

28. Aprile

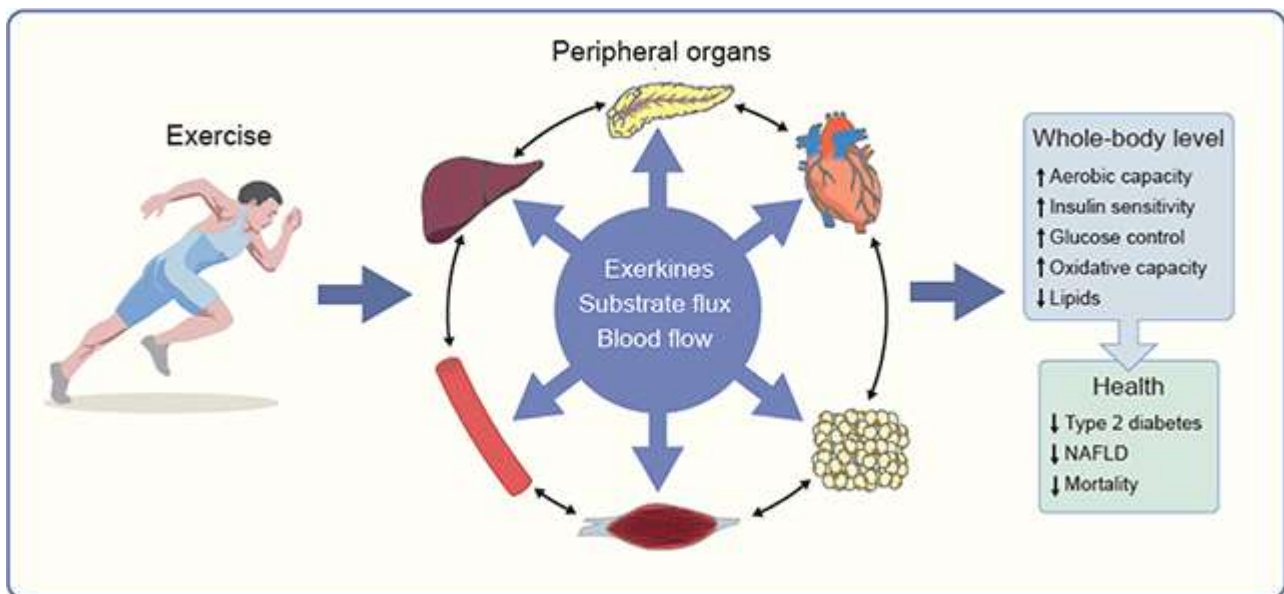
Il paradosso della "miochina IL-6"

Limiti dei paradossi:
*Ricordatevi che con questa storia del
"Siamo troppo diversi per stare assieme"
oggi non avremmo il vitello tonnato.*

Premessa: il Paradosso

Il muscolo scheletrico è stato identificato come un organo endocrino. È stato quindi suggerito che le citochine e altri peptidi prodotti, espressi e rilasciati dalle fibre muscolari ed esercitano effetti paracrini, autocrini o endocrini dovrebbero essere classificati come "miochine".

Recenti ricerche dimostrano che i muscoli scheletrici possono produrre ed esprimere citochine appartenenti a famiglie nettamente diverse. Tuttavia, la prima miochina identificata e più studiata è il recettore gp130 citochina interleuchina-6 (IL-6). IL-6 è stato scoperto come una miochina a causa dell'osservazione che aumenta fino a 100 volte nella circolazione durante l'esercizio fisico.



L'identificazione della produzione di IL-6 da parte del muscolo scheletrico durante l'attività fisica ha generato un rinnovato interesse per il ruolo metabolico di IL-6 perché ha creato un paradosso. Da un lato, l'IL-6 è marcatamente prodotto e rilasciato nel periodo post-esercizio quando l'azione dell'insulina è potenziata ma, dall'altro, l'IL-6 è stata associata all'obesità e alla ridotta azione dell'insulina.

Pedersen Bket al. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev. 2008 Oct;88(4):1379-406.

Il muscolo scheletrico è un tessuto metabolicamente attivo che secerne varie proteine. È stato proposto che queste cosiddette miochine influenzino la fisiologia muscolare e esercitino effetti sistemici su altri tessuti e organi. Tuttavia, i cambiamenti nel profilo secretorio possono partecipare alla fisiopatologia delle malattie metaboliche.

Il team di **Sonja Hartwig** el *Institute of Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry, German Diabetes Center, Duesseldorf,*



DDZ
Deutsches Diabetes-Zentrum

nel report

Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells.
Biochim Biophys Acta. 2014 May;1844(5):1011-7.

Ha caratterizzato il secretoma di cellule muscolari scheletriche umane primarie differenziate (hSkMC) derivate da donatori adulti sani combinando tre diversi approcci non mirati basati sulla spettrometria di massa e un metodo basato sul rilevamento anticorpale

Ciò ha portato all'identificazione di **548 proteine non ridondanti** in mezzi condizionati da hSkmc. *Per le proteine 501, potrebbe essere dimostrata un'espressione significativa di mRNA. Applicazione di rigorosi filtri consecutivi utilizzando i database di segnali SignalP, SecretomeP e ER_retention, 305 proteine sono state assegnate come potenziali miochine di cui 12 proteine contenenti un peptide segnale secretorio non erano state precedentemente descritte.*

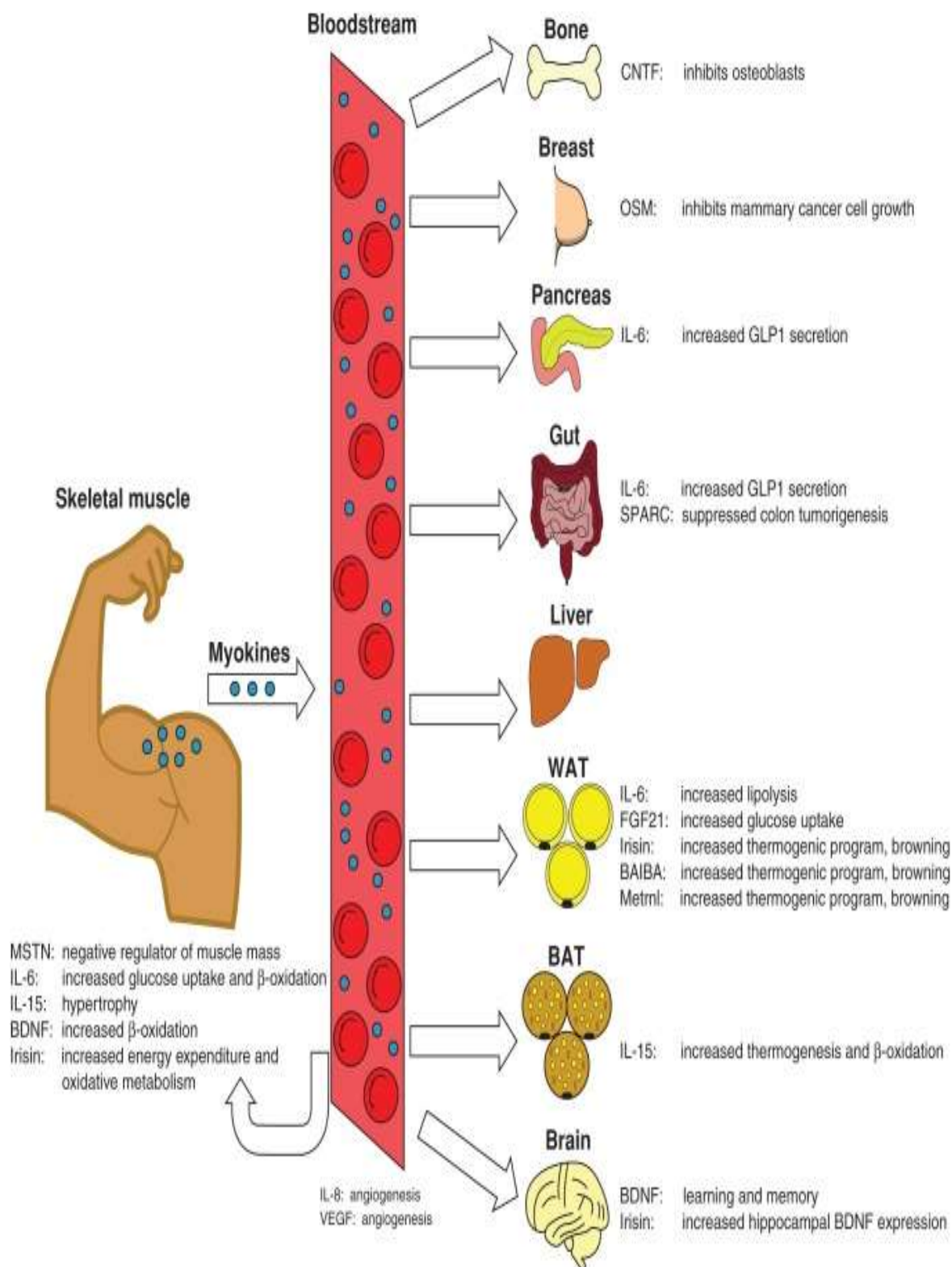
Questo studio completo di profilazione del secretoma del muscolo scheletrico umano ha ampliato ampia la conoscenza della composizione del miochinoma umano contribuendo alla comprensione del ruolo delle miochine in molteplici processi biologici.

Hartwig S et al. Secretome profiling of primary human skeletal muscle cells. Biochim Biophys Acta. 2014 May;1844(5):1011-7.

L'esercizio fisico **regolare** è un formidabile regolatore della sensibilità all'insulina e del metabolismo sistemico generale sia attraverso eventi acuti guidati da ogni sessione di esercizio sia attraverso adattamenti cronici.

Di conseguenza, l'esercizio fisico **regolare** riduce significativamente i rischi di malattie metaboliche croniche, tra cui il diabete di tipo 2 e la steatosi epatica non alcolica.

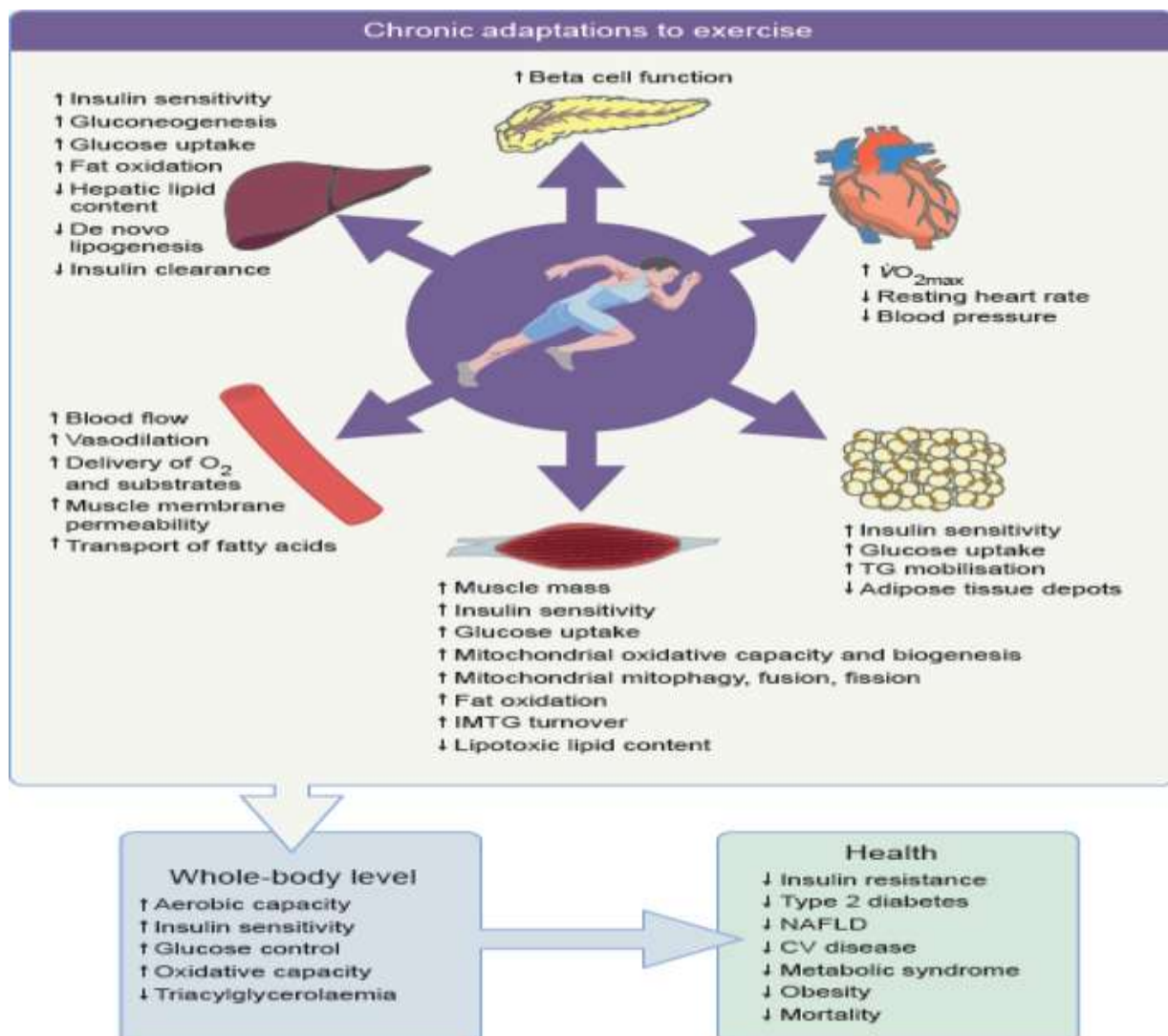
Molti dei benefici per la salute metabolica dell'esercizio dipendono dagli adattamenti del muscolo scheletrico; tuttavia, ci sono molte prove che l'esercizio esercita molti dei suoi benefici metabolici attraverso **il fegato, il tessuto adiposo, il sistema vascolare e il pancreas.**



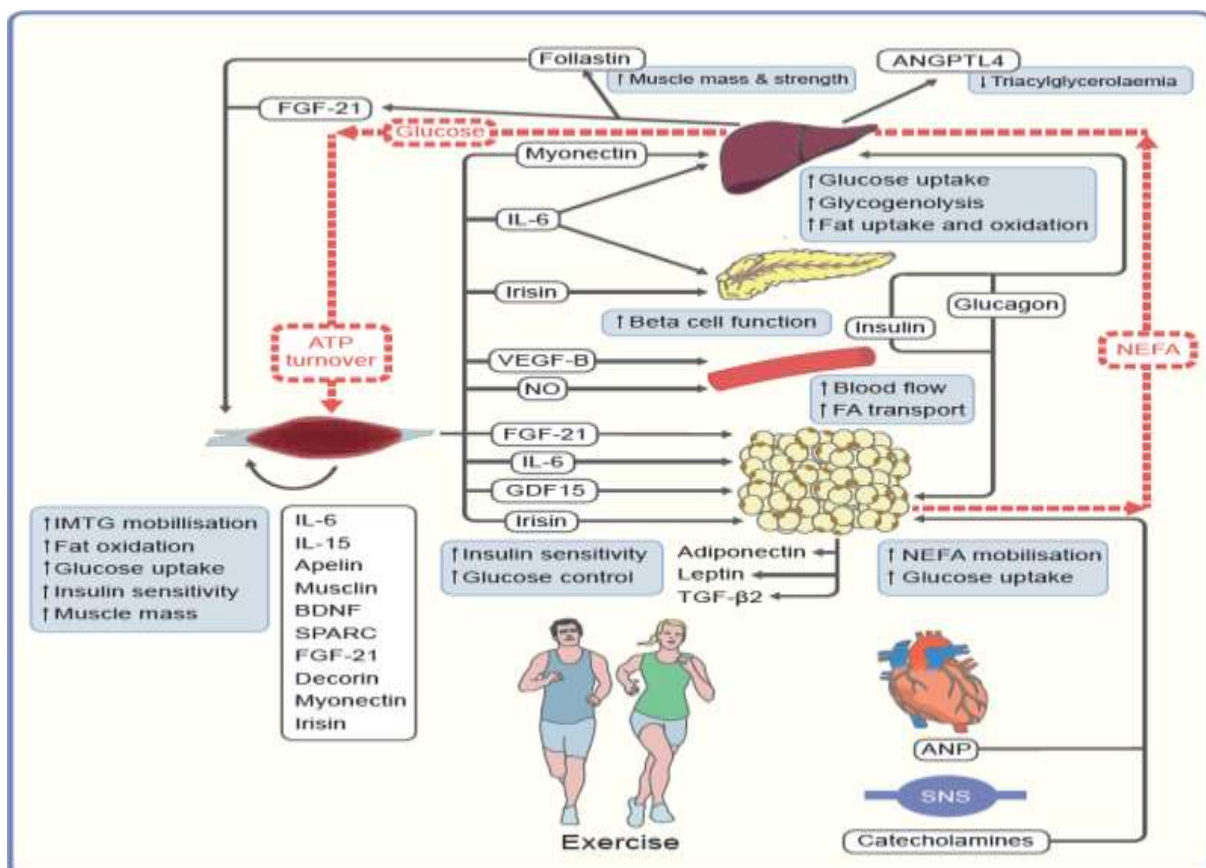
John Thyfault e Audrey Bergouignan *del Department of Molecular and Integrative Physiology, University of Kansas Medical Center,.*



Hanno schematicamente riassunto evidenziato come l'esercizio riduca il rischio di malattie metaboliche attivando cambiamenti metabolici nei tessuti muscolari non scheletrici. Hanno ricostruito una panoramica degli adattamenti indotti dall'esercizio all'interno di ciascun tessuto e analizzato il lavoro emergente sull'integrazione indotta dall'esercizio della comunicazione inter-tessuto da parte di una varietà di molecole di segnalazione, ormoni e citochine denominate collettivamente "exercine".



Effetti cronici dell'esercizio sui principali organi periferici coinvolti nella regolazione dell'omeostasi energetica e sugli effetti metabolici di tutto il corpo associati e sugli effetti sistemici sulla salute. L'esercizio fisico migliora il VO₂max, diminuisce la frequenza cardiaca a riposo e la pressione sanguigna e aumenta la massa muscolare totale. La rete microvascolare è espansa e la risposta dilatatoria microvascolare è migliorata. La funzione delle cellule beta è migliorata insieme a un maggiore assorbimento di glucosio nel sangue da parte dei muscoli, del tessuto adiposo e del fegato e la sensibilità all'insulina dei tessuti periferici è migliorata. La capacità di mobilizzazione dei NEFA dal tessuto adiposo è migliorata insieme a una maggiore capacità del fegato per la produzione di glucosio e una diminuzione della lipogenesi de novo. Capacità di ossidare il grasso nel fegato e nei muscoli in associazione con una maggiore capacità ossidativa mitocondriale, biogenesi e dinamica. Ciò si traduce in depositi di tessuto adiposo viscerale ridotti e accumulo di grasso ectopico. Complessivamente questi adattamenti strutturali, funzionali e metabolici migliorano la capacità aerobica, la sensibilità all'insulina di tutto il corpo, il controllo del glucosio, capacità ossidativa e ridurre la triglicerolemia e l'infiammazione cronica. Questi cambiamenti riducono il rischio di sviluppare insulino-resistenza, diabete di tipo 2, NAFL e malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, obesità e, in ultima analisi, mortalità precoce. CV, cardiovascolare; IMTG, triacilgliceroli intramuscolari; TG, triacilgliceroli.



Inter-organ crosstalk e flussi di substrato durante l'esercizio. Sulla base di dati recenti negli animali e nell'uomo, si ipotizza che durante l'esercizio si verifichi la seguente cascata di eventi. Il turnover dell'ATP, la deplezione del glicogeno e/o la contrazione muscolare innescano la secrezione di miochine che agiranno in modo paracrina e agiranno sulla massa muscolare scheletrica e sul metabolismo, inclusi IL-6 e IL-15, apelin, musclin e BDNF) o in modo endocrino (moda sul

metabolismo e sulla funzione del fegato (mionectina, IL-6), del pancreas (IL-6), della microvascolarizzazione (VEGF-B, NO) e del tessuto adiposo (IL-6, FGF21, irisina, GDF15) o di altri tessuti (SPARC e decorina). La secrezione pancreatica di glucagone è aumentata e l'insulina è diminuita, le catecolamine sono secrete dal sistema nervoso simpatico e l'ANP dal cuore. Queste molteplici azioni contribuiscono congiuntamente ad attivare l'uso da parte del muscolo scheletrico degli acidi grassi intramuscolari, l'ossidazione dei grassi, l'assorbimento del glucosio plasmatico e la sensibilità all'insulina, stimola la mobilizzazione dei NEFA del tessuto adiposo e attiva la produzione epatica di glucosio endogeno. Insieme, è probabile che questi fattori molecolari contribuiscano ai benefici per la salute dell'esercizio, vale a dire aumento della massa muscolare, riduzione della triacilglicerolemia, miglioramento della sensibilità all'insulina e controllo del glucosio. I flussi del substrato sono indicati da linee rosse tratteggiate. ANGPTL4, 4 simile all'angiopoietina; BDNF, fattore neurotrofico derivato dal cervello; FGF-21, fattore di crescita dei fibroblasti 21; GDF15, fattore di crescita e differenziazione 15; SNS, sistema nervoso simpatico; SPARC, proteina secreta acida e arricchita in cisteina; TG, triacilgliceroli; VEGF-B, fattore di crescita dell'endotelio vascolare B. l'ossidazione dei grassi, l'assorbimento del glucosio plasmatico e la sensibilità all'insulina, stimola la mobilizzazione dei NEFA del tessuto adiposo e attiva la produzione epatica di glucosio endogeno. Insieme, è probabile che questi fattori molecolari contribuiscano ai benefici per la salute dell'esercizio, vale a dire aumento della massa muscolare, riduzione della triacilglicerolemia, miglioramento della sensibilità all'insulina e controllo del glucosio.

Nel complesso, le prove indicano chiaramente che l'esercizio è un robusto modulatore del metabolismo e un potente agente protettivo contro le malattie metaboliche, e questo è probabilmente dovuto al fatto che migliora notevolmente la funzione metabolica in più organi

Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. Diabetologia. 2020 Aug;63(8):1464-1474.

Indubbiamente l'esercizio fisico è un metodo altamente efficace per prevenire diverse condizioni patologiche, come l'obesità, il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari, in gran parte dovute agli adattamenti metabolici indotti dall'esercizio nel muscolo scheletrico.

Tuttavia, le modalità con cui l'esercizio induce gli effetti benefici nei muscoli resta da chiarire completamente.

L'autofagia è un percorso di degradazione lisosomiale che regola il riciclaggio dei nutrienti, la produzione di energia e il controllo della qualità degli organelli. Il percorso dell'autofagia è sovraregolato in risposta allo stress durante l'esercizio e la contrazione muscolare e può essere un meccanismo importante che media i benefici per la salute indotti dall'esercizio.

Numerosi studi hanno indicato che l'esercizio fisico induce l'autofagia non selettiva e la mitofagia selettiva nel muscolo scheletrico nei modelli animali e nell'uomo.

Le vie di segnalazione AMPK-ULK1 e FoxO3 svolgono un ruolo essenziale nell'attivazione del meccanismo autofagico a monte nel muscolo scheletrico durante l'esercizio.

L'attività autofagica è necessaria per i benefici per la salute dell'esercizio, poiché in diverse linee di topi con deficit di autofagia gli effetti indotti dall'esercizio vengono aboliti.

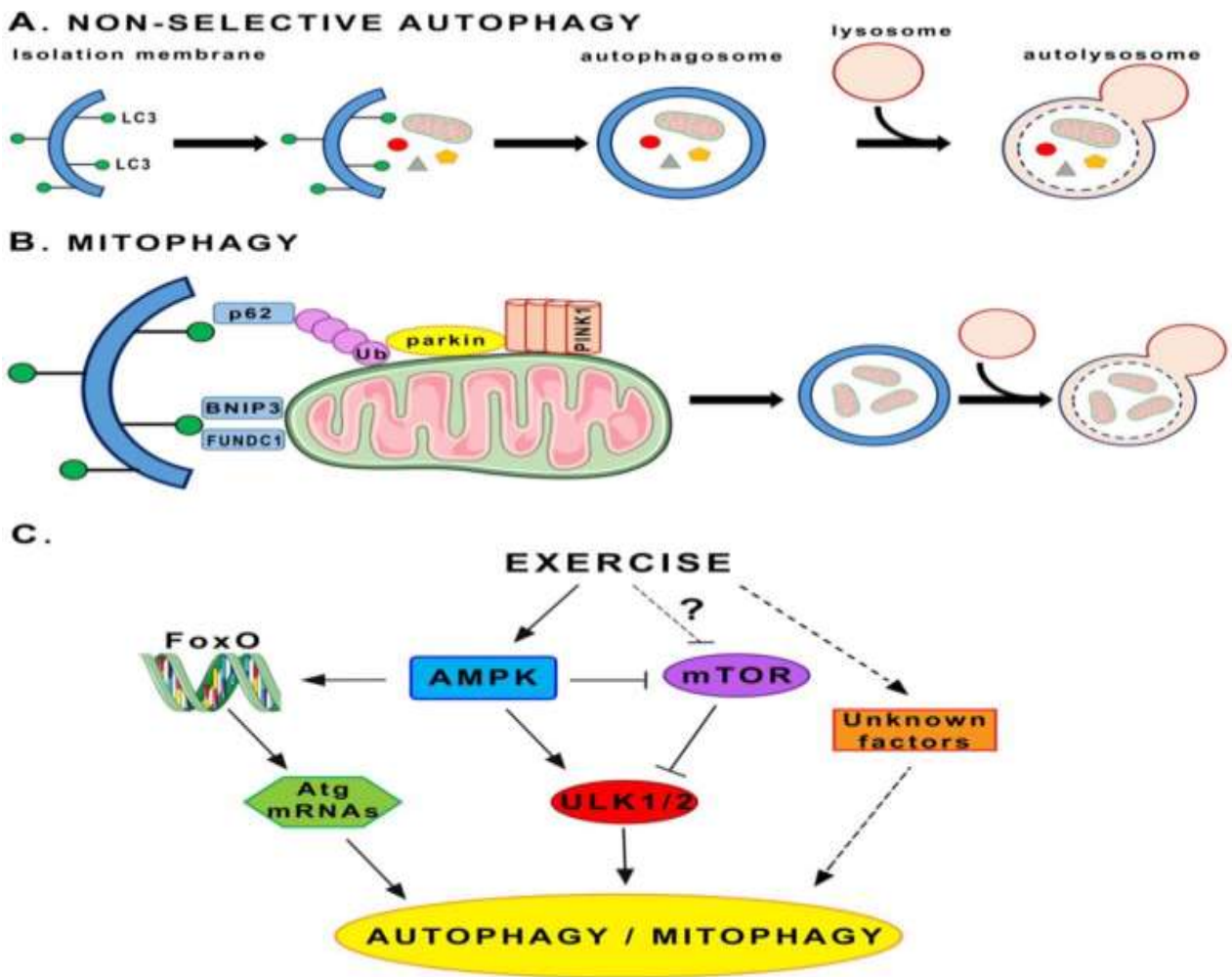
Una rappresentazione sintetica del percorso autofagico non selettivo ci dice che

Dopo la fase di nucleazione e allungamento, l'autofagosoma maturo contenente una porzione di citoplasma si fonde con il lisosoma, in cui il contenuto cellulare viene degradato (A) .

Durante la Mitofagia (B) , in cui il meccanismo dell'autofagia riconosce selettivamente i recettori citosolici (come p62 reclutati dalla via PINK1\Parkin) che si legano ai mitocondri ubiquitinati, o le proteine del recettore della membrana esterna mitocondriale, come BNIP3 e FUNDC1. I mitocondri vengono quindi degradati nell'autolisosoma.

Le principali vie di segnalazione a monte (C) che inducono autofagia e mitofagia durante l'esercizio. L'attivazione di AMPK stimola l'autofagia inibendo mTOR e inducendo la chinasi ULK1/2. AMPK promuove anche l'espressione del fattore di trascrizione FoxO3, che sovraregola più geni autofagici a livello trascrizionale.

Diversi fattori circolanti sconosciuti possono anche contribuire all'induzione dell'autofagia dopo l'esercizio.



Il **team di Kuramoto** del Department of Cell and Developmental Biology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago,



sta cominciando a chiarire alcuni aspetti del “paradosso” della miochina-IL6.

L'esercizio fisico induce l'autofagia sistemica, un processo mediante il quale i nutrienti vengono recuperati da macromolecole e organelli, ma che è stato studiato principalmente nel muscolo scheletrico.

Kuramoto *et al.* scoperto che l'autofagia indotta nel fegato era necessaria per i benefici metabolici sistemici dell'esercizio fisico.

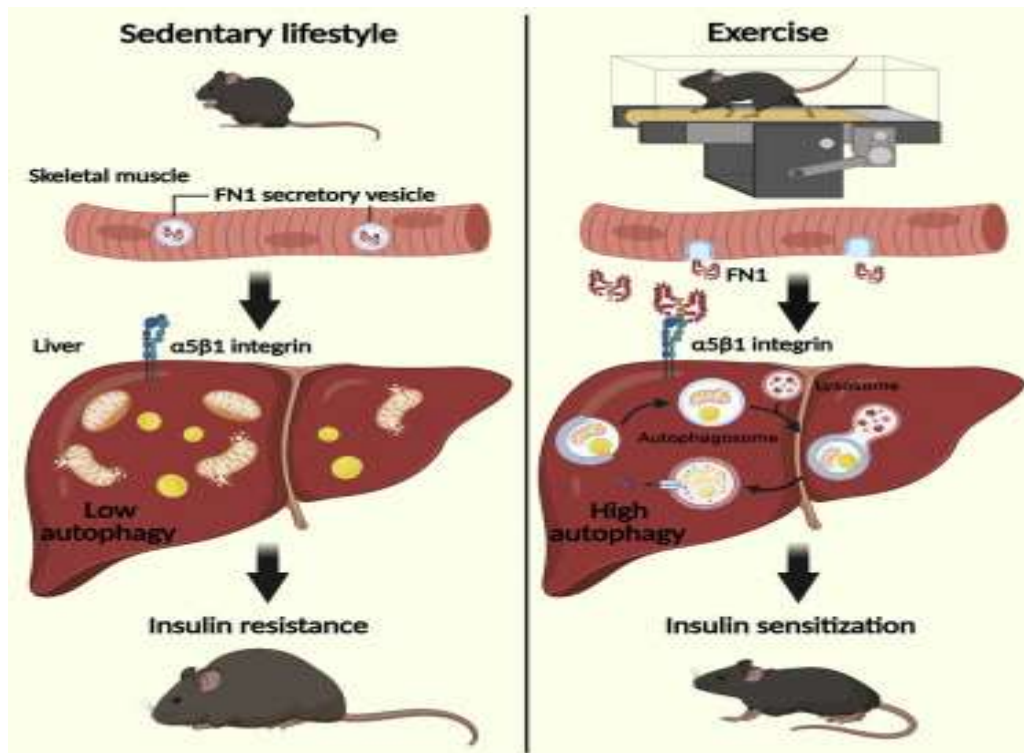
In un modello sperimentale I topi che non sono riusciti a indurre l'autofagia nel fegato hanno mostrato capacità di esercizio simili a quelle dei topi di controllo ma, se alimentati con una dieta ricca di grassi, non hanno mostrato il miglioramento della sensibilità sistemica all'insulina dopo l'esercizio quotidiano mostrato dai topi di controllo.

L'analisi della proteomica e ulteriori studi sul knockdown hanno rivelato che l'esercizio induce il muscolo scheletrico a rilasciare la **fibronectina (FN1)**, classicamente considerata una proteina della matrice extracellulare.

L'FN1 nel muscolo scheletrico era necessario per la stimolazione dell'autofagia nel fegato e per il miglioramento della sensibilità sistemica all'insulina conferita dall'esercizio quotidiano durante l'alimentazione con una dieta ricca di grassi.

Questi effetti di FN1 richiedevano l' $\alpha 5 \beta 1$ integrina sugli epatociti, che ha portato all'attivazione del complesso chinasi IKK e delle chinasi JNK, Src e FAK. IKK α / β e JNK1 erano specificamente richiesti per la capacità dei sierici di topi esercitati di stimolare l'autofagia nelle cellule HeLa che esprimono un marcatore autofagosomico marcato con GFP.

Pertanto, i benefici metabolici sistemici dell'esercizio fisico sono mediati dalla secrezione muscolare scheletrica di fibronectina, che innesca l'autofagia nel fegato attraverso l' integrina $\alpha 5 \beta 1$.



In sintesi:

L'attivazione dell'autofagia epatica è necessaria per i benefici metabolici indotti dall'esercizio

Il plasma o il siero di animali esercitati attiva l'autofagia

FN1 è un fattore circolante che induce l'autofagia secreta dai muscoli

FN1 induce autofagia e benefici metabolici sistemici attraverso la via dell'integrina **α5β1** del fegato

Baedeker/Replay del 28 aprile 2022

A volte "potrebbero" ritornare: H5N1 highly pathogenic avian influenza (HPAI)

Stamattina, 27 aprile, mi ha telefonato Michele. Dopo aver letto Perché è importante istituire un "radar pandemico globale" ed in particolare il report di BADEKER Perché dobbiamo temere seriamente H5N1 del 17.09.21 mi ha chiesto francamente cosa dobbiamo aspettarci nell'immediato futuro e se esiste un rischio concreto di una nuova pandemia aviaria.

Ieri **Erik Stoksad** giornalista di Science, che si occupa di questioni ambientali ha pubblicato il report **Record avian flu outbreak is threatening North America's birds. Is the virus here to stay?** che riporta come nel Nord America gli agricoltori siano costretti ad uccidere milioni di pollame per una epidemia di aviaria diffusa da specie selvatiche.

Quando a febbraio gli avvoltoi neri hanno iniziato a morire nell' Hontoon Island State Park in Florida a febbraio, i ranger hanno chiamato gli investigatori della Fish and Wildlife Conservation Commission dello stato. Ben presto hanno concluso che un virus che ha devastato gli uccelli domestici in tutto il mondo aveva raggiunto gli avvoltoi: un ceppo di influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI) meglio noto come come H5N1. Gli avvoltoi avevano probabilmente acquisito il virus mangiando uccelli acquatici infetti, oltre che

cannibalizzando i loro simili. Nonostante siano state rimosse più di 200 carcasse nel tentativo di contenere l'epidemia è difficile questa catena di infezione sia stata interrotta definitivamente. Attualmente questa è una paura condivisa da ricercatori e allevatori di pollame in tutto il Nord America, che nelle ultime settimane hanno cercato di contenere il più grande focolaio di HPAI del continente. Da quando il virus è stato individuato per la prima volta nel Canada orientale nel novembre 2021, si è diffuso in tutto il continente a seguito della migrazione degli uccelli acquatici. Gli allevatori di pollame hanno soppresso quasi 33 milioni di polli e tacchini nel tentativo di salvare altri greggi e frenare le perdite economiche.

Nel frattempo, il virus ha ucciso un numero incalcolabile di uccelli selvatici; i ricercatori hanno finora documentato infezioni in 51 specie tra cui aquile calve e grandi guffi cornuti. Questo numero è più del doppio del numero di specie note per essere state infettate durante l'ultima epidemia di HPAI in Nord America, nel 2014-15. L'HPAI può essere molto più letale per gli uccelli di quanto lo siano le influenze stagionali per le persone e ogni focolaio suscita timori per l'infezione umana. L'attuale ondata non ha prodotto casi umani noti in Nord America, tuttavia, con grande sollievo degli esperti di salute pubblica che già combattono COVID-19. Tuttavia, la portata dell'epidemia di HPAI è imponente e nessuno degli esperti sa se il virus durerà indefinitamente in Nord America, come è successo in Europa e in Asia. La storia di H5 Il lignaggio HPAI più importante, parte del gruppo di virus H5, è comparso all'improvviso alla fine degli anni 90 nelle oche domestiche in Asia. Presto si è riassorbito con ceppi influenzali trovati negli uccelli acquatici selvatici. Nel pollame, le infezioni causano polmonite, convulsioni ed emorragie con tassi di mortalità fino al 100%. Ulteriori mutazioni hanno consentito a quelle prime ondate di virus H5 di infettare le persone: ne hanno uccise più di 456 nel 2013 sollevando il timore che potesse causare una pandemia. **Ma finora, non hanno acquisito la capacità di diffondersi prontamente da persona a persona.** Il virus H5, negli ultimi 2 anni il virus è diventato endemico in Europa, presente a un certo livello tutto l'anno negli uccelli selvatici e certamente "non è qualcosa che andrà via presto.

A causa della persistenza del virus e dell'emergere di un ceppo apparentemente più patogeno di H5N1, l'Europa ha sperimentato focolai di HPAI in costante peggioramento sia negli allevamenti domestici che in quelli selvatici. Gli allevatori hanno dovuto effettuare abbattimenti massicci e i produttori di pollame all'aperto sono stati costretti a spostare i loro greggi al chiuso. Sessantadue specie selvatiche sono state trovate infette in Europa e Medio Oriente. In Nord America, i funzionari hanno tenuto d'occhio l'H5N1. Nel 2014, gli uccelli migratori hanno portato un virus correlato, H5N8, dall'Asia al nord-ovest del Pacifico degli Stati Uniti, innescando un focolaio che alla fine ha portato gli agricoltori statunitensi in 15 stati a uccidere circa 50 milioni di polli e tacchini e a registrare perdite per 3 miliardi di dollari. **Questa volta, H5N1 sembra essere arrivato dall'Europa.** L'anno scorso, dopo che i sondaggi hanno rilevato che il ceppo circola a livelli elevati tra gli uccelli selvatici nell'Europa occidentale, i funzionari statunitensi hanno aumentato la loro vigilanza e hanno chiesto fondi per campionare più uccelli acquatici uccisi dai cacciatori lungo le rotte dell'Atlantico e del Pacifico. Nel dicembre 2021, diverse centinaia di uccelli sono morti in una fattoria di animali a Terranova e sono risultati positivi. I test del mese successivo hanno mostrato che un'anatra uccisa da un cacciatore nella Carolina del Sud trasportava H5N1. A febbraio, il virus aveva raggiunto la confluenza dei fiumi Ohio e Mississippi, dove il primo allevamento ha riportato un'infezione. Da allora, gli uccelli migratori hanno diffuso il virus nel bacino del fiume Missouri e nelle Grandi Pianure. I ricercatori non hanno ancora testato la trasmissibilità del virus, ma sospettano che si diffonda più facilmente rispetto ai ceppi precedenti. Ciò significherebbe che una percentuale maggiore di uccelli migratori viene infettata, la diffusione geografica è più ampia e c'è una maggiore prevalenza negli uccelli acquatici, e quindi più spillover nel pollame e negli uccelli selvatici. Le analisi genetiche del virus suggeriscono che le introduzioni negli allevamenti provengono principalmente da uccelli selvatici vicini.

Al contrario, i ricercatori ritengono che durante l'epidemia di H5N8 del 2014-15 gli esseri umani abbiano spesso spostato accidentalmente il virus da una fattoria all'altra. Per prevenire le infezioni, molti zoo hanno spostato i loro uccelli in cattività all'interno o lontano dai visitatori. Tuttavia, è molto più difficile proteggere gli uccelli selvatici, sollevando timori che il virus possa minacciare le specie in via di estinzione, in particolare quelle con piccole popolazioni. Finora, tuttavia, il numero di infezioni rilevate nelle popolazioni selvatiche è relativamente basso, quindi i ricercatori sono "cautamente ottimisti... Nel 2015, le infezioni tra

gli uccelli selvatici si sono esaurite in estate quando si sono spostati a nord e si sono dispersi nei loro terreni di nidificazione, e quando i laghi e le zone umide si sono riscaldati, creando condizioni inospitali per il virus. Quest'estate, Knock on wood, dovremmo assistere a un sostanziale declino degli impatti anche negli allevamenti di cortili e nelle operazioni commerciali. Ma la minaccia potrebbe riemergere a settembre quando gli uccelli inizieranno a migrare verso sud. Per aiutare gli agricoltori a stare in guardia, gli Stati Uniti quasi raddoppieranno gli sforzi di sorveglianza. Un timore, è che l'H5N1 si diffonda a sud del confine degli Stati Uniti. È probabile che le fattorie presenti siano più vulnerabili. Le persone in Centro America e Sud America devono davvero essere consapevoli, che è probabile che questo virus arrivi alle loro porte, se non l'ha già fatto.

Nel 2012, il team di Ron Fouchier dell'Erasmus Medical Center di Rotterdam ha scioccato "l'establishment Virologico" pubblicando un report su come rendere l'influenza aviaria contagiosa attraverso l'aria tra i mammiferi. Il lavoro dimostrava come il virus dell'H5N1 poteva diventare trasmissibile tra i mammiferi, e dunque ancor più pericoloso, grazie a sole 5 mutazioni, alcune delle quali, peraltro già osservate e descritte in natura (Airborne Transmission of Influenza A/H5N1 Virus Between Ferrets SCIENCE • 22 Jun 2012, Vol 336 Issue 6088)

Ad oggi esistono 14 laboratori potenzialmente in grado di provocare una pandemia da H5N1 con milioni di morti

Queste dati agghiaccianti provengono da un'analisi, durata diversi anni, degli incidenti segnalati al Federal Select Agent Program e dell'Office of Science Policy che ha calcolato i valori critici che dimostrano l'elevata probabilità di rilascio nella comunità da almeno una delle 14 strutture che creano potenziali virus pandemici trasmissibili per via aerea e ha stimato la probabilità che un escape provochi una pandemia con potenzialmente milioni di morti. Questi numeri forniscono la motivazione della grave preoccupazione che la probabilità di una pandemia causata da un incidente di laboratorio o da un incidente sia troppo alta. La probabilità di almeno un rilascio nella comunità da un laboratorio per circa cinque anni di ricerca sulla creazione e sulla ricerca di virus dell'influenza aviaria H5N1 trasmissibile nell'aria dei mammiferi e dell'influenza umana è del 15,8 per cento. Una stima prudente che un escape nella comunità seminerà una pandemia è del 15%. Pertanto, la probabilità che un rilascio di laboratorio nella comunità possa seminare una pandemia è del 2,5%, una cifra preoccupantemente alta. Non è da escludere che l'errore umano possa provocare incidenti che rilasciano un virus mortale nella comunità. Secondo la i dati provenienti da due fonti diverse evidenziano come l'errore umano è stato la causa del 73,5 per cento e del 79,3 per cento degli incidenti che hanno portato a potenziali esposizioni nei laboratori BSL-3. **Non possiamo essere sicuri di quanto virulento o trasmissibile nell'aria negli esseri umani il virus dell'influenza aviaria H5N1 trasmissibile nell'aria dei mammiferi potrebbe essere se rilasciato nella comunità. Lo scenario migliore è che il virus si estinguerà presto con poche o nessuna malattia e nessun decesso.** Ma questo è uno scenario che nessuno può garantire. Proprio la possibilità di una pandemia impone di procedere con la massima cautela. In altre parole: dovrebbe essere applicato il principio di precauzione. (Quando un'attività solleva minacce di danni alla salute umana o all'ambiente, dovrebbero essere prese misure precauzionali anche se alcune relazioni causa-effetto non sono completamente stabilite scientificamente.) Il principio di precauzione ha il limite di ostacolare la verifica di idee promettenti, ma nel caso del H5N1 e della pandemia che potrebbe innescare ritengo che una sua applicazione .. sia necessaria

Un anno fa... Baedeker/Replay del 28 aprile 2021

Gli anticorpi specifici per il dominio di legame del recettore SARS-CoV-2 (RBD) sono cruciali per l'efficacia neutralizza