



XIX CONGRESSO
NAZIONALE
SIES2026

UMG1-TRINK15: A FIRST-IN-CLASS TRISPECIFIC NK ENGAGER TARGETING MULTIPLE MYELOMA

Daniele Caracciolo

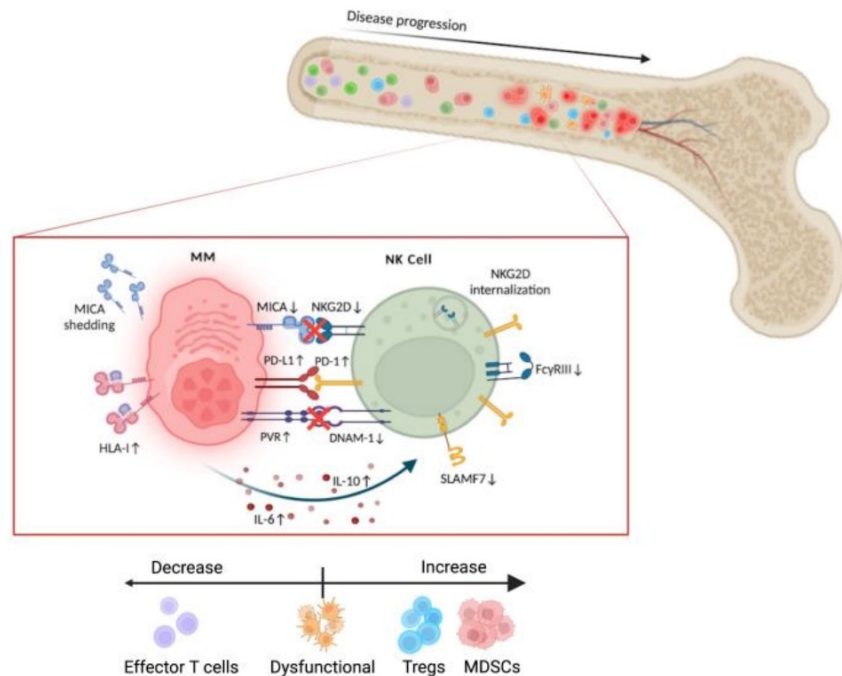
Firenze | 4-6 marzo 2026
Palazzo degli Affari

Disclosures of Daniele Caracciolo

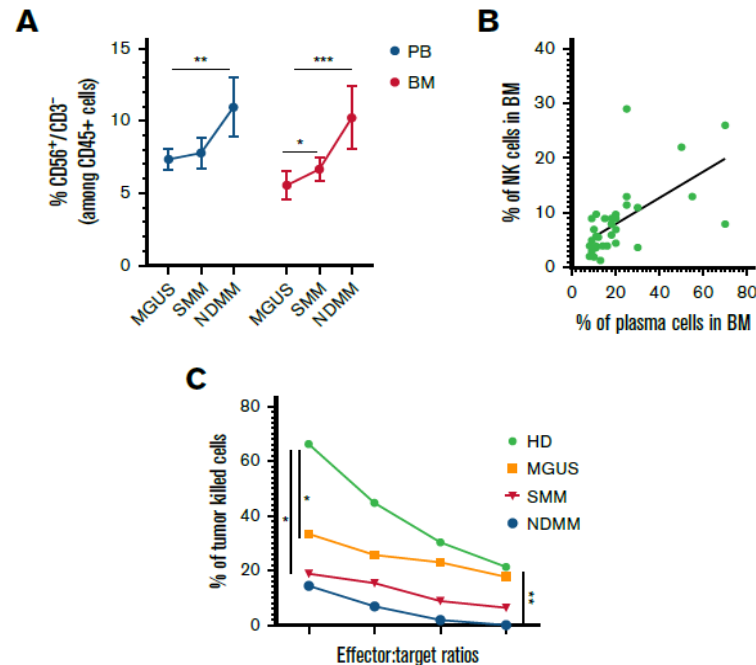
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Roche	x						

Ruolo delle NK nel MM

Recenti studi hanno evidenziato che, con la progressione del mieloma multiplo (MM), si osserva una progressiva disfunzione delle NK:

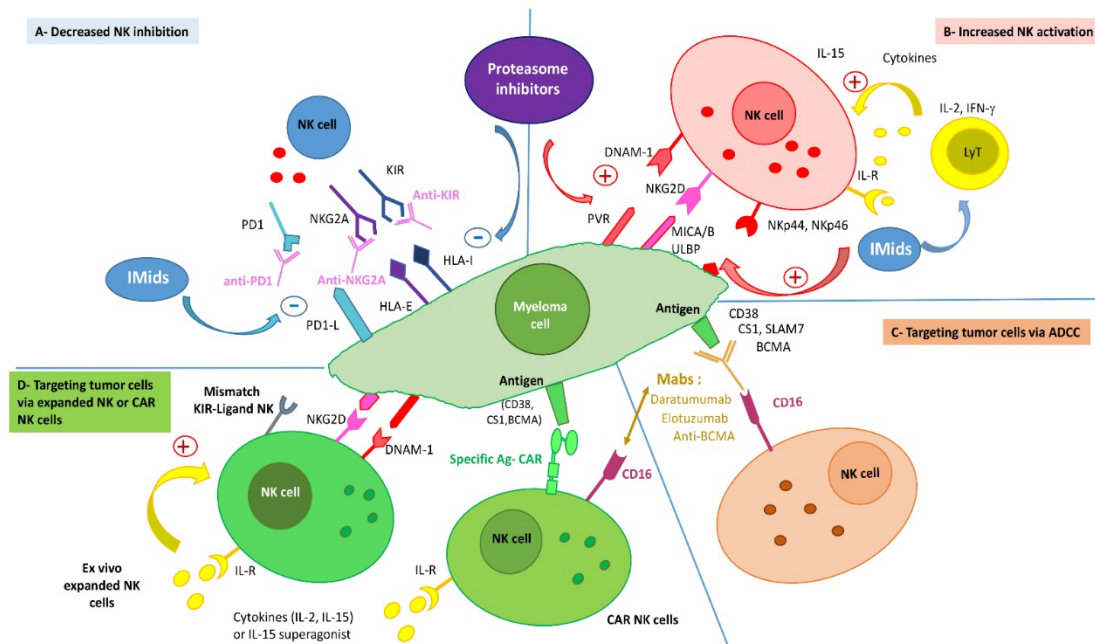


Reina-Ortiz et al, Cells 2022



Bilotta et al, Blood Advances 2025

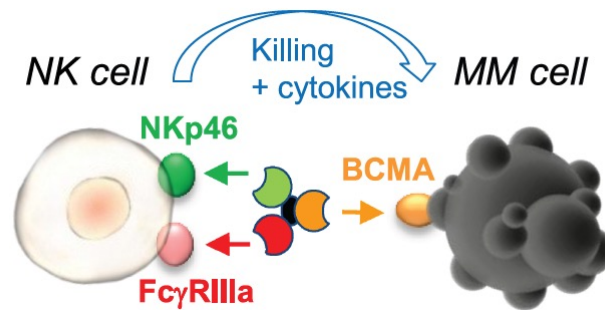
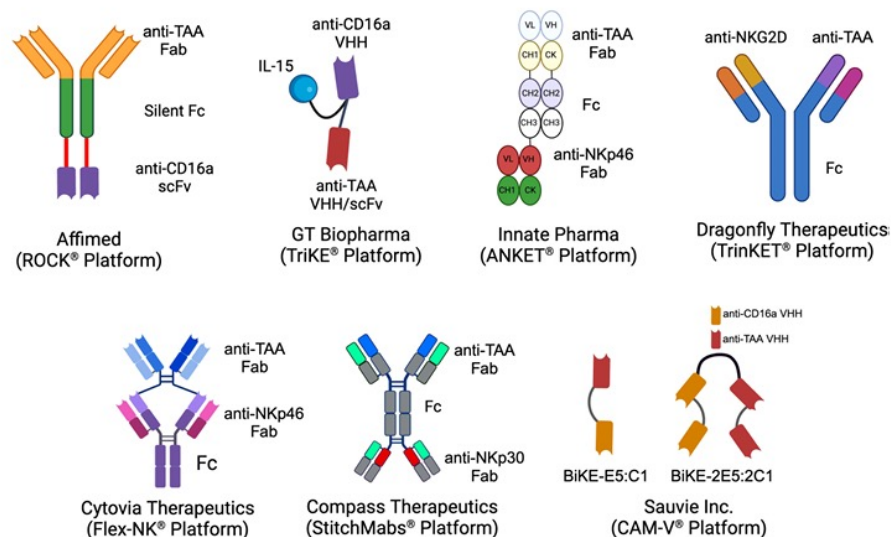
Farmaci anti-MM e NK



- I **farmaci immunomodulatori (IMiD)** oltre all'effetto diretto sul tumore, sono capaci di stimolare l'azione immunitaria delle NK e dei linfociti T.
- Gli **inibitori del proteasoma (PI)**, inducono la traslocazione della calreticulina dal reticolo endoplasmatico alla superficie cellulare, dove viene riconosciuta dal recettore attivante NKp46 espresso dalle NK
- Gli **anticorpi monoclonali (mAb)**, come daratumumab e isatuximab, sono diretti contro il CD38 espresso sulle plasmacellule del MM. La porzione Fc di questi anticorpi si lega al recettore FcγRIIIa (CD16a) presente sulle NK, attivando l'ADCC.
- Le nuove frontiere terapeutiche prevedono l'utilizzo di NK espanse *in vivo*, CAR-NK e **NK cell engagers (NKCE)**, ovvero molecole progettate per potenziare il reclutamento e l'attivazione delle stesse.

Nguyen et al, Hemato 2021

Natural killer cell engagers for cancer immunotherapy



Tang et al, CRM 2026

In questo contesto, dati preclinici relativi ad AFM26, un nuovo anticorpo bispecifico tetravalente diretto contro il BCMA, hanno dimostrato una significativa attività anti-mieloma, evidenziandone il potenziale terapeutico nel trattamento del MM.

Nikkhoi et al, FONC 2025

UMG1 è target promettente nel mieloma multiplo

> [Leuk Lymphoma](#). 2022 Nov;63(11):2573-2578. doi: 10.1080/10428194.2022.2092854.
Epub 2022 Jul 12.

CD43 is an adverse prognostic factor in newly diagnosed multiple myeloma

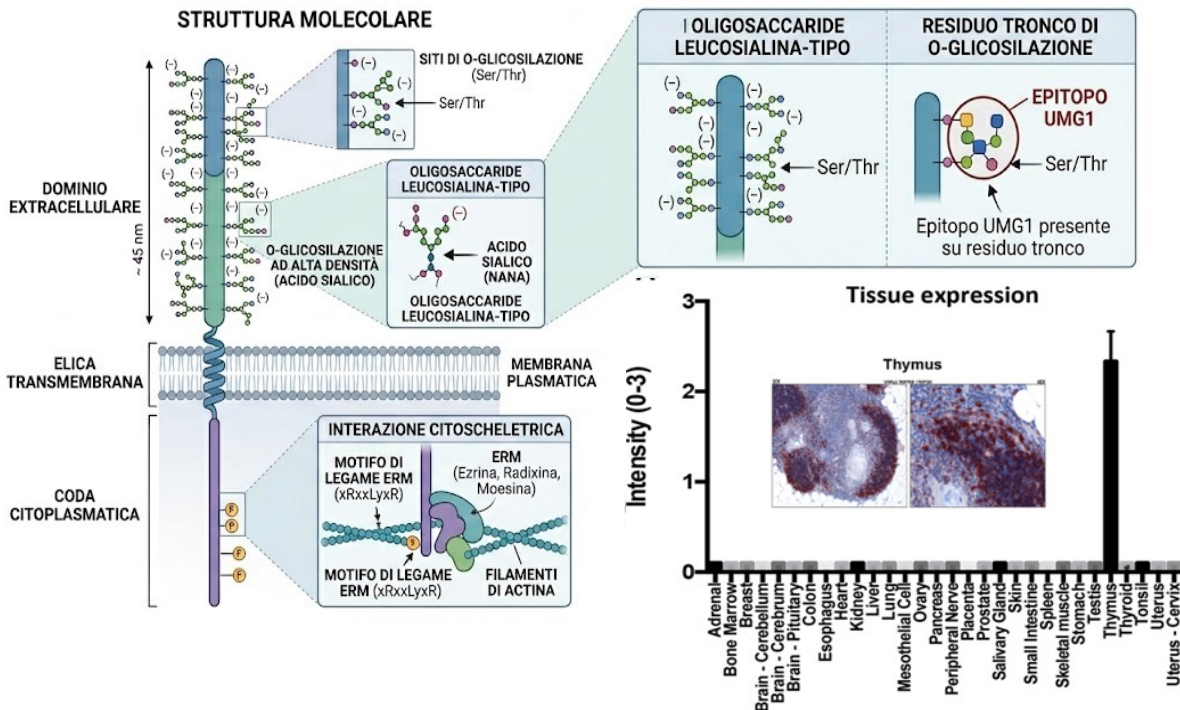
Patients with CD43 positive had significantly poor treatment response ($p = 0.021$), progression-free survival (PFS) ($p = 0.012$), and overall survival (OS) ($p = 0.023$) than those without CD43.

UMG1 COME NUOVO TARGET IMMUNOLOGICO

Il CD43 è una proteina di membrana sialoglicosilata coinvolta in diversi processi biologici, tra cui la proliferazione e la differenziazione cellulare, e studi recenti l'hanno anche implicata nella progressione tumorale.

UMG1, a differenza di CD43, che è espresso ubiquitariamente, non è espresso nei tessuti sani e studi più approfonditi ne hanno dimostrato la presenza in vari tumori ematologici e solidi. Questo profilo di sicurezza lo rende un ottimo candidato come nuovo bersaglio immunologico.

STRUTTURA MOLECOLARE DEL CD43 CON EPITOPO UMG1



UMG1 COME NUOVO TARGET IMMUNOLOGICO

Abbiamo sviluppato un anticorpo umanizzato afucosilato e 2 diversi bispecific T Cell Engager (BTCE) contro UMG1 per valutare l'attività citotossica dei linfociti T CD8+ nella leucemia linfoblastica acuta a cellule T, nel linfoma diffuso a grandi cellule B e nel linfoma cutaneo a cellule T

Open access

Original research



Therapeutic afucosylated monoclonal antibody and bispecific T-cell engagers for T-cell acute lymphoblastic leukemia

Daniele Caracciolo ,¹ Caterina Riillo,¹ Andrea Ballerini,² Giuseppe Gaipa,³

BJHaem
BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY

British Society for
Haematology
Caring • Learning • Leading

SHORT REPORT

 Open Access

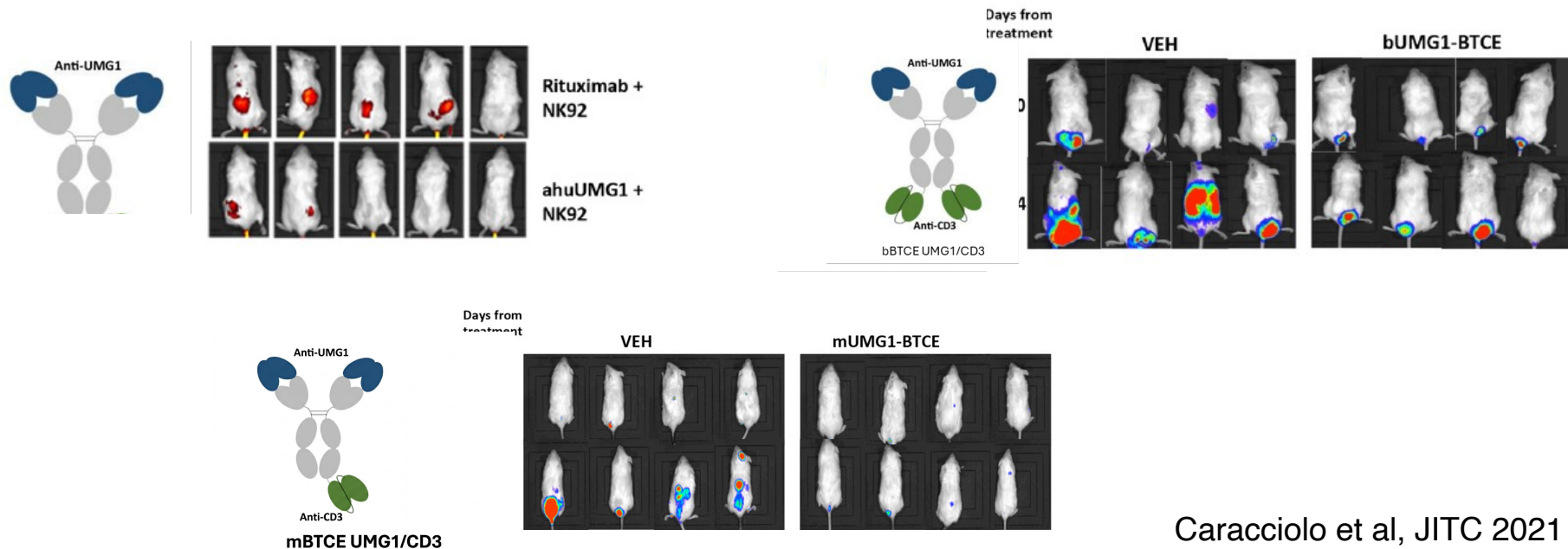


UMG1/CD3ε-bispecific T-cell engager redirects T-cell cytotoxicity against diffuse large B-cell lymphoma

[Daniele Caracciolo](#), [Nicoletta Polerà](#), [Beatrice Belmonte](#), [Francesco Conforti](#), [Stefania Signorelli](#),

UMG1 COME NUOVO TARGET IMMUNOLOGICO

Abbiamo sviluppato un anticorpo umanizzato afucosilato e 2 diversi bispecific T Cell Engager (BTCE) contro UMG1 per valutare l'attività citotossica dei linfociti T CD8+ nella leucemia linfoblastica acuta a cellule T, nel linfoma diffuso a grandi cellule B e nel linfoma cutaneo a cellule T



Caracciolo et al, JITC 2021

UMG1 Trispecific NK-engager UMG1-TRINK15

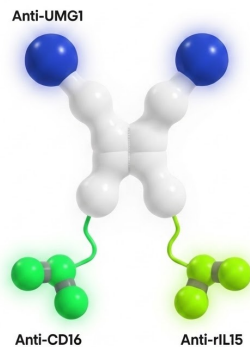
Sulla base del design di TriKe denominato 161533, attualmente in fase di studio per la leucemia mieloide acuta (LMA) e le sindromi mielodisplastiche (MDS), il nostro TriKe è stato progettato con tre siti di legame: uno che lega CD16a (clone **LSIV21**) sulle cellule NK, uno in grado di legare e attivare il recettore per la IL15 per la sopravvivenza e l'attività delle cellule NK, ed uno sulla cellula tumorale bersaglio, UMG1

UMG1-TRINK15

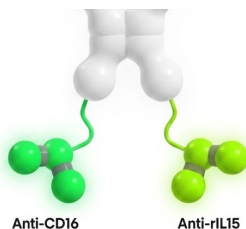
NC-TRINK15

Vantaggi

Svantaggi



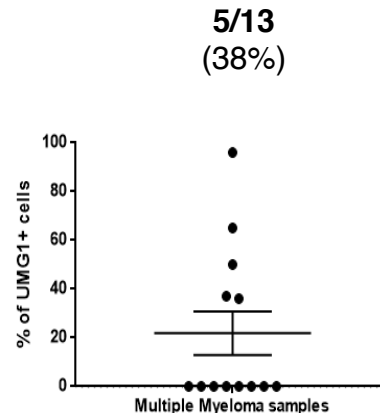
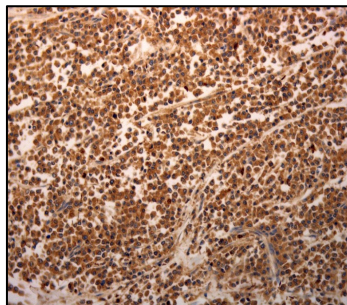
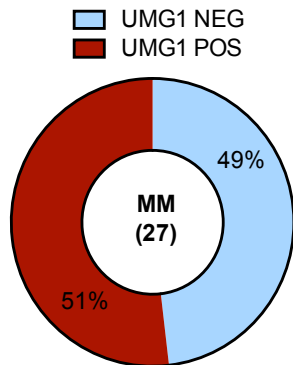
UMG1-TRINK15



UMG1-TRINK15

- Minor rischio della sindrome da rilascio di citochine (CRS)
- Superamento dell'exhaustion delle NK con l'aggiunta del braccio che lega il recettore per l'IL15
- Le cellule NK sono spesso meno compromesse nei pazienti immunodepressi.
- Le evidenze cliniche sono limitate attualmente

UMG1 è target promettente nel mieloma multiplo



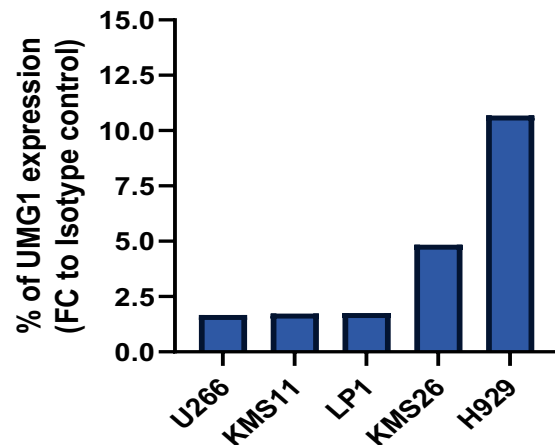
I microarray tissutali (TMA) per il mieloma multiplo sono stati acquistati da TissueArray.Com. I TMA sono vetrini istologici incubati l'anticorpo primario anti-UMG1 (diluizione 1:300) e la positività è stata rilevata mediante indagine di immunohistochimica.

Dei 27 TMA, il 51 % sono risultati positivi ad UMG1.

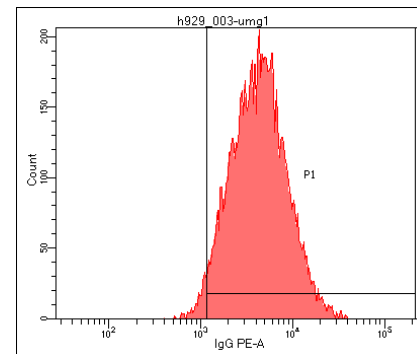
Gli aspirati midollare di pazienti affetti da MM sono stati analizzati mediante citofluorimetria, 5 pz su 13 hanno mostrato una positività ad UMG1.

UMG1 è target promettente nel mieloma multiplo

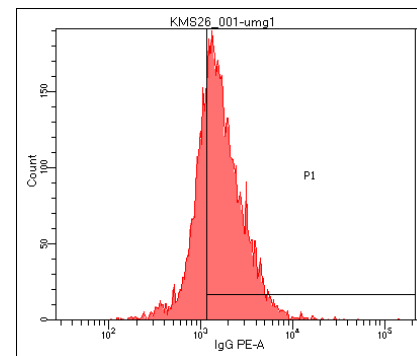
MM cell lines



La positività delle linee di MM: U266, KMS-11, LP1, NCI-H929 and U266 a UMG1 è stata testata in citofluorimetria. È riportato il Fold Change (FC) dell'espressione di UMG1 rispetto l'igG1 usata come controllo positivo. A destra le linee NCI-H929 e KMS26, con una positività rispettivamente del 96 e 70%.

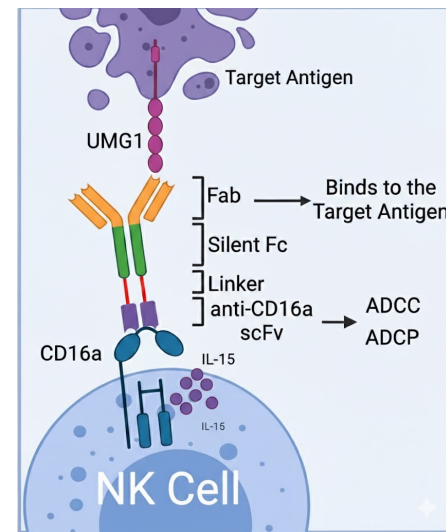
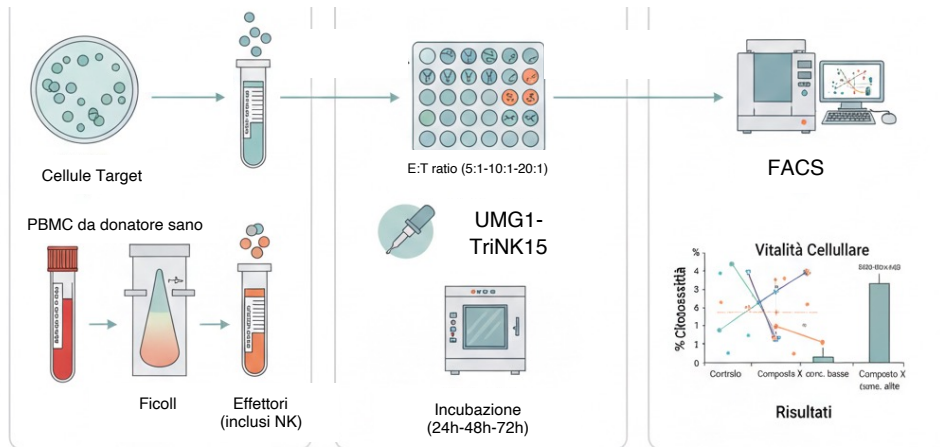


NCI-H929 96% UMG1+



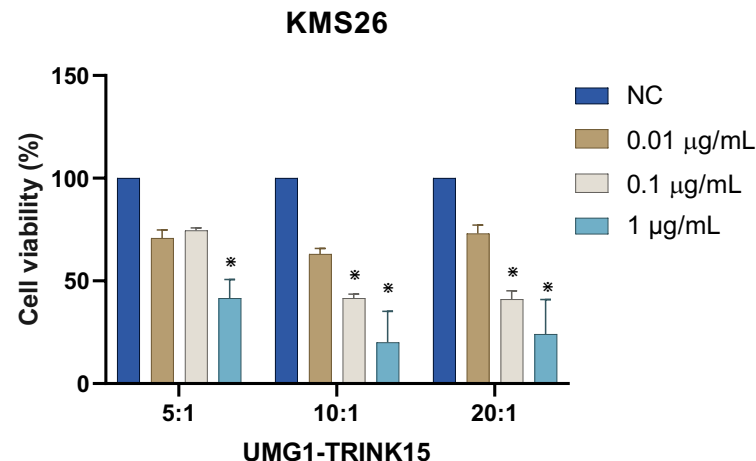
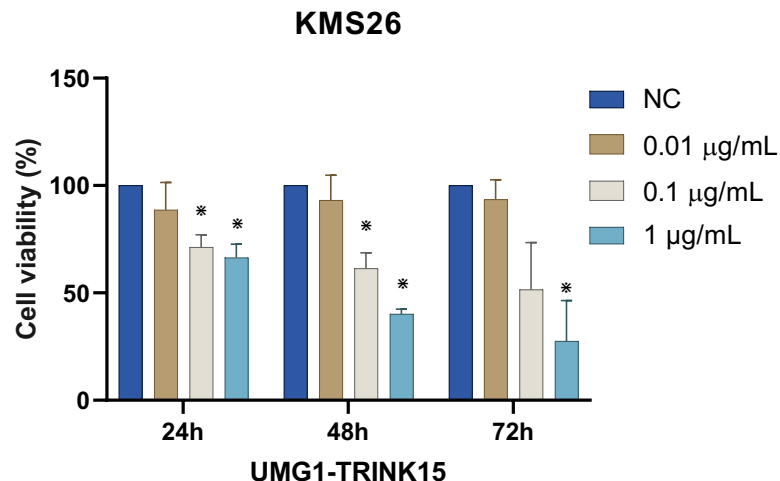
KMS26: 70% UMG1+

Sulle linee di MM UMG1+ sono stati eseguiti test di citotossicità



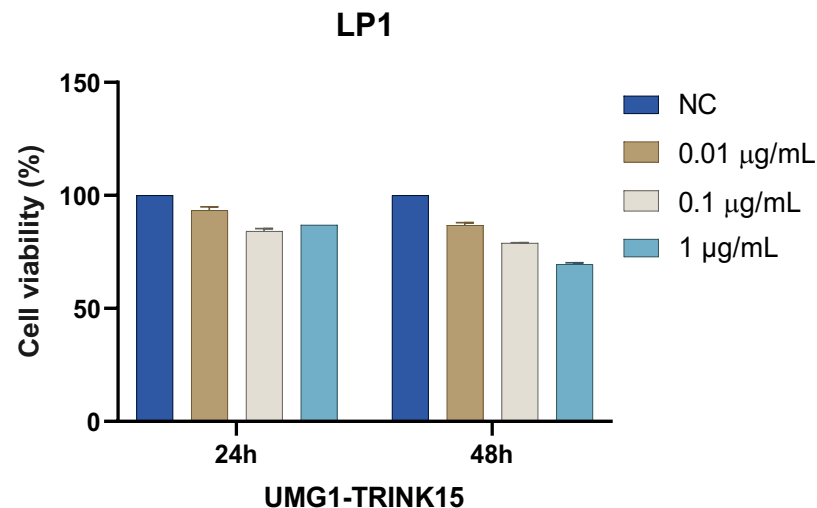
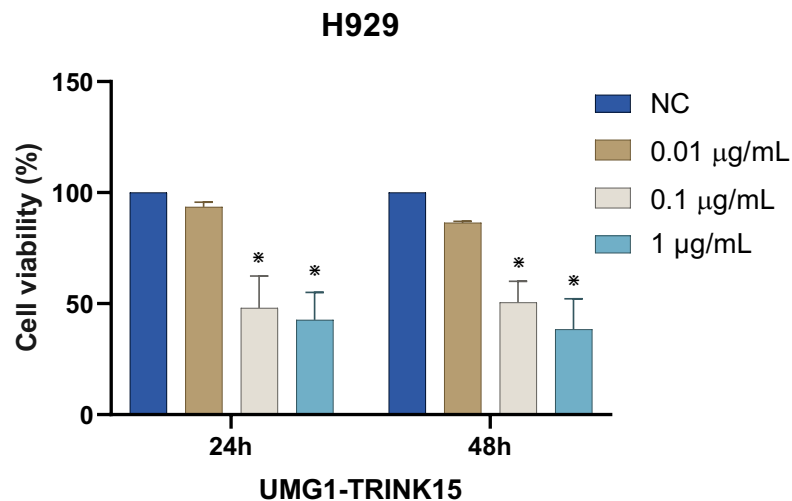
Sulle linea UMG1 + KMS26 sono state eseguite delle *coculture* con cellule tumorali e *PBMCs* da donatori sani per 48h e 72h con tre differenti rapporti Effector:Target e a dosi del TriKe UMG1 crescenti. Di questi è stato scelto il rapporto 10:1 per i successivi esperimenti. Il *cancer cell viability* è calcolato come la % di cellule tumorali negative all'Annexina V e al 7AAD (ANN-/7AAD-)

Sulle linee di MM UMG1+ sono stati eseguiti test di citotossicità



Sulle linea UMG1 + KMS26 sono state eseguite delle *coculture* con cellule tumorali e *PBMCs* da donatori sani per 48h e 72h con tre differenti rapporti Effector:Target e a dosi del TriKe UMG1 crescenti. Di questi è stato scelto il rapporto 10:1 per i successivi esperimenti. Il *cancer cell viability* è calcolato come la % di cellule tumorali negative all'Annexina V e al 7AAD (ANN-/7AAD-)

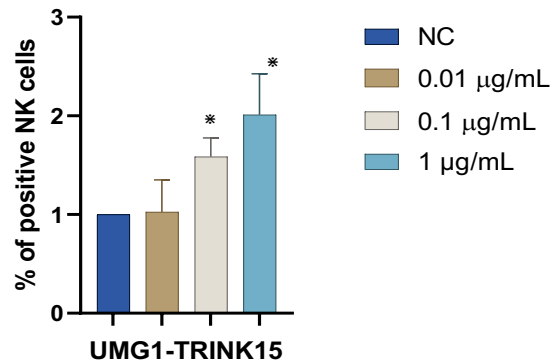
Il TriKe UMG1 è in grado di indurre una citotossicità significativa sulle NCI-H929 ma non sulle LP-1



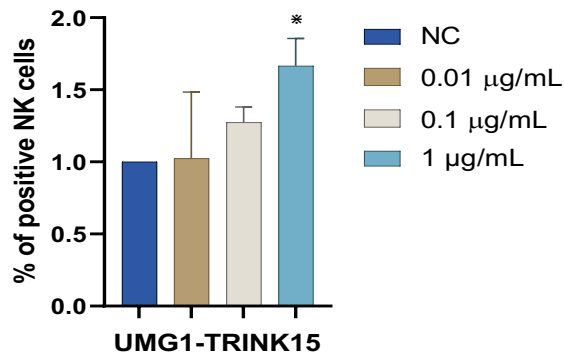
E' stato condotto un *time course* per 24h e 48h sulle NCI-H929 ed LP-1 a dosi crescenti del Trike. Le NCI-H929 che mostrano una forte positività al target raggiungono IC-50 a 24H di trattamento, al contrario delle LP-1 che hanno una blanda positività.

Il TriKe è in grado di indurre attivazione delle NK cells contro le cellule di MM

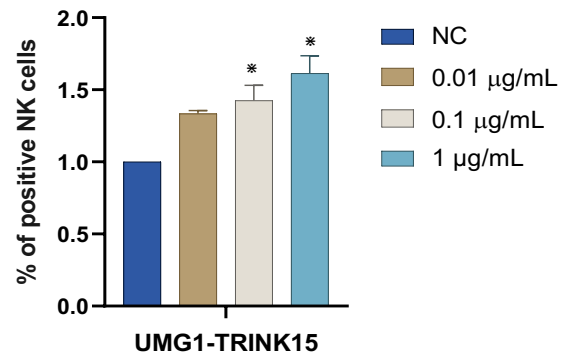
CD69



TNFα

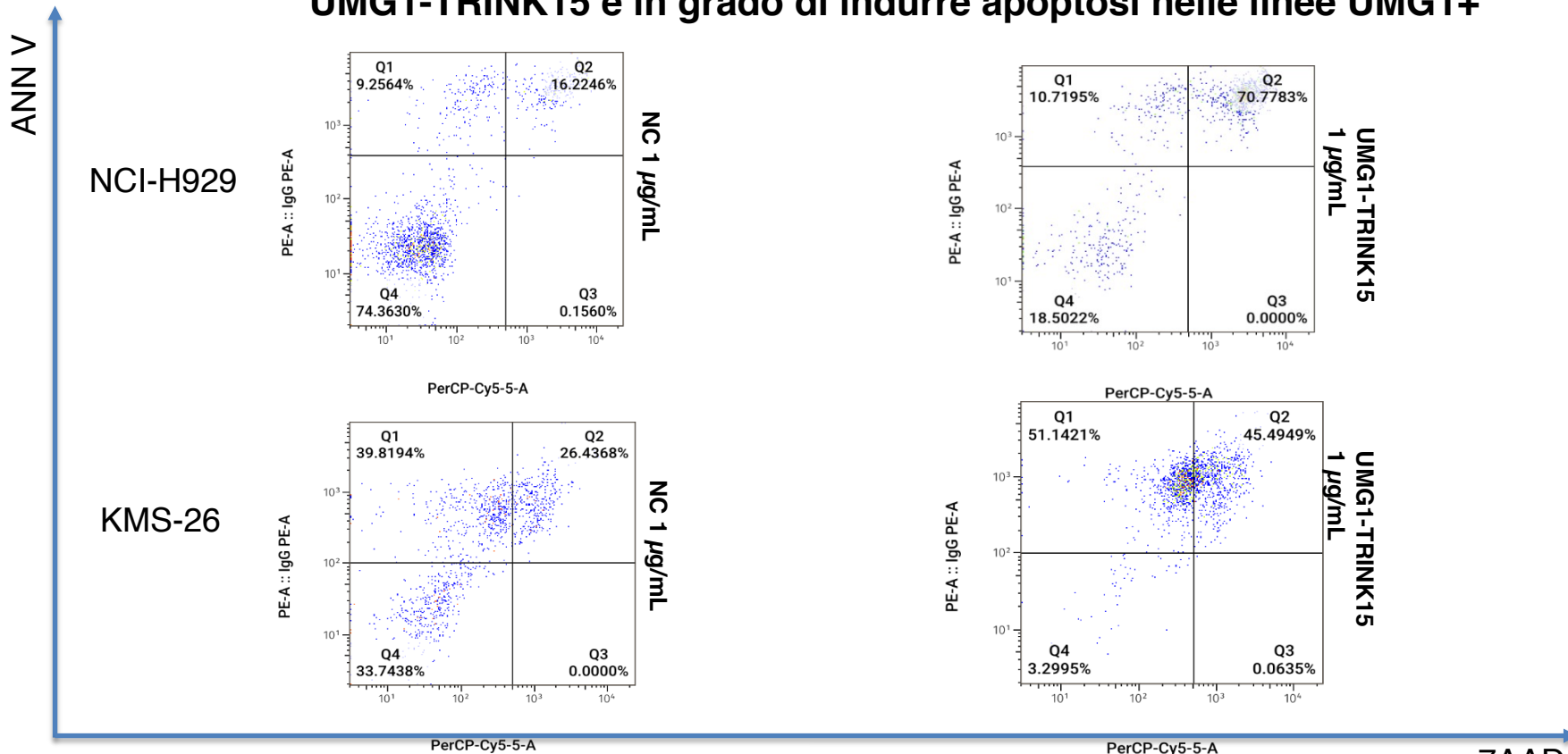


CD107a



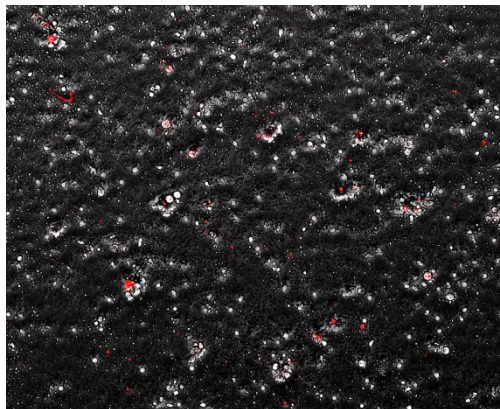
E' stata valutata l'attivazione sulle cellule effettrici NK (CD3-/CD56+) valutando il CD69, CD107a e il TNFα a 24h.

UMG1-TRINK15 è in grado di indurre apoptosi nelle linee UMG1+

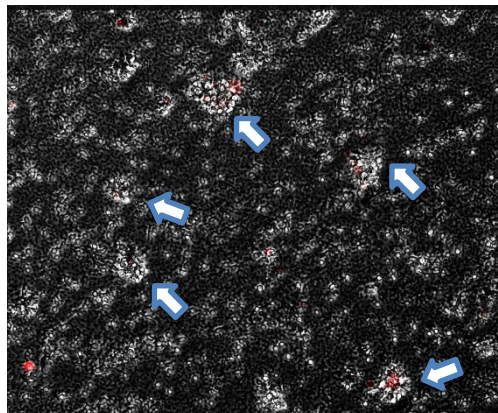


Il TriKe UMG1 induce il caratteristico rosetting contro le KMS-26

Kms261ug/ml NC



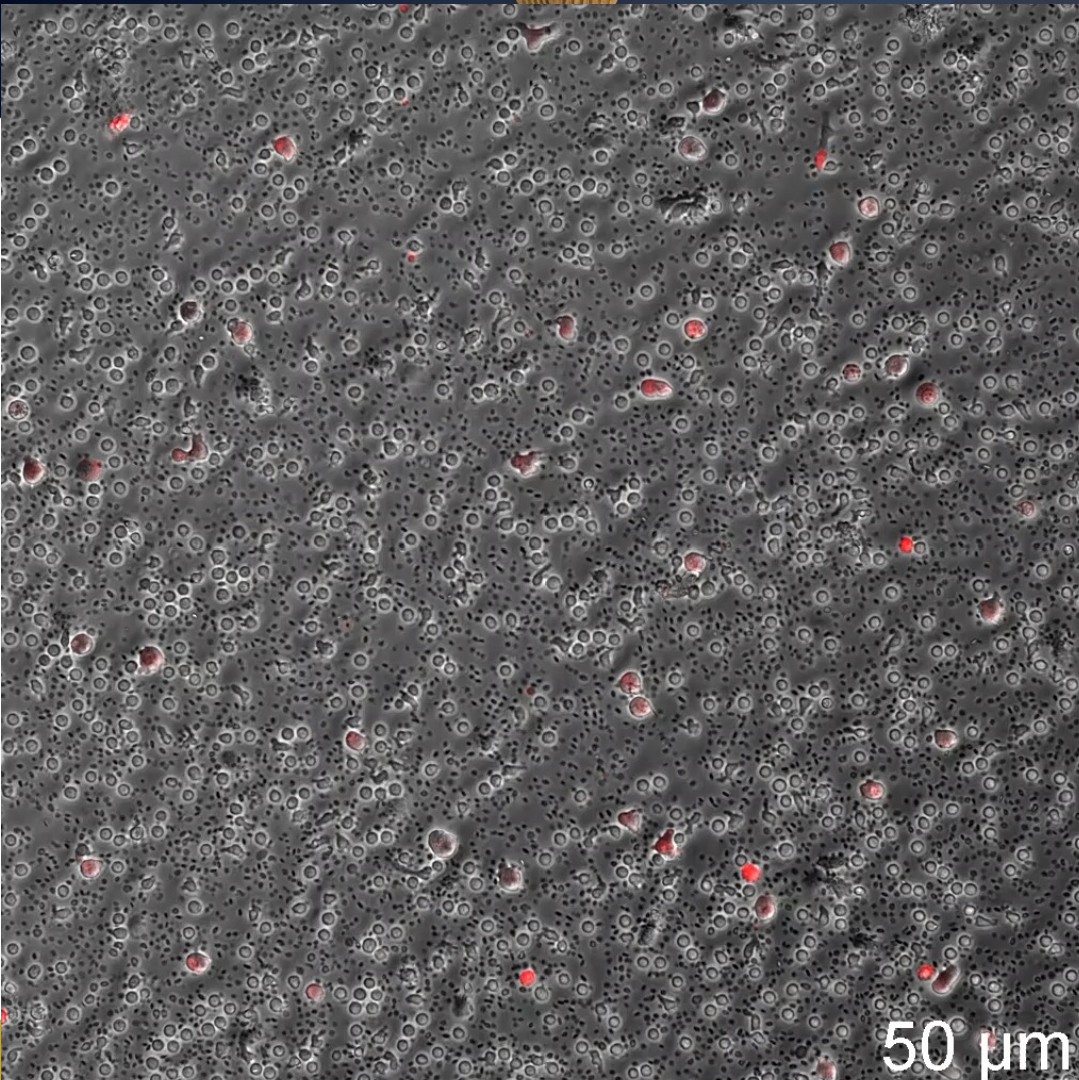
Kms26 1 ug/ml TriKe UMG1



KMS-26 : cellule rosse

PBMCs : cellule non colorate

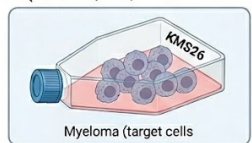
48 H



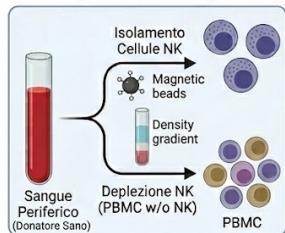
E' stato condotto un time-lapse di 48h sfruttando il microscopio THUNDER Imaging Systems microscope (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Le KMS-26 sono state colorate con Far Red, Ogni 20 minuti sono stati scattati dei fotogrammi.

UMG1-TriNK15 induce citotossicità mediata da NK

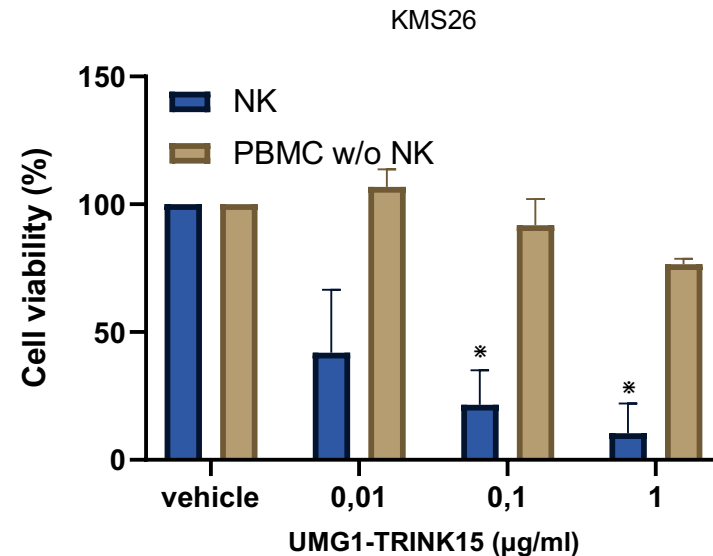
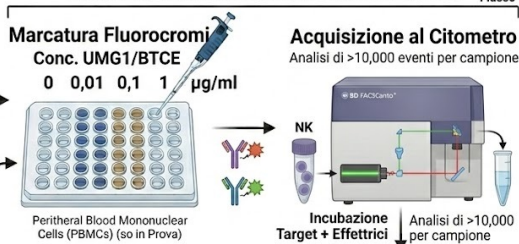
PREPARAZIONE DEI CAMPIONI (KMS26, NK, PBMC w/o NK)

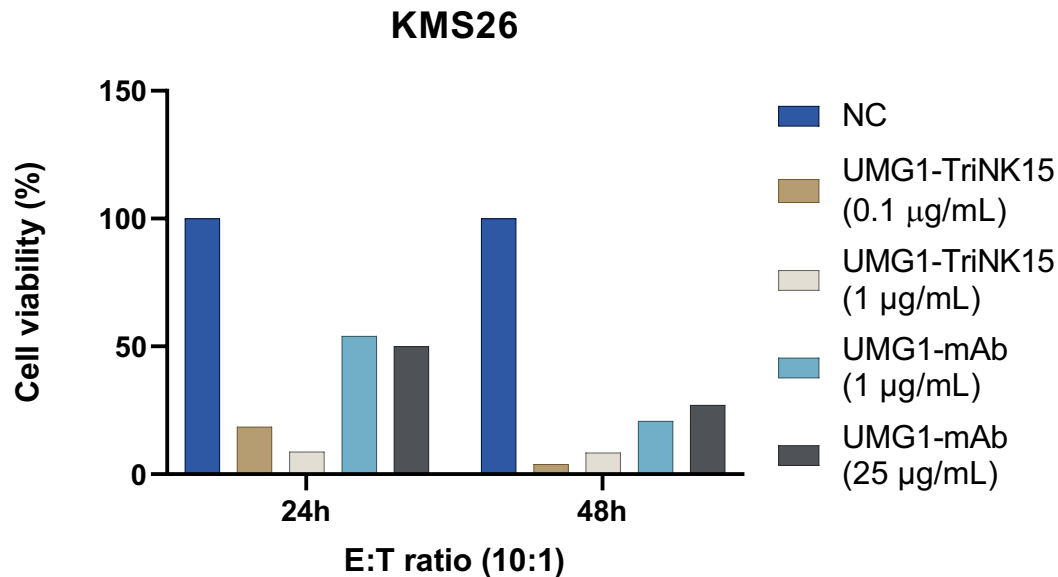
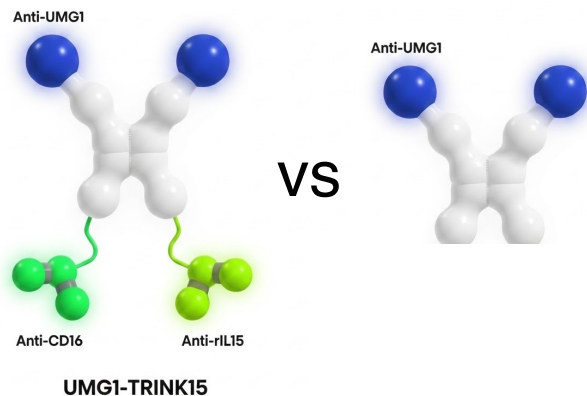


Cellule Effettrici (Donatore Sano)

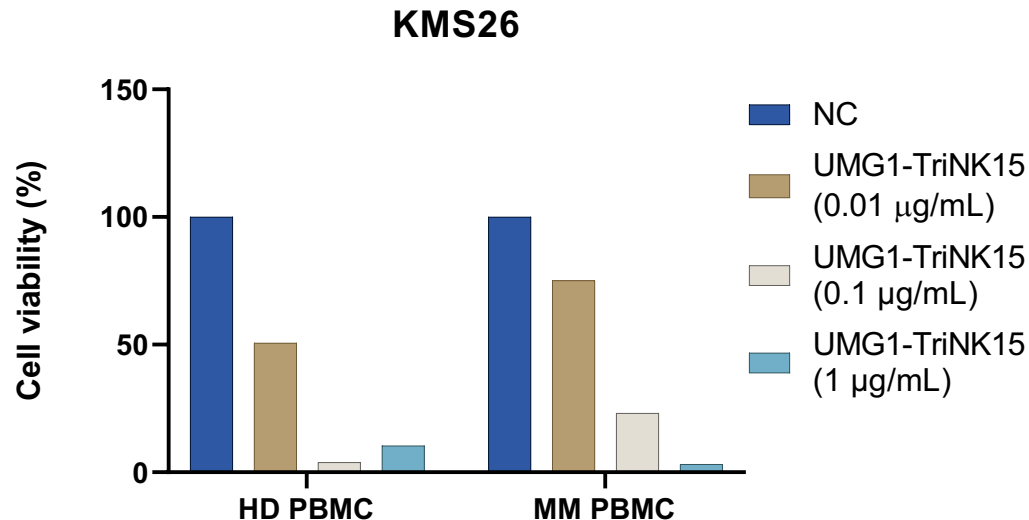
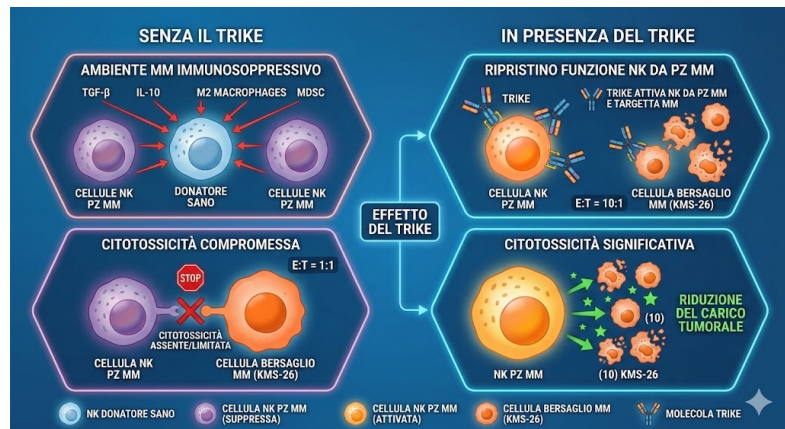


ANALISI PER CITOFLUORIMETRIA A FLUSSO



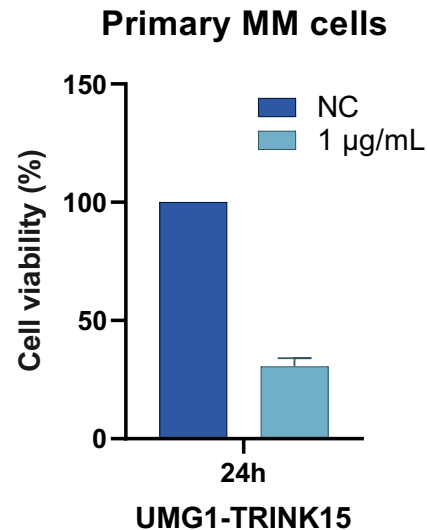
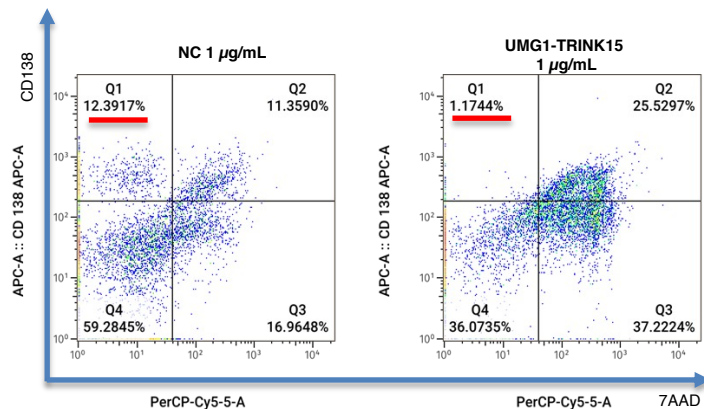
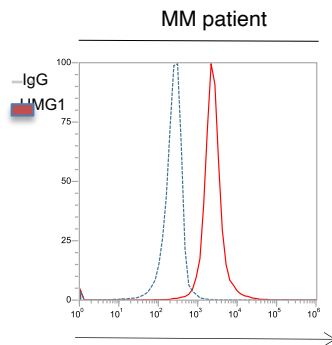
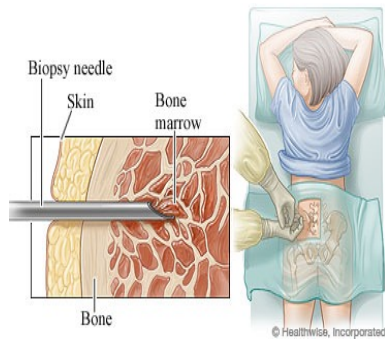


L'azione citotossica del Trike UMG1 è stata confrontata con il mAb UMG1 a 24 e 48h, con un rapporto E:T 10:1.



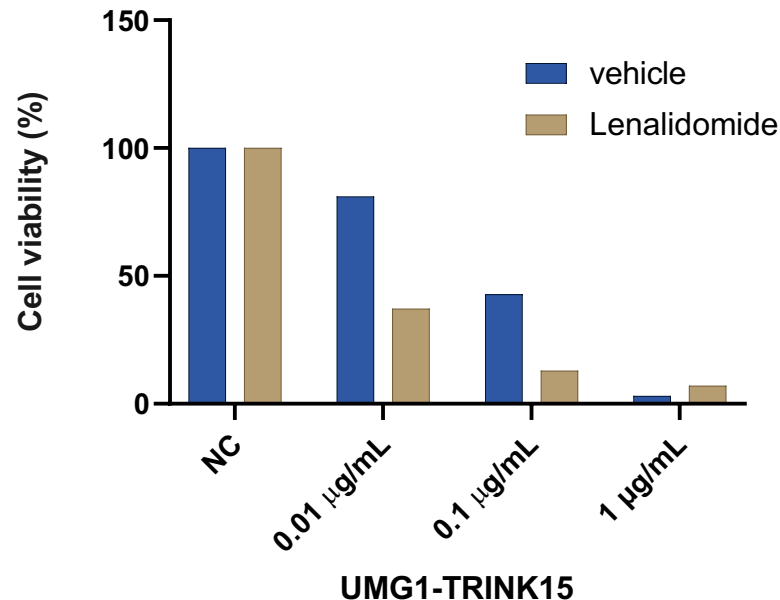
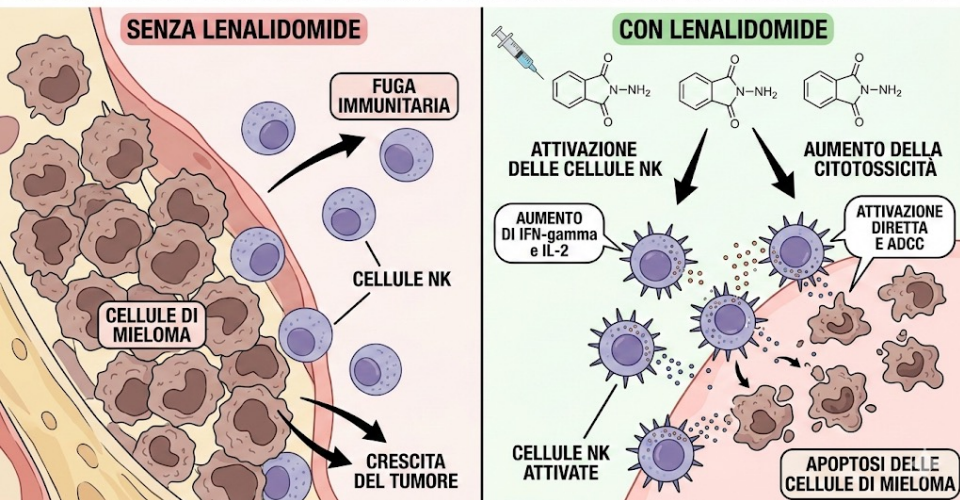
Nonostante l'ambiente immunosoppressivo tipico del MM, in presenza del Trike le NK provenienti da pz affetto da MM sono state in grado di mediare una citotossicità significativa contro le KMS-26 con un rapporto E:T di 10:1

Il TriKe UMG1 induce attivazione degli NK autologhi contro le cellule di MM

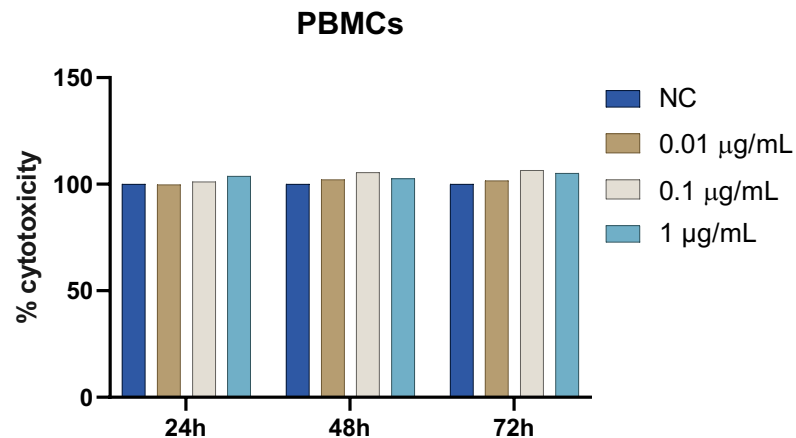
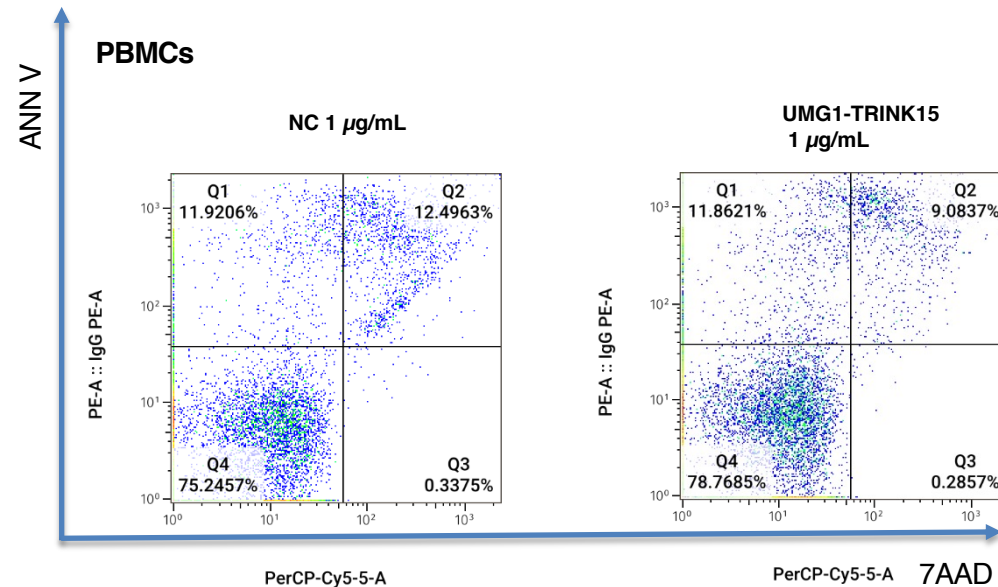


Il TriKe UMG1 ha effetto sinergico con la Lenalidomide

MECCANISMO D'AZIONE DELLA LENALIDOMIDE NEL MIELOMA MULTIPLO



UMG1-TRINK15 è safe sui PBMCs



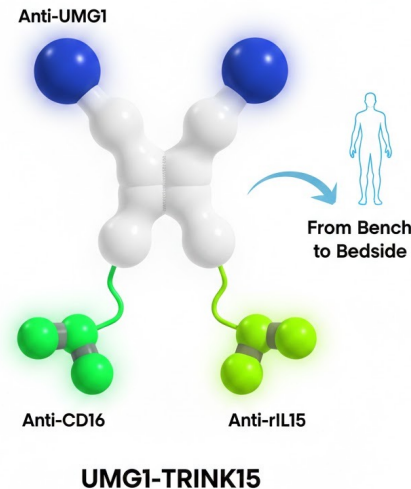


Conclusioni

- **Target Innovativo:** UMG1 (epitopo *unico* di CD43) si conferma un target ideale per l'immunoterapia nel Mieloma Multiplo, grazie all'assenza di espressione nei tessuti sani.
- **Efficacia del TriKE:** Il costrutto «off-the-shelf» **UMG1-TRINK15** ha dimostrato:
 - Una potente attivazione e degranolazione delle cellule NK.
 - Una citotossicità significativa e dose-dipendente contro linee cellulari di MM (NCI-H929, KMS26).
 - Un eccellente profilo di sicurezza (nessuna tossicità rilevata sui PBMCs sani).
- **Sinergia Terapeutica:** Risultati preliminari indicano un potenziamento dell'effetto citotossico in combinazione con farmaci immunomodulatori (Lenalidomide).

Future Steps

- **Validazione In Vivo:** Valutazione dell'efficacia antitumorale e della sicurezza in modelli murini xenograft di Mieloma Multiplo.
- **Espansione del Target:** Esplorazione dell'attività del TriKE su altre neoplasie ematologiche e tumori solidi UMG1-positivi.
- **Ottimizzazione del Protocollo:** Definizione dei dosaggi ottimali per la sinergia con i farmaci standard (IMiDs) in vista di un possibile sviluppo clinico.
- **Transizione al Paziente:** Caratterizzazione della risposta ex-vivo (correlazione con fenotipo NK) su campioni primari di midollo osseo di pazienti con MM refrattario/recidivante.



GRAZIE

Laboratorio Oncologia Medica e Traslazionale

Prof. Tassone Pierfrancesco
Prof. Tagliaferri Piersandro

Dott.ssa Sara Squillacioti
Dott.ssa Stefania Signorelli
Dott.ssa Manuela Altomare
Dott.ssa Nicoletta Polerà
Dott.ssa Katia Grillone

