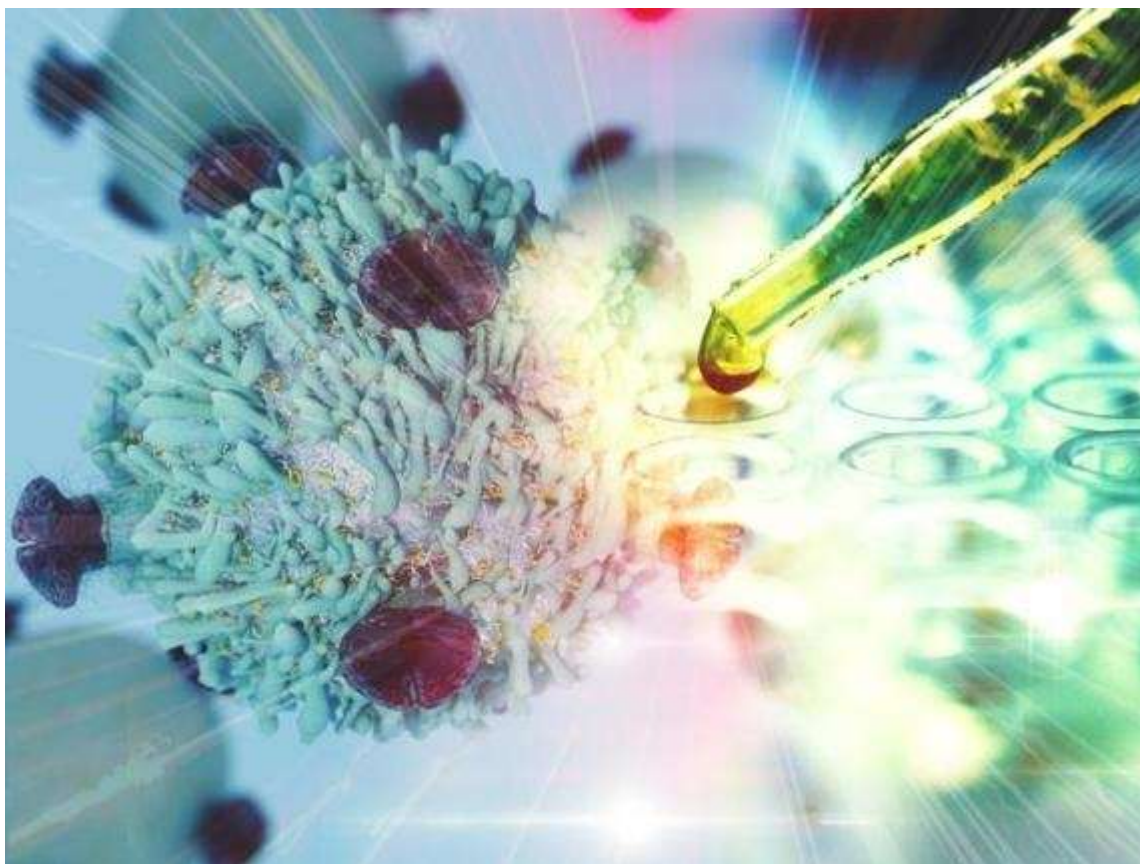


Melanoma: scoperto perché alcune cellule tumorali riescono a «nascondersi» dal sistema immunitario di Redazione Salute

Uno studio di fondazione Nibit, pubblicato su Science Advances, individua in una proteina la chiave della resistenza all'immunoterapia in una parte dei pazienti con melanoma metastatico (Fonte: <https://www.corriere.it/> 8 agosto 2026)



Perché due pazienti con lo stesso tumore, curati con la stessa terapia, possono avere destini così diversi? È la domanda che da anni guida la ricerca sul [melanoma metastatico](#), dove l'[immunoterapia](#) ha cambiato le prospettive di cura ma non funziona per tutti. Un nuovo studio dei ricercatori di Fondazione [NIBIT](#), pubblicato sulla rivista **Science Advances**, offre ora una risposta: ha individuato il meccanismo con cui alcune cellule tumorali riescono a sfuggire al sistema immunitario, e una proteina -NFATC2- che potrebbe diventare il bersaglio per fermarle.

Cellule che cambiano identità per sfuggire alle cure

Il punto di partenza è stato lo studio clinico NIBIT-M4, sviluppato dalla Fondazione NIBIT e coordinato da **Anna Maria Di Giacomo**, ordinario di Oncologia Medica dell'Università di Siena, sostenuto anche da Fondazione AIRC, che aveva testato su 19 pazienti la combinazione in sequenza di un farmaco epigenetico (la guadecitabina) e di un immunoterapico diretto contro CTLA-4 (l'ipilimumab): prima «svegliare» il tumore rendendolo riconoscibile, poi attaccarlo con le difese immunitarie del paziente attivate da ipilimumab. I risultati erano stati incoraggianti: a cinque anni dall'inizio del trattamento, circa il 29% dei pazienti era ancora vivo. Ma restava un mistero: perché la strategia funzionava solo per una parte di loro?

Per scoprirlo, i ricercatori hanno **analizzato le [biopsie](#) dei pazienti prima e durante la cura**, ricostruendo cellula per cellula ciò che accadeva dentro il tumore. La differenza tra chi rispondeva e chi no è emersa con chiarezza: nei pazienti che non rispondevano, le cellule del melanoma tendevano a "regredire" verso uno stato immaturo e molto plastico, capace di cambiare il loro comportamento biologico pur di sopravvivere all'attacco immunitario.

«Il melanoma non è una massa uniforme e immutabile. **Le cellule tumorali possono cambiare identità in risposta alle terapie**. Nei pazienti che non rispondono, **alcune di esse rimangono bloccate** in uno stato più immaturo e adattabile, che permette loro di sfuggire con maggiore facilità all'attacco del sistema immunitario» spiega **Michele Ceccarelli**, ordinario di Biologia Computazionale presso la University of Miami in Florida.

Rifugi blindati dentro il tumore

Lo studio ha scoperto anche dove si nascondono queste cellule "fuggitive": non sono sparse a caso, ma si **raggruppano in nicchie compatte al centro della massa tumorale**, dove riescono a proteggersi a vicenda e a mantenere più stabilmente la propria identità resistente all'immunoterapia.

«Non conta soltanto quali cellule sono presenti, ma anche dove si trovano e con quali altre cellule interagiscono. Le cellule resistenti tendono a organizzarsi in aree compatte: una struttura che ne stabilizza il comportamento e può diventare un elemento chiave per capire l'efficacia dei trattamenti» prosegue **Ceccarelli**.

Un trucco evolutivo rimesso in circolo

Uno degli effetti più sorprendenti del **farmaco epigenetico** è "risvegliare" tratti di [Dna](#) che il nostro [genoma](#) tiene normalmente spenti: resti di antichi virus, integrati nel nostro codice genetico nel corso dell'evoluzione. Quando questi vengono riattivati, la cellula tumorale li segnala come un'infezione in corso e scatta un allarme che richiama le difese immunitarie. Il **farmaco epigenetico riattiva parti del Dna** normalmente mantenute silenziose. Questo risveglio viene percepito dalla cellula come un segnale di allarme simile a quello prodotto da un virus. In questo modo il **tumore può diventare più visibile e quindi più facilmente attaccabile dalle difese immunitarie**.

NFATC2: l'interruttore da spegnere

«Abbiamo utilizzato l'analisi combinata del profilo di espressione genica e del profilo epigenetico a livello della singola cellula tumorale per individuare diversi "stati" delle cellule tumorali e abbiamo studiato quali di questi tendono ad essere più o meno transienti (plasticità cellulare). Uno di questi stati particolarmente resistenti ai farmaci è orchestrato da un singolo marcatore che funge da regista molecolare: la proteina NFATC2, che sembra tenere le cellule del melanoma "bloccate" nello stato immaturo e resistente alla immunoterapia», conclude Ceccarelli. I risultati

sono stati confermati anche su un campione molto più ampio: oltre **400 pazienti provenienti da otto studi indipendenti**, in cui lo stesso schema si è ripetuto. Chi mostrava cellule immature e resistenti dopo il trattamento aveva una prognosi peggiore. «Questa ricerca ci permette di fare **un ulteriore passo in avanti**. Non osserviamo più soltanto se una terapia funziona, ma comprendiamo in che modo modifica il tumore, perché alcune cellule resistono, e quali meccanismi potrebbero essere colpiti. L'obiettivo futuro è sviluppare strategie capaci non solo di attivare il sistema immunitario, ma anche di **impedire al melanoma di adattarsi e nascondersi**, ed è proprio in questa direzione che stiamo lavorando nell'ambito dello studio clinico NIBIT-ML1 promosso anch'esso dalla Fondazione NIBIT», conclude **Maio**.