}, Susan A. Farr^{A,B}, Vijaya B. Kumar^{A,C}

^A Division of Geriatric Medicine, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

^B John Cochran VA Medical Center, St. Louis, MO, USA

^C GRIQC (Geriatric Research, Education and Clinical Center), VA Medical Center, St. Louis, MO, USA

ARTICLE INFO

Article history:
Received 2 September 2011
Received in revised form 11 November 2011
Accepted 12 November 2011
Available online 20 November 2011

Keywords:
Senescence accelerated mouse (SAMP8)
Oxidative damage
Alzheimer's disease
Blood-brain barrier
Amyloid beta

International Scholarly Research Network
1029 Cell Biology
Volume 2012, Article ID 917167, 12 pages
doi:10.5402/1012/917167

ABSTRACT

The senescence accelerated mouse (SAMP8) is a spontaneous animal model of overproduction of amyloid precursor protein (APP) and oxidative damage. It develops early memory disturbances and changes in the blood-brain barrier resulting in decreased efflux of amyloid- β protein from the brain. It has a marked increase in oxidative stress in the brain. Pharmacological treatments that reduce oxidative stress improve memory. Treatments that reduce amyloid- β (antiserum to APP and antibodies to amyloid- β) not only improve memory but reduce oxidative stress. Early changes in lipid peroxidative damage favor mitochondrial dysfunction as being a trigger for amyloid- β overproduction in this genetically susceptible mouse strain. This sets in motion a cycle where the increased amyloid- β further damages mitochondria. We suggest that this should be termed the Inflammatory-Amyloid Cycle and may well be similar to the mechanisms responsible for the pathophysiology of Alzheimer's disease. This article is part of a Special Issue entitled: Antioxidants and Antioxidant Treatment in Disease.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

Review Article

Senescence-Accelerated Mice P8: A Tool to Study Brain Aging and Alzheimer's Disease in a Mouse Model

Mercè Pallàs

Unitat de Farmacologia i Farmacogenèsia, Facultat de Farmàcia, Institut de Biomedicina (IRUB),
Universitat de Barcelona i Centre de Investigació Biomèdica en Red de Enfermedades Neurodegeneratives (CIBERNED),
Núcleu Universitari de Poblenou, 08028 Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Mercè Pallàs, pallas@ub.edu

Received 23 September 2012; Accepted 15 October 2012

Academic Editors: A. Chiarini, E. Kolettas, and D. Scholz

Copyright © 2012 Mercè Pallàs. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The causes of aging remain unknown, but they are probably intimately linked to a multifactorial process that affects cell networks to varying degrees. Although a growing number of aging and Alzheimer's disease (AD) animal models are available, a more comprehensive and physiological mouse model is required. In this context, the senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) has a number of advantages, since its rapid physiological senescence means that it has about half the normal lifespan of a rodent. In addition, according to data gathered over the last five years, some of its behavioral traits and histopathology resemble AD human dementia. SAMP8 has remarkable pathological similarities to AD and may prove to be an excellent model for acquiring more in-depth knowledge of the age-related neurodegenerative processes behind brain senescence and AD in particular. We review these facts and particularly the data on parameters related to neurodegeneration. SAMP8 also shows signs of aging in the immune, vascular, and metabolic systems, among others.

frontiers in AGING NEUROSCIENCE

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE
published: 29 October 2013
doi: 10.3389/fnagi.2013.00065



Nodes and biological processes identified on the basis of network analysis in the brain of the senescence accelerated mice as an Alzheimer's disease animal model

Xiao-nui Cheng^{1*}, Xiu-liang Cui^{2*}, Yue Zheng¹, Gui-rong Zhang¹, Peng Li², Huang Huang¹, Yue-ying Zhao¹, Xiao-chen Bo², Sheng-qi Wang², Wen-xia Zhou^{1*} and Yong-xiang Zhang^{1*}

¹ Department of Neuroimmunopharmacology, Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing, China

² Department of Biotechnology, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing, China

Edited by:

Cheng-xin Gong, The City University of New York, USA

Reviewed by:

José M. Delgado-García, University Pablo de Olavide, Seville, Spain
Diego Ruano, University of Sevilla, Spain

*Correspondence:

Wen-xia Zhou and Yong-xiang Zhang, Department of Neuroimmunopharmacology, Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, 27 Taiping Road, Haizian District, Beijing 100850, China
e-mail: zhouwx@bmti.ac.cn; zhangyx@bmti.ac.cn

[†] These authors have contributed equally to this work.

Harboring the behavioral and histopathological signatures of Alzheimer's disease (AD), senescence accelerated mouse-prone 8 (SAMP8) mice are currently considered a robust model for studying AD. However, the underlying mechanisms, prioritized pathways and genes in SAMP8 mice linked to AD remain unclear. In this study, we provide a biological interpretation of the molecular underpinnings of SAMP8 mice. Our results were derived from differentially expressed genes in the hippocampus and cerebral cortex of SAMP8 mice compared to age-matched SAMR1 mice at 2, 6, and 12 months of age using cDNA microarray analysis. On the basis of PPI, MetaCore and the co-expression network, we constructed a distinct genetic sub-network in the brains of SAMP8 mice. Next, we determined that the regulation of synaptic transmission and apoptosis were disrupted in the brains of SAMP8 mice. We found abnormal gene expression of RAF1, MAPT, PTGS2, CDKN2A, CAMK2A, NTRK2, AGER, ADRBK1, MCM3AP, and STUB1, which may have initiated the dysfunction of biological processes in the brains of SAMP8 mice. Specifically, we found microRNAs, including miR-20a, miR-17, miR-34a, miR-155, miR-18a, miR-22, miR-26a, miR-101, miR-106b, and miR-125b, that might regulate the expression of nodes in the sub-network. Taken together, these results provide new insights into the biological and genetic mechanisms of SAMP8 mice and add an important dimension to our understanding of the neuro-pathogenesis in SAMP8 mice from a systems perspective.

Keywords: Alzheimer's disease, senescence accelerated mouse prone 8, molecular network, hippocampus, cerebral cortex, differentially expressed genes, synaptic transmission, apoptosis

Table 1

Comparison of Alzheimer's disease, SAMP8 mouse and transgenic mice models.

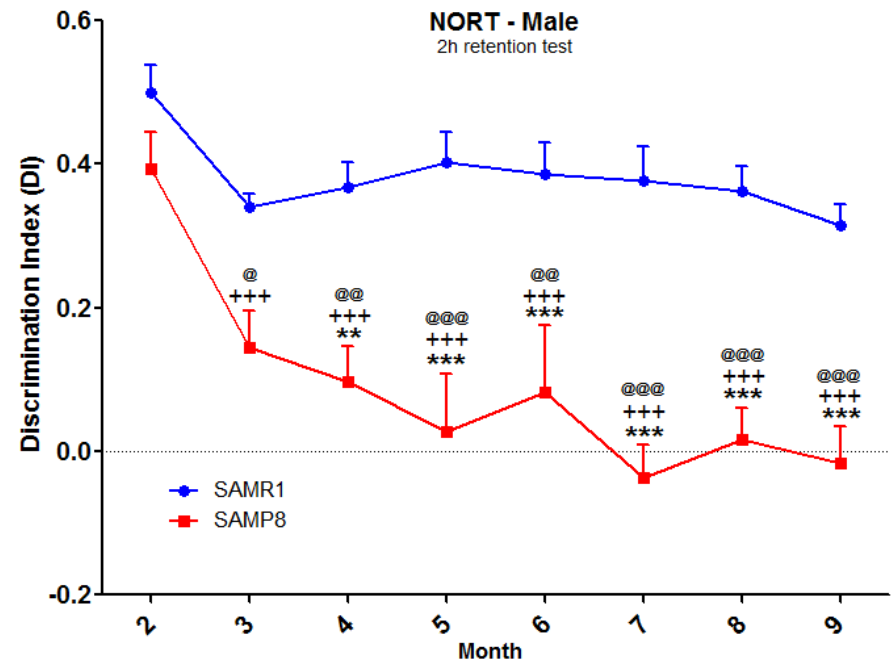
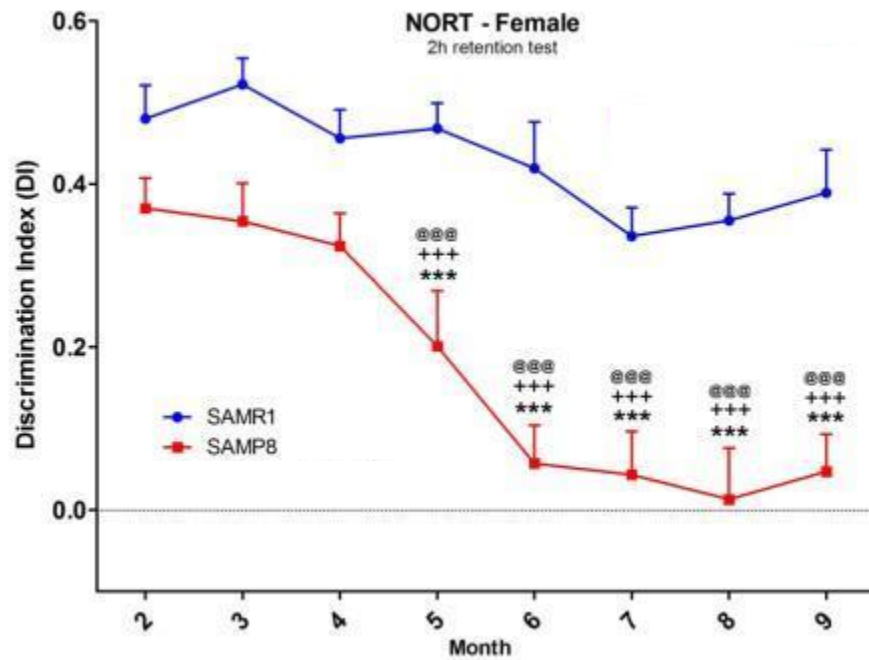
	Alzheimer's disease	SAMP8	Transgenic models
Overproduction of amyloid- β	Yes	Yes	Yes
Amyloid plaques	Yes	Late ^a	Yes
Phosphorylated tau	Increased	Increased	In some models
Cerebral amyloid angiopathy	Yes	Yes	Yes
Neuron loss	Yes	Yes	?
Synaptic dysfunction	Yes	Yes	Yes
Dendritic spine loss	Yes	Marked	?
Gliosis	Yes	Yes	Yes
Cholinergic deficit	Yes	Yes	Yes
Learning and memory impaired	Yes	Yes	Yes
Circadian rhythm disturbances	Yes	Yes	?
Oxidative damage	Yes	4 months	8 months

? = uncertain.

^a Occur at 16 to 18 months.

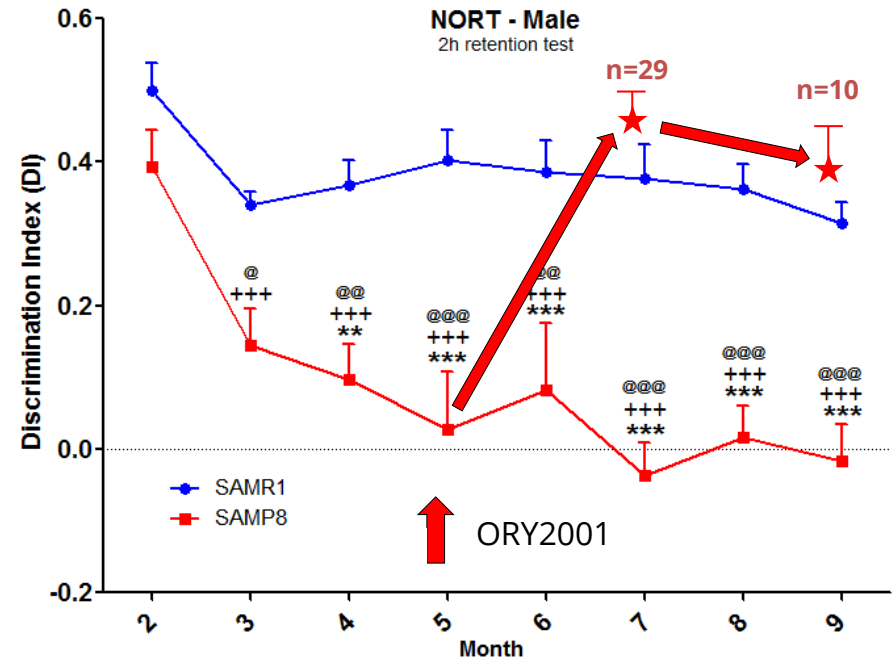
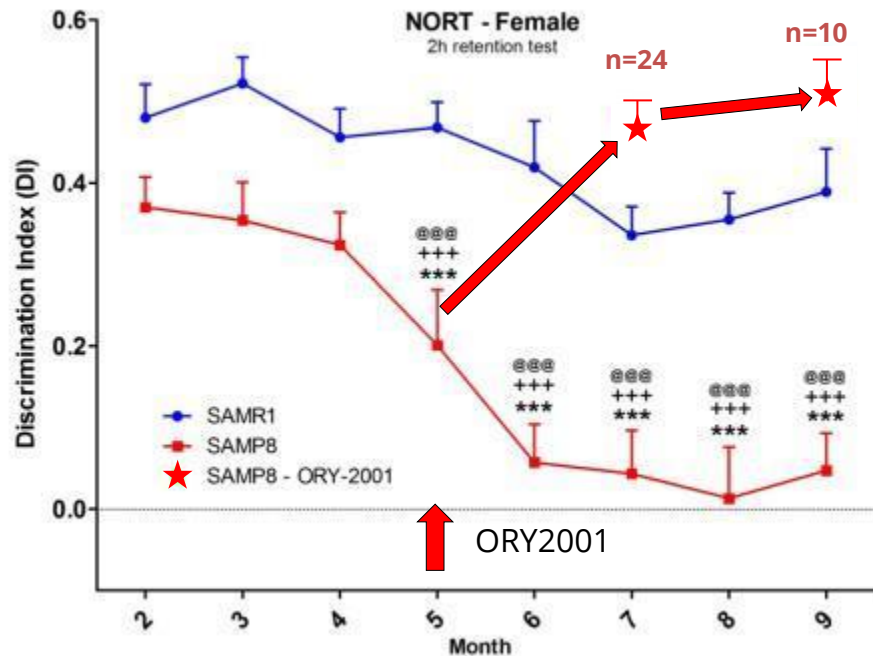
SAMP8: muestran déficits cognitivos desde 4-5 meses

Metanálisis de déficit cognitivo de ratones SAMP 8 no tratados en comparación con la cepa parental SAMR1 medido por las pruebas de memoria NORT



ORY-2001: un fármaco con potencial de modificar la enfermedad

- ✓ 2 o 4 meses de tratamiento oral con ORY-2001 producen una notable mejora cognitiva en los animales SAMP8, medido por las pruebas de memoria NORT

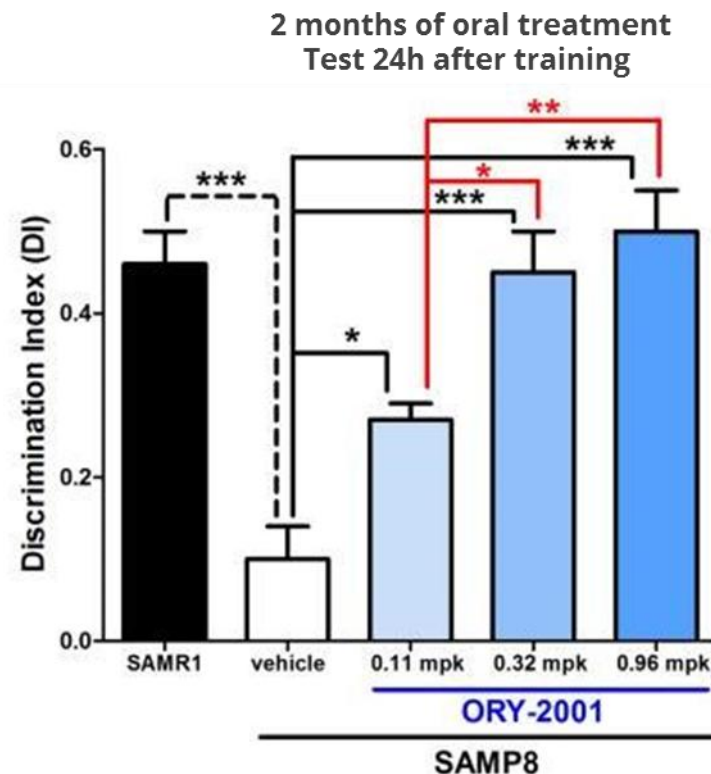


ORY-2001 restablece el índice de discriminación en ratones SAMP8

El metanálisis de déficit cognitivo SAMP 8 ratones sin tratar (datos históricos)

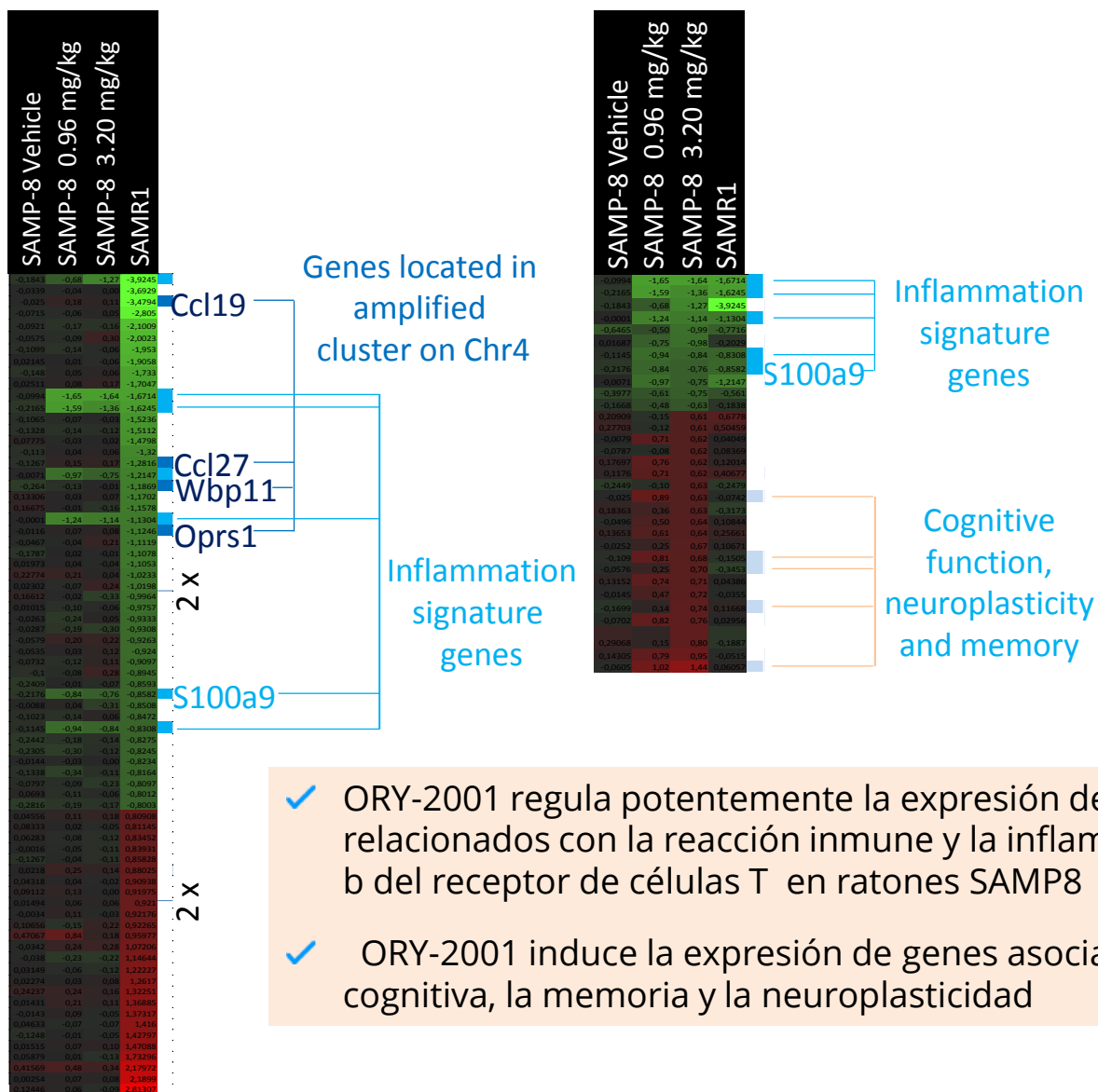
Estudios de Prueba de Concepto en ratones SAMP8

- ✓ 2 o 4 meses de tratamiento oral con ORY-2001 produce una notable mejora cognitivas en los animales SAMP8 medidas por las pruebas de memoria NORT
- ✓ ORY-2001 proporciona un efecto protector dosis-dependiente en la memoria a medio plazo de los ratones, en comparación con los ratones de la misma edad SAMP8



Prueba de concepto en ratones SAMP8 - BIOMARCADORES

Hemos identificado diferentes biomarcadores de hipocampo tras tratamiento ORY-2001 :



<50 genes up or down-regulated by > 2-fold female SAMP-8 vs SAMR1 (see also Carter *et al.*)

Chr 4 cluster including *Cc/19* and *Cc/27* is amplified and over-expressed SAMP-8 vs SAMR1 mice

Inflammation genes
upregulated in SAMP-8 vs
SAMR1 mice

- ✓ ORY-2001 regula potentemente la expresión de un subconjunto de genes relacionados con la reacción inmune y la inflamación, como S100A9 y las cadenas b del receptor de células T en ratones SAMP8
- ✓ ORY-2001 induce la expresión de genes asociados con la mejora de la función cognitiva, la memoria y la neuroplasticidad

S100A9 en la enfermedad de Alzheimer

- ✓ S100A9 downregulation mejora la memoria en diferentes modelos de ratones AD Tg
- ✓ S100A9 participa en la dinámica de deposición de A-Beta

CT-Tg mice
Mutant APP(V717I)
CT100 (London mutation)

S100a9 markedly increased in cortex and hippocampus, memory impairment
(Ha et al., 2010)

Tg2576 mice
mutant APP (isoform 695);
Swedish mutation (KM670/671NL)

S100a9 upregulated in hippocampus, memory impairment
(Ha et al., 2010)

Tg2576 mice
mutant APP (isoform 695);
Swedish mutation (KM670/671NL)

sh S100a9 RNA
lentiviral
brain injection

S100a9 Knockdown attenuates learning and memory impairment in Tg2576 mice / reduces amyloid plaques in Tg2576 brains
(Ha et al., 2010)

Tg2576 mice
mutant APP (isoform 695);
Swedish mutation (KM670/671NL)

X

S100a9 -/-
knock-out mice

Tg2576 S100a9 -/- mice have improved memory, reduces amyloid pathology
(Kim et al., 2014)

APP/PS1 mice
mutant APPsw
PSEN1dE9

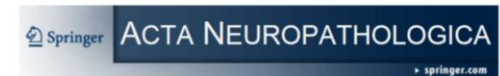
S100a9 upregulated in hippocampus, memory impairment, amyloid pathology
(Kummer et al., 2012)

APP/PS1 mice
mutant APPsw
PSEN1dE9

X

S100a9 -/-
knock-out mice

APP/PS1 S100a9 -/- mice have increased phagocytosis of fibrillar amyloid β (A β) in microglia cells, improved memory
(Kummer et al., 2012)



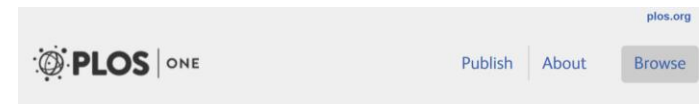
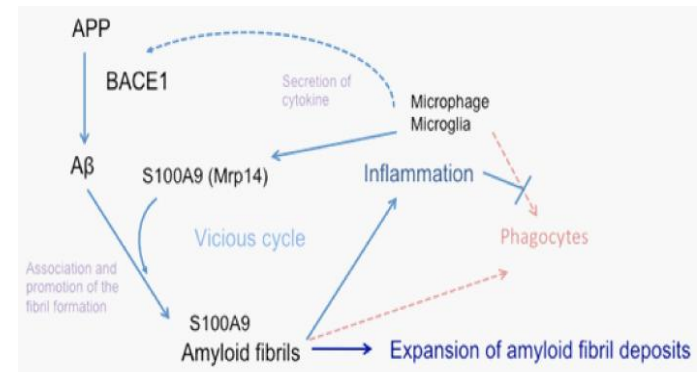
Acta Neuropathol. 2014; 127(4): 507–522.
Published online 2013 Nov 16. doi: [10.1007/s00401-013-1208-4](https://doi.org/10.1007/s00401-013-1208-4)

PMCID: PMC4148179

The role of pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's disease amyloid-neuroinflammatory cascade

Chao Wang, Alexey G. Klechikov, Anna L. Gharibyan, Sebastian K. T. S. Wärmländer, Jüri Jarvet, Lina Zhao, Xueen Jia, S. K. Shankar, Anders Olofsson, Thomas Brännström, Yuguang Mu, Astrid Gräslund, and Ludmilla A. Morozova-Roche[✉]

[Author information](#) [Article notes](#) [Copyright and License information](#)



OPEN ACCESS PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

MRP14 (S100A9) Protein Interacts with Alzheimer Beta-Amyloid Peptide and Induces Its Fibrillization

Ce Zhang , Yonggang Liu , Jonathan Gilthorpe, Johan R. C. van der Maarel

Published: March 22, 2012 • DOI: [10.1371/journal.pone.0032953](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032953)

ORYZON

ORY-2001 también un posible enfoque para tratar la esclerosis múltiple?

- ✓ ORY-2001 regula negativamente S100A9 en el Hc de animales SAMP8
- ✓ Los complejos de S100A8 y S100A9 (S100A8 / A9) se expresan y liberan en sitios inflamatorios
- ✓ Se ha observado una correlación entre los niveles séricos de S100A8 / A9 y la actividad de la enfermedad en muchos trastornos inflamatorios
- ✓ Las quinolin-3-carboxamidas (compuestos Q) que se dirigen contra S100A9 se han explorado como tratamientos para enfermedades autoinmunes / inflamatorias en seres humanos. Y uno de estos compuestos, Laquinimod, se está explorando actualmente para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple
- ✓ Hay modelos / enfermedades adicionales en los que se ha encontrado que S100A9 está tanto sobreexpresado como deletéreo. Uno de estos modelos es EAE, un modelo de Esclerosis Múltiple

ORY-2001 también un posible enfoque para tratar la esclerosis múltiple?

El modelo de encefalitis experimental autoinmune (EAE) en ratones es un modelo en el que se ha descrito que S100A9 está sobreexpresado

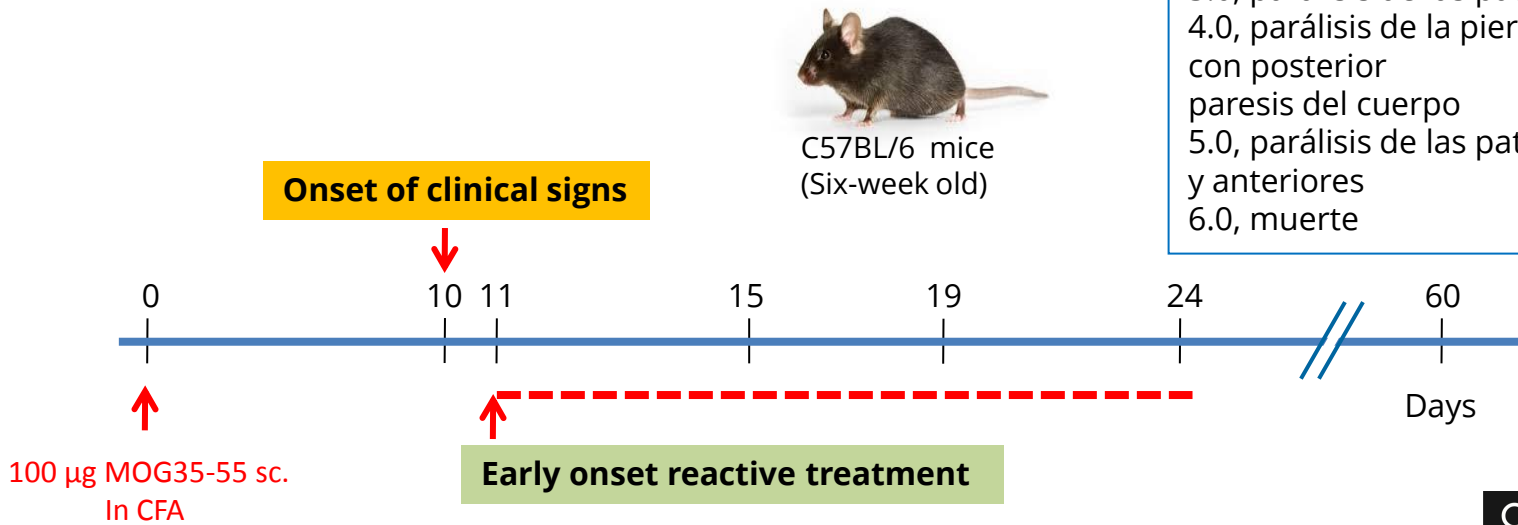
Este modelo se considera un modelo significativo para la Esclerosis Múltiple

Determinar la eficacia de ORY-2001 después de la administración oral durante 2 semanas consecutivas en ratones.

Method:
Female C57BL/6 mice
G1 : Vehicle Control
G2 : ORY-2001 1.0 mg/Kg , p.o.
G3 : ORY-2001 3.0 mg/Kg , p.o.

Parámetro a valorar:
Peso corporal
Puntuación clínica
Respuesta inflamatoria
Respuesta autoinmune

Resultado clínico:
0,0, sin signos clínicos
0.5, pérdida parcial de la tonicidad de la cola
1.0, pérdida completa de la tonicidad de la cola
2.0, cola flácida y marcha anormal
3.0, parálisis de las patas traseras
4.0, parálisis de la pierna trasera con posterior paresis del cuerpo
5.0, parálisis de las patas traseras y anteriores
6.0, muerte

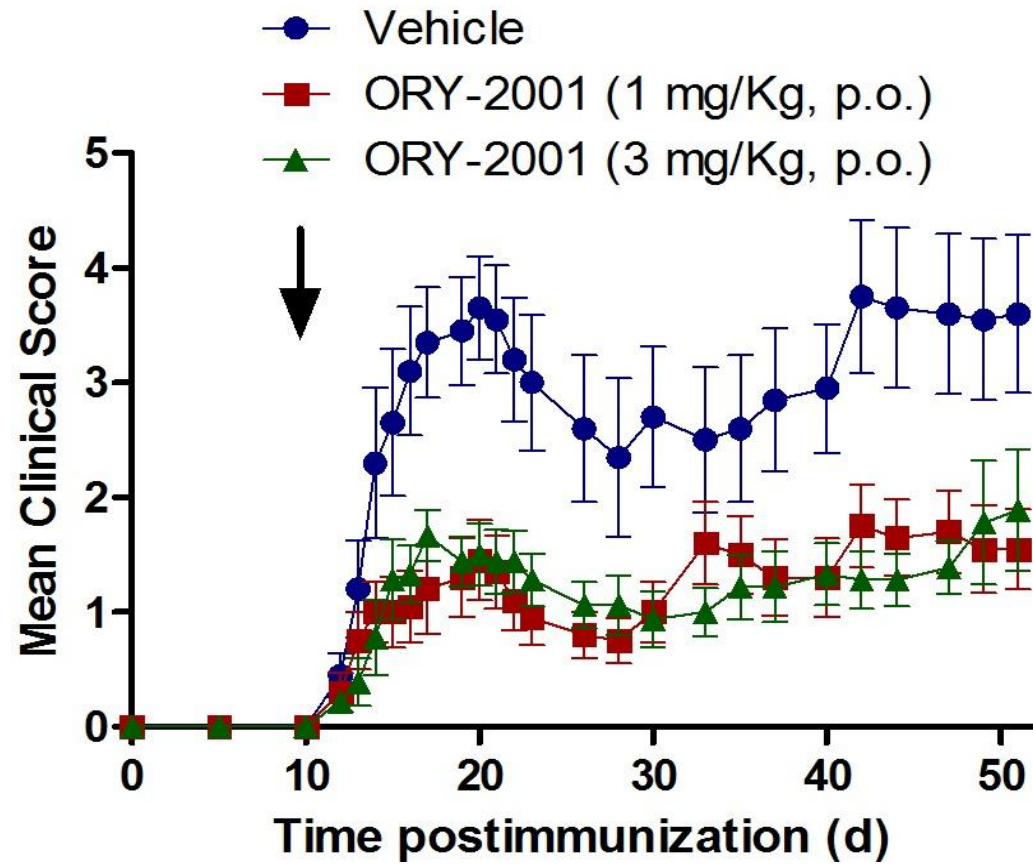


ORY-2001 SI es un posible enfoque para tratar la esclerosis múltiple

Esclerosis Múltiple (Modelo de Encefalitis Autoinmune Experimental (EAE))

- ✓ El tratamiento con ORY-2001 durante la fase efectora de la enfermedad inhibió de forma importante el desarrollo de EAE y redujo la incidencia y gravedad de la enfermedad

ORY-2001 es un protector eficaz en el modelo EAE

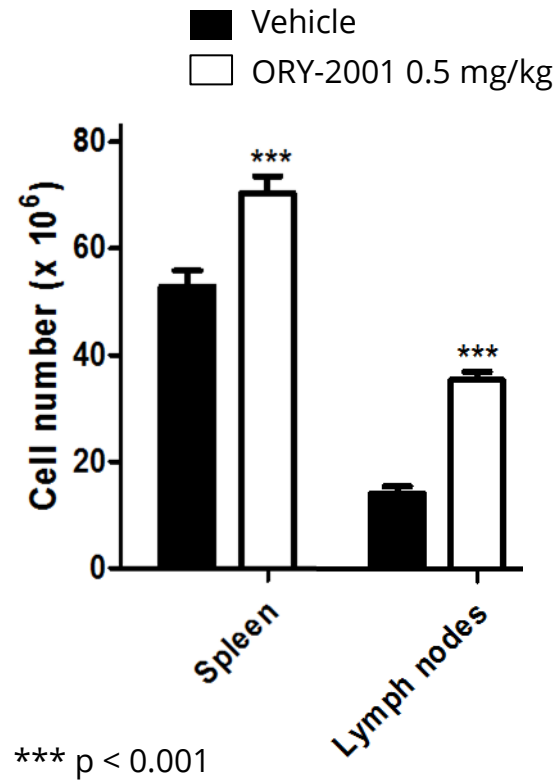


- ✓ ORY-2001 en dosis más bajas todavía protege a los animales

ORY-2001 SI es un posible enfoque para tratar la esclerosis múltiple

Esclerosis Múltiple (Modelo de Encefalitis Autoinmune Experimental (EAE))

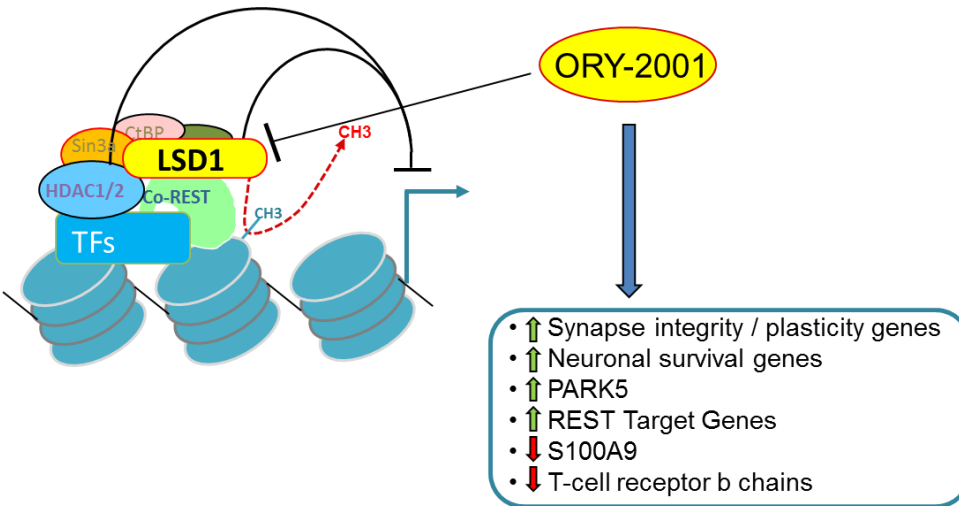
- ✓ Los animales tratados con ORY-2001 muestran una mayor celularidad en los órganos linfoides, lo que indica que la respuesta inmunitaria de las células T contra los oligodendrocitos no ocurrió



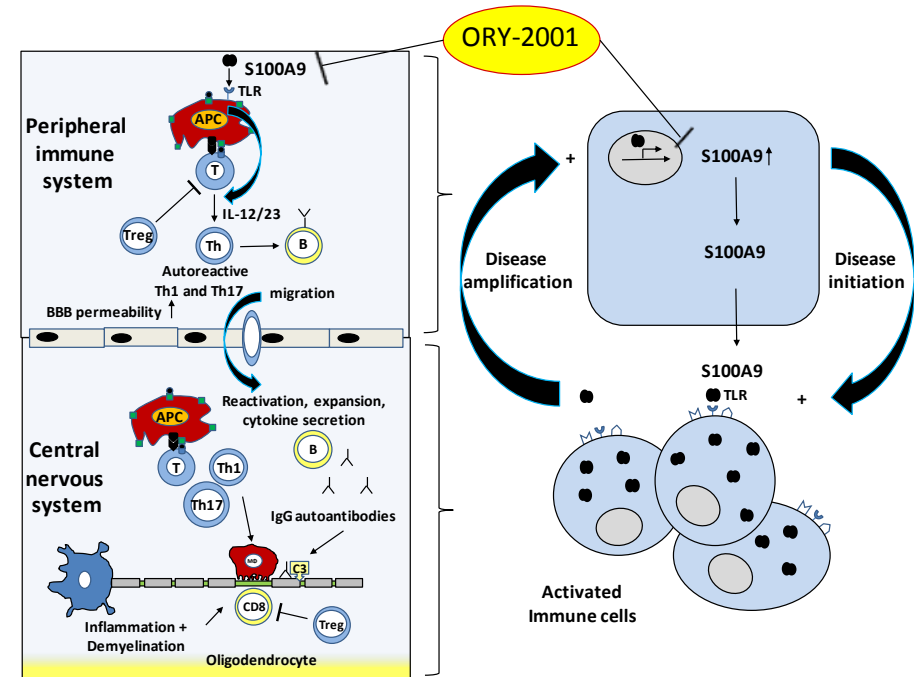
ORY-2001 tiene un Mecanismo de Acción Multi-Modal

LSD1 +MAOB

- ✓ Un componente neuroprotector + componente antiinflamatorio



LSD1 juega un papel en la expresión de genes neuronales a través de desmetilación de H3K4 y H3K9



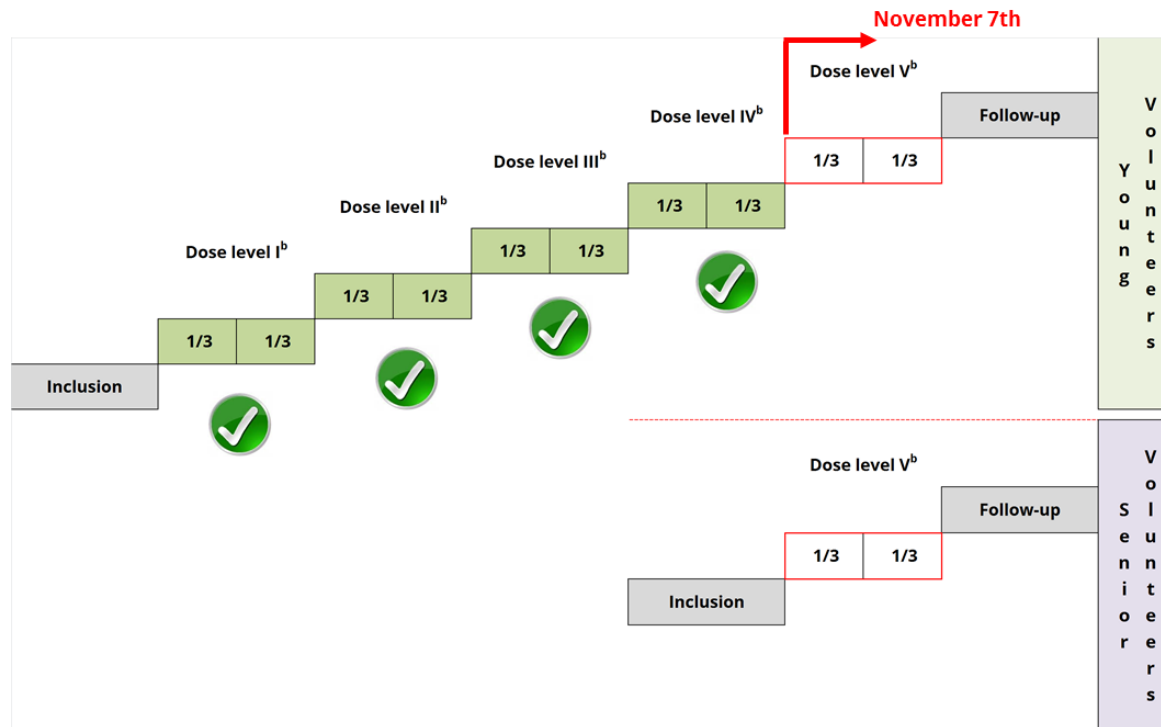
ORY-2001 Ensayo Clínico de Fase I - SEGURIDAD

Phase I, single center, double blind, parallel,
ascending single and multiple dose trial.

TITLE: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic of Single and Multiple Oral Doses of ORY-2001 in Healthy Male, Female Subjects and Elderly Population
STUDY CODE: CL01-ORY-2001
EUDRACT NUMBER: 2015-003721-33

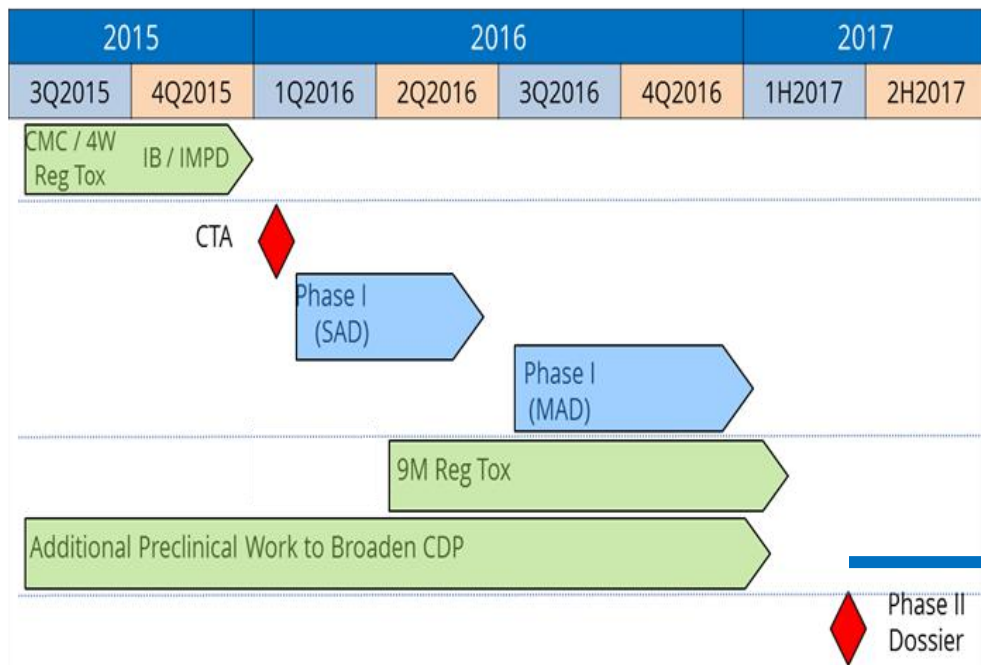
Un estudio de fase I con 88 voluntarios sanos, jóvenes y ancianos

- ✓ **Dosis unica ascendente (SAD):** todas las cohortes seguras. No se observaron efectos hematológicos ni otros efectos secundarios relevantes / significativos en ninguna cohorte
- ✓ **Dosis Múltiple Ascendente (MAD):** cuatro niveles de dosis probados hasta ahora en voluntarios jóvenes, sin efectos hematológicos ni otros efectos secundarios relevantes / significativos observados



ORY-2001 CRONOGRAMA DE DESARROLLO CLINICO

- ✓ En el 2T-2017 ORY-2001 estará listo para la Fase II
- ✓ La Fase I en Voluntarios sanos nos permite ir para la Fase II en diferentes indicaciones
- ✓ La compañía prevé realizar tres diferentes Fase II en AD, MS y HD



PLANNED ORY-2001 CDP

Phase II-B in AD

Phase II-A in MS

Phase II-A in HD

A multibillion market potential

- ✓ A nivel mundial hay casi 50 millones de personas con demencia y en el año 2050 se prevé que lleguen a ser 131,5 millones¹.
- ✓ Más del 62% de las demencias corresponden a Alzheimer¹.
- ✓ 5,4 millones de personas en EEUU sufren actualmente de Alzheimer y se prevé que lleguen a 7,1 millones en el 2025².
- ✓ 8,7 millones de europeos también están afectados en la actualidad³ y en Asia se estima de 10 a 12 millones de personas diagnosticadas o con sospecha de padecer Alzheimer.
- ✓ Se estima un mercado de \$13.300 millones en 2023 ⁴

1. World Alzheimer Report 2015/6
2. Alzheimer's association www.alz.org
3. Alzheimer Europe www.alzheimer-europe.org
4. GlobalData report 2015.

- ✓ En 2014, la prevalencia diagnosticada de la EM en EEUU, EU-5, Japón, Canada, China y India fue de 909.400 personas (ratio de diagnóstico $\leq$ 83%), y se espera que llegue a 945.000 en 2024¹.
- ✓ Actualmente sólo el 67% de los casos diagnosticados reciben tratamiento (82,5% en Europa, EEUU y Japón)¹.
- ✓ A nivel global, el mercado terapéutico de la EM se estima en el entorno de 17.200 millones de dólares, y se espera que alcance los 20.000 millones en 2024¹.
- ✓ El mercado americano representa 43% de los tratamientos y el 70% de las ventas farmacéuticas.

1. Global Data report 2015

DESTACADOS FINANCIEROS Y CATALIZADORES 2016

- ✓ **€ 32m** levantados en los últimos 12 meses (capital + deuda)
- ✓ \$ 5 millones de pago de ROCHE en 2015 (total de \$ 23 millones recibidos en el período 2014-15)
- ✓ 2,6 millones de euros en ayudas públicas en 2015
- ✓ 25 millones de euros de deuda con tasas de interés bajas
 - ✓ Los plazos de reembolso sobre 3-4y o 8-10y (préstamos comerciales o préstamos públicos de I + D)
 - ✓ Tasas de 0-3% (costo promedio de la deuda <2%)
 - ✓ 1T-2016: 15,5M no senior, no convertibles, deuda no garantizada en el primer trimestre de 2016 4-5y plazo a tasas entre 1,5% -3,5%
- ✓ **Balance sólido con 29 millones** de euros en efectivo al cierre del tercer trimestre de 2016
- ✓ 40 empleados
- ✓ Consumo actual de caja 12-13 millones de euros anuales
- ✓ Auditado por Grant Thornton desde 2003
- ✓ Normas españolas de PGC adaptadas parcialmente a las NIIF y en adaptación a Nasdaq

✓ **ORY-1001: LEAD CANCER**

- ✓ Completar la Fase IIA y reportar la eficacia en ASH en Dic16
 - Roche ejecutar el plan de desarrollo clínico en curso

✓ **ORY-2001: LEAD CNS**

- ✓ Inicio reclutamiento de pacientes fase I
 - Completar el estudio de Fase I de seguridad de dosis en voluntarios sanos
 - Diseño de un estudio clínico de Fase II múltiple que incluya posibles indicaciones adicionales

✓ **ORY-3001:**

- ✓ Nominación de Candidato Preclínico

✓ **CORPORATIVO**

- Prepararse para la lista dual en el NASDAQ en un futuro próximo

ESTADOS FINANCIEROS – 3 er TRIMESTRE 2016



CIFRAS FINANCIERAS
3er TRIMESTRE 2016
ACORDE CON LA
ESPECIFICIDAD DEL
MODELO DE NEGOCIO
DE LA BIOTECNOLOGÍA

Millones / €	<u>Anual 2015</u>	<u>Actual 3Q 2015</u>	<u>Actual 3Q 2016</u>	
Inversión en I+D	4,2	3,0	3,6	→ Avance de los programas de I+D
Patrimonio neto	27,6	25,8	24,0	→ 47% de cobertura del Activo total
Efectivo + Inv. Financieras c/p	21,7	21,8	28,8	→ Mayor pulmón financiero
Resultado neto del periodo	-1,0	-0,4	-4,2	→ Acorde a la fase actual de modelo de negocio
Endeudamiento financiero total	9,1	10,1	23,7	→ Ronda de financiación bancaria 15,8M

Aprobación de los resultados financieros del tercer trimestre de 2016

ESTADOS FINANCIEROS – 3er TRIMESTRE 2016 - RESULTADO

INGRESOS	3Q 2015	3Q 2016
Ventas y Servicios	3.435	703
Ingresos por capitalización	2.376	2.941
Otros Ingresos y subvenciones	407	292
GASTOS		
Aprovisionamientos y servicios	-3.905	-4.931
Personal	-1.337	-1.776
Amortizaciones	- 676	- 644
Financieros	- 625	- 763
Impuesto Sociedades	- 35	29
RESULTADO NETO	- 360	-4.155

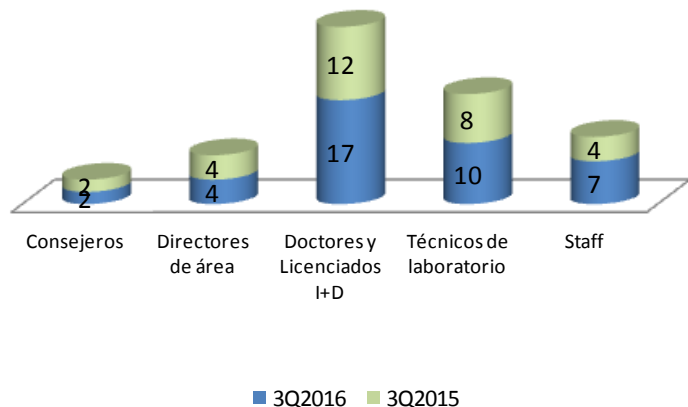
2H2015 Cobro *mileston* Roche –
determinación dosis máxima
recomendada ORY1001

Mayor actividad I+D
Desarrollo del gobierno
corporativo, del *corporate defense*
y actividades de *investor relation*

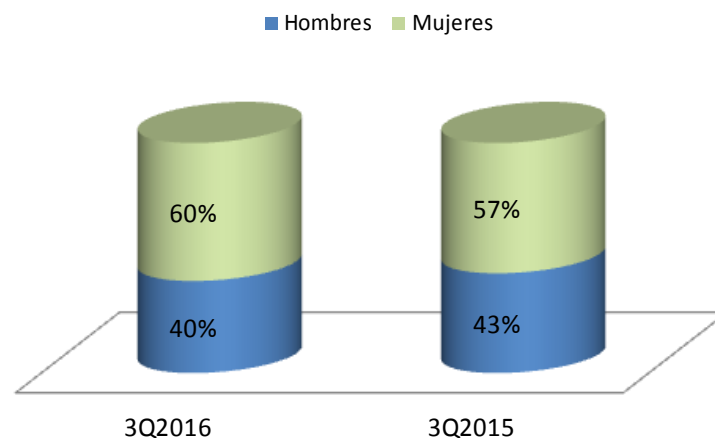
Deferred tax valor actual préstamos
Bancarios excluidos.

Aprobación de los resultados financieros del tercer trimestre de 2016

Personal medio



Distribución del Personal por género



	3Q2016	3Q2015
Consejeros	2	2
Directores de área	4	4
Doctores y Licenciados I+D	17	12
Técnicos de laboratorio	10	8
Staff	7	4
TOTAL	40	30

**INTENSIDAD PERSONAL
INVESTIGADOR**



	3Q 2016	3Q2015
	30	23
	75%	75%

RESEARCH AND RATING

Country

Firm

Analyst(s)

Target Price
Date

Date

USA

BIO-NAP

Jason Napodano

7,75

03.11.2016

SPAIN

IN-RESEARCH

Luis Navia

5,30

09.11.2016

U.K.

EDISON GROUP

Jonas Peciulis

5,50

03.11.2016

SPAIN

SOLVENTIS

Marta Traver Manuel
Gonzalez

5,48

29.09.2016



Oryzon Genomics

Preliminary Phase I/IIa data read-out likely at ASH

With its Q216 results, Oryzon reported that the two ongoing clinical studies, involving clinical-stage products ORY-1001 and ORY-2001, are proceeding as planned. Preliminary data from the Phase I/IIa trial with ORY-1001 was due by end 2016, which is the main catalyst for the company in the near term. ORY-2001 demonstrated safety when administered in a single dose and is now being tested in multiple ascending doses in Phase I. Recently Oryzon expanded its R&D pipeline with a new preclinical model leveraging its proprietary epigenetics platform. Our valuation is virtually unchanged at €150m or €5.5/share.

Year	Revenue (€m)	PBT (€m)	EPS (€)	P/E	Yield (%)
2014	10.1	1.1	0.40	0.0	NA
2015	7.2	(0.1)	(0.01)	0.0	NA
2016	7.8	(0.1)	(0.01)	0.0	NA
2017	2.1	(0.6)	(0.16)	0.0	NA

Q216 results in line, solid cash position

Oryzon reported its Q216 results on 8 August. R&D expenses were €2.2m, slightly less than year-ago. GSA costs were €2.1m (€2.15 in 1H16) due to new personnel hires and increased other expenses after IPO in December 2015. Solid cash and term deposits of €30.1m (net cash of €7.1m) at the end of Q216 were significantly boosted with the new deal of €15.5m in May. Oryzon has a history of efficient use of available public capital, which could provide further non-dilutive financing.

Clinical trials progress, new preclinical candidate
Oryzon's near-term focus is its lead product ORY-1001, a gene-specific demethylase 1 (DNMT1) inhibitor, which is currently in the second part of a Phase I/IIa trial with different subsets of acute leukemia patients. ORY-2001 (also DNMT1 and monomane oxidase B inhibitor), which is being developed for Alzheimer's disease (AD), entered a Phase I trial in Q216 with healthy volunteers to establish safety/tolerability. The company announced in July that safety/tolerability of a single dose of ORY-2001 in 40 healthy volunteers was expected and the trial is now progressing with multiple ascending doses and is expected to recruit 40 additional volunteers. As guided previously, Phase II with 20 patients could start in H117. In separate news in July, Oryzon revealed its third preclinical candidate, ORY-3001, which is also an DNMT1 inhibitor. The precise indication has not been named, but the company said it will target non-oncological conditions. ORY-3001 could enter the clinic in H217 subject to passing animal toxicology studies.

Valuation: H216-adjusted NPI of €150m or €5.5/share
We value Oryzon at a virtually unchanged €150m (previously €160m) or €5.5/share (previously €5.6/share), based on a risk-adjusted NPI, which includes €7.1m net cash at end Q216. Changes to our valuation include the updated net cash position, fine-tuning our near-term forecasts and rolling our model forward by one quarter. The upcoming Phase I/IIa data will potentially provide a catalyst for value re-rating.

Q216 results
Pharma & biotech

8 August 2016
€2.80
€81m

Net cash (€m) at end of Q216 7.1

Shares in issue 28.5m

Free float 30%

Code ORY

Primary exchange Madrid Stock Exchange

Secondary exchange N/A

Share price performance



2014 2015 2016

Alt 2.2 (5.8) NA

Rel (Juel) (5.4) (9.4) NA

12 month history 64.62 €210

Business description

Oryzon Genomics is a Spanish biotechnology company focused on developing novel epigenetic therapies. Last completed ORY-1001 is a potent and selective DNMT1 inhibitor, which is being developed for Alzheimer's disease (AD), entered a Phase I trial in Q216 with healthy volunteers to establish safety/tolerability. The company announced in July that safety/tolerability of a single dose of ORY-2001 in 40 healthy volunteers was expected and the trial is now progressing with multiple ascending doses and is expected to recruit 40 additional volunteers. As guided previously, Phase II with 20 patients could start in H117. In separate news in July, Oryzon revealed its third preclinical candidate, ORY-3001, which is also an DNMT1 inhibitor. The precise indication has not been named, but the company said it will target non-oncological conditions. ORY-3001 could enter the clinic in H217 subject to passing animal toxicology studies.

Next events

ORY-1001 Phase II results Dec 2016 (ASCO)

ORY-2001 Phase results H117

Analysts

James Peciulis +44 (0)20 3871 5728

Jose Maria Garcia +44 (0)20 3871 5728

Company website

Oryzon Genomics is a research client of Edison Investment Research Limited

29 de Septiembre de 2016

ORYZON Sector Biotecnológico

Ciencia española "First class a nivel mundial"

Oryzon Genomics, S.A. es una empresa biotecnológica, líder en biotecnología en España y en el desarrollo de terapias basadas en epigenética en Europa.

Actualmente tiene 2 moléculas en Fase Clínica: ORY-1001 y ORY-2001 y una en fase preclínica: ORY-3001.

ORY-1001 (que incluye y forma solilo). El ensayo clínico en Fase I/IIa en pacientes agudos ha progresado satisfactoriamente, y se ha finalizado el reclutamiento en la cohorte de extensión (Fase IIa). Durante el primer semestre del año se han iniciado los ensayos clínicos en Fase I y se han completado los ensayos de Fase IIa.

ORY-2001 (que incluye y forma solilo). El ensayo clínico en Fase I/IIa en pacientes con Alzheimer's disease (AD) ha progresado satisfactoriamente. En el primer semestre de 2017 se informará sobre los resultados de esta fase.

ORY-3001 (que incluye y forma solilo). El ensayo clínico en Fase I/IIa en pacientes con enfermedades no oncológicas. Tercer inhibidor de la demetilación 1 específica de lisina (LSD1) de Oryzon que inicia la fase pre-clínica durante el tercer trimestre de 2016.

Estadística

Oryzon cuenta en su plataforma con 20 familias de pacientes que le permite desarrollar fármacos contra diversas enfermedades. Esta plataforma le convierte en una compañía muy especializada, pero con gran diversificación, lo que le da el riesgo de compañía monoproducto.

Oryzon se ha especializado en el campo de la demetilación 1 específica de lisina (LSD1), también conocida como KDM1A para aprovechar las sinergias del desarrollo de diferentes productos.

Acuerdo con Roche

En 2014 Oryzon alcanzó un acuerdo global de licencia de su ORY-1001 con la compañía farmacéutica Roche, líder mundial en oncología. En virtud de este acuerdo, Oryzon recibirá un pago global de 21 millones de dólares, y tiene derechos contingentes para recibir otros 500 millones más en concepto de royalties (según se desarrolle y comercialización del producto). Adicionalmente, el acuerdo contempla unas royalties por ventas de entre el 10% y el 20%.

Valuación

Utilizando la metodología de descuento de flujos, con probabilidades y costes de capital propios del sector, valoramos Oryzon en 154 millones de euros (54€ euros por acción). Las indicaciones incluyen la valoración con: 40€ (Acute Myeloid Leukemia), 100€ (Alzheimer's disease) y 100€ (Celiac Cell Disease) en relación con ORY-1001 y 40 (Alzheimer's disease) y 100 (Alzheimer's disease) en relación con ORY-2001. No se le ha asignado valor alguno a ORY-3001 por estar en fase preclínica.

SOLVENTIS A.V. S.A. Avenida Diagonal 602, 4º planta, 08034, Barcelona Tel. : +34 93 205 95 78

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

www.solventis.es

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis

solventis



ANÁLISIS

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

ANÁLISIS

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

ANÁLISIS

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics

Oryzon Genomics



MUCHAS GRACIAS!

CARLOS BUESA

C.E.O. & President
cbuesa@oryzon.com

EMILI TORRELL

BDO

etorrell@oryzon.com

ANNA K.BARAN

IR Director

abaran@oryzon.com