

19. Gennaio

Mitofagia nella malattia di Alzheimer parte prima: la cascata amiloidogenica

*Se non riesci a ricordare dove hai messo le chiavi,
non pensare subito all'Alzheimer;
inizia invece a preoccuparti
se non riesci a ricordare a cosa servono le chiavi.*
Rita Levi Montalcini

La malattia di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa comune e irreversibile associata all'età e caratterizzata da due principali caratteristiche istologiche: l'accumulo di amiloide-beta ($A\beta$) aggregata nelle placche senili extracellulari e l'iperfosforilazione della proteina Tau (pTau) che forma grovigli **neurofibrillari intracellulari (NFT)**

De Strooper B et al. *The cellular phase of Alzheimer's disease*. *Cell*. 2016;164:603–15.

I principali sintomi clinici della malattia sono un declino delle capacità cognitive e di memoria attribuite nell'AD sporadico (SAD) a fattori di suscettibilità ambientale e/o genetica, il primo scoperto è il **gene dell'apolipoproteina (APOE)**

Masters CL et al. *Alzheimer's disease*. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:15056.

La forma familiare di AD (FAD) è legata a mutazioni monogeniche nella **proteina precursore dell'amiloide (APP)** e nei geni **Presenilina 1 (PSEN1)** e **Presenilina 2 (PSEN2)**, con gli ultimi due che codificano il nucleo catalitico del complesso γ -secretasi [3].

Hampel H et al. *The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease*. *Mol Psychiatry*. 2021;26:5481–503

La scoperta di mutazioni associate all'AD ha portato alla formulazione *dell'ipotesi della Cascata Amiloidogenica* riassunta nella figura che segue

La proteina precursore dell'amiloide (APP) è sintetizzata nel reticolo endoplasmatico (ER) e passa attraverso l'apparato di Golgi dove subisce diverse modificazioni post-traduzionali come N- e O-glicosilazione, sialilazione, fosforilazione e solfatazione prima di raggiungere la membrana plasmatica. (PM) nella sua forma matura (mAPP). L'APP può essere elaborata in due percorsi diversi

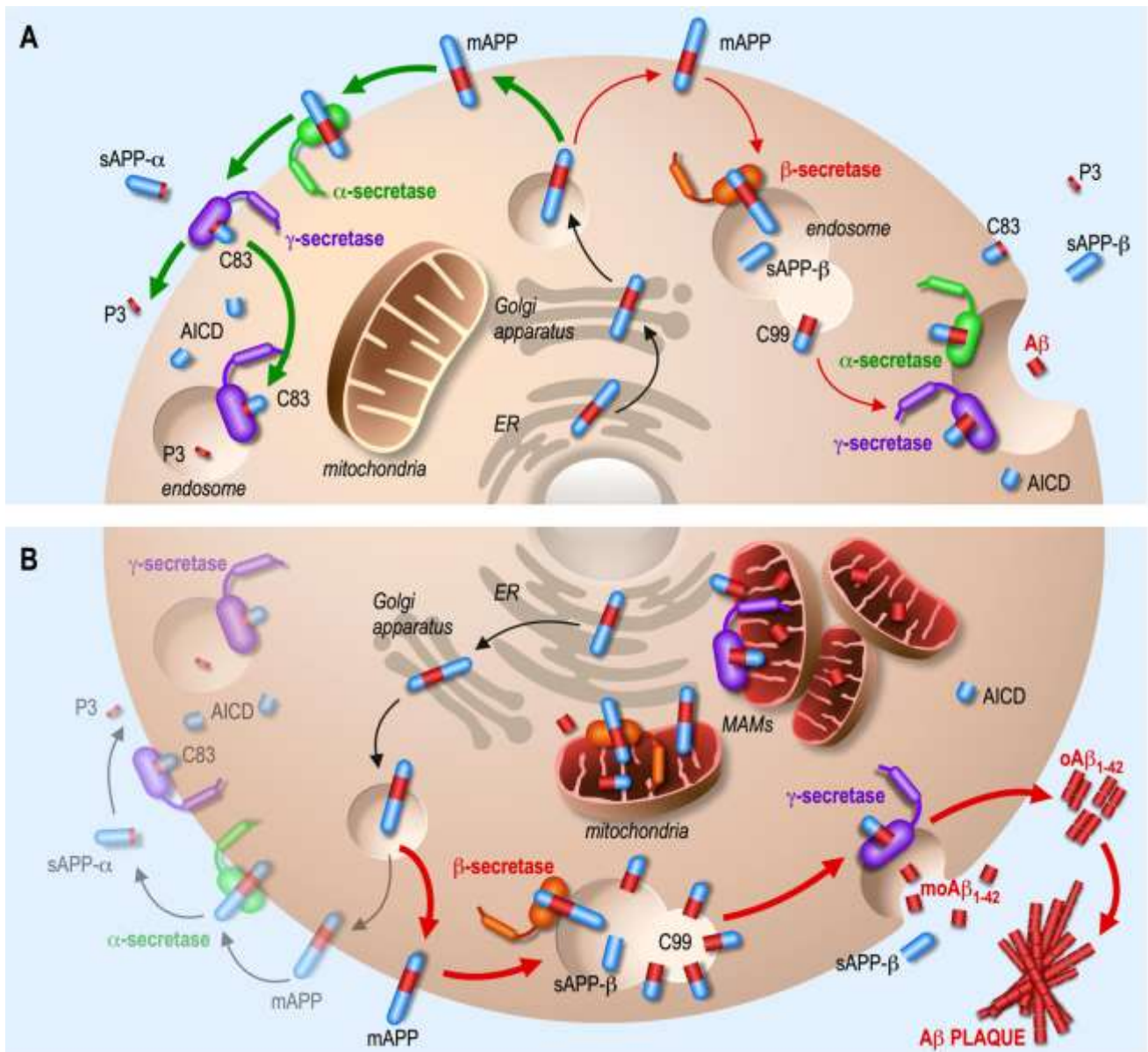
Riquadro A (condizioni fisiologiche)

In condizioni fisiologiche, l'APP segue principalmente la via non amiloidogenica (frecche verdi), dove viene scissa dall' α -secretasi, producendo il frammento di sAPP α secreto e l'APP-CTF- α (C83) ancorata alla membrana, che viene poi scissa dal γ -secretasi che genera frammento P3 secreto e frammento del dominio intracellulare APP (AICD). In condizioni fisiologiche, l'APP viene anche marginalmente processata nella via amiloidogenica (frecche rosse), in cui viene prima interiorizzata negli endosomi e scissa dal frammento β -secretasi che genera sAPP β e dall'APP-CTF- β ancorato alla membrana (C99). Quest'ultimo viene successivamente scisso dalla γ -secretasi per generare $A\beta$ e AICD (dominio intracellulare APP), o dall' α -secretasi per generare il peptide C83.

Riquadro B (Nella malattia di Alzheimer (AD))

L'APP è per lo più processata nel percorso amiloidogenico. Inoltre si accumula e viene processato nei compartimenti intracellulari tra cui il reticolo endoplasmatico (ER) e le membrane associate ai mitocondri (MAM), dove sono presenti anche secretasi. Il peptide $A\beta$ 1-42 monomero secreto (mo $A\beta$ 1-42) tende a oligomerizzare (o $A\beta$ 1-42) e genera placche amiloidi extracellulari.

La CASCATA AMILOIDOGENICA



A proposito dei mitocondri

I **mitocondri** sono organelli cellulari autoreplicanti presenti in tutte le cellule umane, ad eccezione degli eritrociti. I mitocondri, attraverso trasportatori e canali situati sulla loro **membrana esterna (OMM)**, assicurano scambi di calcio (Ca^{2+}), metaboliti e lipidi con il resto del citosol e con altri organelli. Questo **OMM** è anche il sito di eventi finemente regolati che rilevano la morte cellulare dipendente dai mitocondri, ma anche la loro specifica degradazione, fusione dinamica, fissione e mobilità. I mitocondri forniscono la maggior parte delle richieste energetiche delle cellule attraverso la produzione di **adenosina trifosfato (ATP) mediante fosforilazione ossidativa mitocondriale (OXPHOS)** che si verifica nella **membrana mitocondriale interna (IMM)** attraverso cinque complessi enzimatici e due trasportatori di elettroni mobili. La matrice mitocondriale comprende il **genoma mitocondriale (mitDNA per DNA mitocondriale)** ed è il sito del ciclo dell'acido tricarbossilico, la cui funzione è strettamente legata alle reazioni di **OXPHOS** e assicura la produzione di diversi importanti metaboliti implicati nella biosintesi di **macromolecole come nucleotidi, lipidi e proteine**. Oltre ad essere i fornitori di energia e metaboliti, i mitocondri **generano specie**

reattive dell'ossigeno (ROSmit), che agiscono come sensori fisiopatologici di una pletera di eventi cellulari tra cui **morte cellulare**, proliferazione, differenziazione e immunità.

L'omeostasi fisiologica dei mitocondri è un equilibrio tra la biogenesi dei mitocondri funzionali e la degradazione autofagica di quelli disfunzionali o superflui attraverso un processo selettivo denominato **mitofagia**

Durante questo percorso di compensazione, i mitocondri malsani vengono inghiottiti da una doppia membrana (fagoforo) che forma il mitofagosoma, che poi si fonderà con un lisosoma per formare un **mitofagolisosoma**. In questa struttura, le **idrolasi lisosomiali** digeriranno mitocondri/mitocondri in piccoli componenti che possono poi essere riciclati

Gli studi hanno identificato due tipi principali di **mitofagia** (**PINK1/Parkin**-dipendente o indipendente) attivati da una pletera di stimoli e implicanti diverse proteine che mostrano un ruolo di recettori mitofagici

Poiché i neuroni sono siti di processi energetici molto impegnativi, la loro omeostasi dipende fortemente dalla salute mitocondriale e dall'efficacia della mitofagia.

I neuroni mostrano la specificità che i lisosomi degradativi si trovano prevalentemente nel soma, richiedendo quindi che i mitocondri / mitofagosomi distali danneggiati debbano essere trasportati in modo retrogrado nel corpo cellulare per la loro degradazione attraverso macchinari di trasporto dedicati. Il controllo di qualità mitocondriale assonale può anche avvenire in modo Parkin-dipendente o indipendente, fornendo così una rapida neuroprotezione contro condizioni di stress o stadi precoci di malattie neurodegenerative

Ashrafi G et al. Mitophagy of damaged mitochondria occurs locally in distal neuronal axons and requires PINK1 and Parkin. J Cell Biol. 2014;206:655–70.

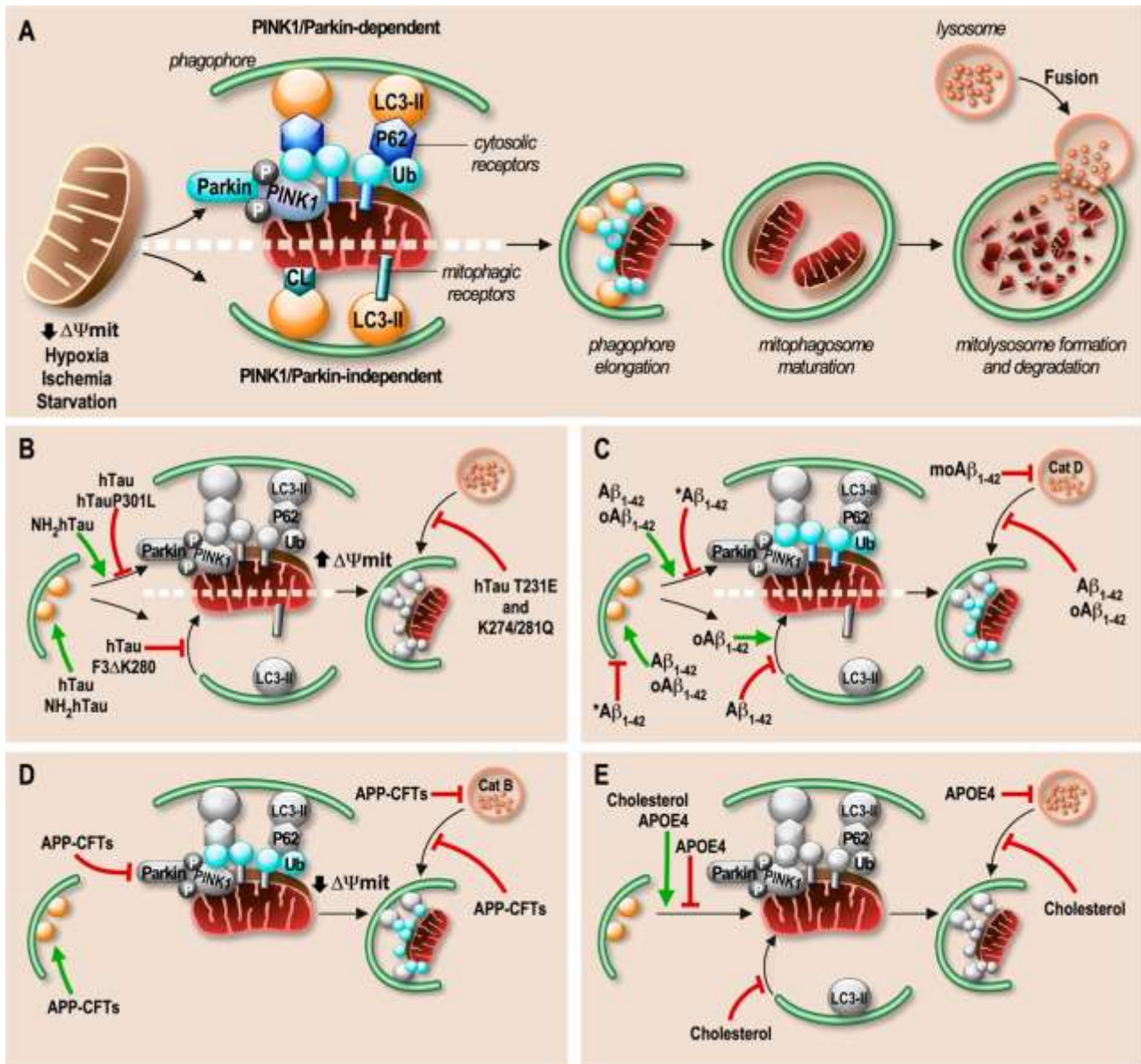
Lin M-Y et al. Releasing syntaphilin removes stressed mitochondria from axons independent of mitophagy under pathophysiological conditions. Neuron 2017;94:595–610.e6.

La compromissione mitocondriale si verifica prima dello stadio patologico associato all'AD [[7](#) , [8](#)] e quindi può agire come un "fattore di rischio" dell'AD. L'esame dei risultati in modelli animali e cellulari di AD che imitano forme familiari di AD e nel cervello di pazienti con SAD, il team di **Jesse Kear** del *Laboratory of Molecular Gerontology, National Institute on Aging di Baltimore*, ha ipotizzato che la mitofagia compromessa sia un aspetto importante della malattia e potrebbe trovarsi sia a monte che a valle dell'A β e Tau in un circolo vizioso che alla fine causa disfunzioni sinaptiche e deficit cognitivi

Kerr JS et al. Mitophagy and Alzheimer's Disease: Cellular and molecular mechanisms. Trends Neurosci. 2017;40:151–66.

A seguire la figura sintetizza l'impatto specifico dei diversi attori implicati nell'eziologia del Alzheimer tra cui : Tau, APOE4, presenilina 1 (PS1), frammenti derivati da APP (frammenti A β e APP C-terminale: APP-CTF) sui processi mitofagici

Processi mitofagici fisiologici e alterazioni legate a Tau, A β , APP-CTF e APOE.



In seguito allo **stress mitocondriale** (cioè, la depolarizzazione della membrana mitocondriale ($\Delta\Psi_{mit}$) o uno stress cellulare generale (cioè ipossia, ischemia, fame), i **mitocondri** subiscono uno specifico meccanismo di degradazione da parte della mitofagia.

La mitofagia **PINK1/Parkin-dipendente** è guidata da una diminuzione di $\Delta\Psi_{mit}$, innescando la stabilizzazione della putativa chinasi 1 (PINK1) indotta da PTEN all'OMM e il reclutamento dell'E3 Ubiquitin ligase Parkin, generando catene poli-fosfo-ubiquitinate (p-S65-Ub) sulle proteine OMM che fungono da segnale "mangiarmi" per i mitocondri danneggiati.

Le proteine citosoliche che possono agire come recettori della **mitofagia** (**p62**, **OPTN**, **NDP52**, **NBR1** o **TAX1BP1**) riconoscono e si legheranno alle proteine decorate p-S65-Ub e recluteranno il fagosoma attraverso la loro interazione, tramite il loro motivo LIR con LC3-II (la forma attivata

della catena leggera 3 della proteina 1 A/1B associata ai microtubuli) presente sulla superficie del fagosoma.

Inoltre, nella mitofagia indipendente da **PINK1/Parkin**, il fagosoma viene reclutato intorno ai mitocondri direttamente attraverso i recettori OMM contenenti *il motivo LIR (NIX/BNIP3L, BNIP3, FUNDC1, BCL2L13, FKBP8, DISC1, AMBRA1 o MCL-1)* o attraverso il riconoscimento della cardiolipina (CL) esposta sull'OMM. Una volta reclutato, il fagoforo inghiotte i mitocondri danneggiati per generare il mitofagosoma.

Quindi, i lisosomi possono fondersi con i mitofagosomi per formare mitolisosomi e degradare i mitocondri danneggiati dalle idrolasi acide.

Il processo mitofagico è perturbato in AD dalle specie:

Tau (**B**)

specie A β (**C**)

APP-CTF (**D**)

isoforma APOE4 e/o livelli elevati di colesterolo (**E**).

*Le proteine che subiscono l'impatto nel processo di mitofagia sono rappresentate in grigio in (**B – E**) invece di essere colorate come in (**A**). Le funzioni inibitorie sono indicate da frecce rosse e le frecce verdi indicano l'attivazione di PINK1/Parkin e la formazione o il reclutamento del fagoforo.*

A chi legge

Questo report ha utilizzato le figure del lavoro:

Mitophagy in Alzheimer's disease: Molecular defects and therapeutic approaches

Institut of Molecular and Cellular Pharmacology, Laboratory of Excellence DistALZ, Université Côte d'Azur, INSERM



Domani nella seconda parte di questo report discuteremo delle **diverse strategie (genetiche, farmacologiche e di stile di vita)** finalizzate a promuovere la rimozione dei mitocondri disfunzionali in eccesso mediante mitofagia e analizzeremo gli effetti benefici su vari fenotipi istologici, biochimici e comportamentali/cognitivi associati all' Alzheimer.

A domani...

Un anno fa... Baedeker/Replay del 19 gennaio 2022

I test salivari rapidi: uno strumento prezioso per affrontare la prossima epidemia

Il 25 gennaio dello scorso anno riportavo, in maniera entusiasta nel report Test salivari: cosa ci dicono le meta analisi, i primi risultati relativi all'identificazione di Sars-cov-2 nella saliva. In particolare il mio entusiasmo nasceva dall'analisi di tre lavori, che vi invito a rivedere, della La Facoltà di Odontoiatria dell'Università di san Paolo (Brasile), del Dipartimento di Biologia Orale, Facoltà di Odontoiatria, Università Semmelweis, Budapest, e del Dipartimento di parodontologia, Istituto di ricerca dentale, Isfahan University of Medical sciences, Iran.

Ed in particolare dallo studio di Jose Ceron del Laboratorio interdisciplinare di analisi clinica, Interlab-UMU, Università di Murcia, che sottolineava come la saliva può essere utilizzata non solo per la rilevazione diretta del virus SARS-CoV-2, ma in particolare per la quantificazione delle immunoglobuline specifiche prodotte contro di esso e per la valutazione della risposta immunitaria non specifica e innata del paziente. Inoltre, consentiva una conoscenza più approfondita dei potenziali cambiamenti nel proteoma della saliva pandemica potendo consentire l'identificazione di nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici, e aiutare a definire i meccanismi associati. Dopo un anno tutte le osservazioni sono state ampiamente confermate ed è ormai condivisa l'idea che la saliva può rappresentare un campione diagnostico alternativo ideale. In particolare l'RNA SARS-CoV-2 è stato rilevato con successo in campioni di saliva raccolti dalla regione della gola profonda, dalla cavità orale e dalla ghiandola salivare di pazienti con COVID-19 con la carica virale segnalata essere più alta subito dopo l'insorgenza dei sintomi. Inoltre, i campioni di saliva del nasofaringe mostrano una PPA molto alta (96,6%) quando i campioni venivano raccolti entro 7 giorni dall'esordio dei sintomi, dopodiché la saliva sembra rimanere positiva più a lungo. I test COVID-19 salivari attualmente disponibili dovrebbero esaudire le diverse esigenze diagnostiche insoddisfatte. Si propongono infatti come test rapidi e ultrasensibili capaci di aumentare la capacità di analisi e in teoria non dovrebbero richiedere attrezzature o competenze tecniche sostanziali o utilizzare campioni diagnostici che devono essere raccolti da professionisti del settore medico. È sono utilizzabili per valutare le misure dell'endpoint virale in una moltitudine di studi clinici e sperimentali in corso o pianificati per terapie o vaccini diretti al COVID-19.

Anche alla luce dell'intervista a Michael Mina, riportata nei giorni scorsi, è possibile avere le informazioni essenziali su come gestire una corretta autodiagnosi ed in particolare come integrare nella valutazione uno smartphone convenzionale

Adesso riporterò un "work in progress" delle attuali metodologie di analisi su campioni salivari che utilizzano smartphone a partire dai lavori del Center for Cellular and Molecular Diagnostics, Tulane University School of Medicine, New Orleans (A smartphone-read ultrasensitive and quantitative saliva test for COVID-19. Sci Adv. 2021 Jan 8;7(2):eabe3703) che descrive lo sviluppo di un test COVID-19 portatile e ultrasensibile a base di saliva con un tempo da campione a risposta di 15 minuti che non richiede l'isolamento dell'RNA o apparecchiature di laboratorio. Questo test utilizza l'attività CRISPR-Cas12a per migliorare il segnale dell'amplicone virale, che viene stimolato dal diodo laser di un dispositivo microscopio a fluorescenza applicato ad uno smartphone. Questo dispositivo quantifica in modo significativo la carica virale su un ampio intervallo lineare (da 1 a 10⁵ copie/μl) e mostra un limite di rilevamento (0,38 copie/μl) inferiore a quello del test di riferimento RT-PCR. I livelli di RNA SARS-CoV-2 (sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2) letti da CRISPR simili nella saliva del paziente e nei tamponi nasali e le cariche virali misurate mediante RT-PCR e il saggio CRISPR letto da smartphone che dimostrano una buona correlazione, a supporto del potenziale utilizzo di questo test portatile per la diagnosi di COVID-19 point-of-care basata sulla saliva.

Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology (MIT) Harvard, Cambridge, USA. SHINE (Streamlined Highlighting of Infections to Navigate Epidemics), è uno strumento diagnostico sensibile e specifico in grado di rilevare l'RNA SARS-CoV-2 da campioni non estratti in 10 minuti. I risultati di SHINE possono essere visualizzati con una lettura fluorescente all'interno del tubo di reazione riducendo così il rischio di contaminazione poiché i tubi di reazione di amplificazione rimangono sigillati - e interpretati da un'applicazione per smartphone associata. SHINE è stato valicato su campioni nasofaringei, dimostrando una sensibilità del 90% e una specificità del 100% rispetto a RT-qPCR con un tempo da campione a risposta di 50 min. SHINE ha il vantaggio di poter essere utilizzato al di fuori degli ospedali e dei laboratori clinici, migliorando notevolmente le capacità diagnostiche. Arizti-Sanz J, Freije CA, Stanton AC, Petros BA, Boehm

CK, Siddiqui S, Shaw BM, Adams G, KosokoThoroddsen TF, Kembal ME, Uwanibe JN, Ajogbasile FV, Eromon PE, Gross R, Wronka L, Caviness K, Hensley LE, Bergman NH, MacInnis BL, Happi CT, Lemieux JE, Sabeti PC, Myhrvold C. Streamlined inactivation, amplification, and Cas13-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020 Nov 20;11(1):5921.

Student Research Committee Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Una metanalisi : La combinazione di smartphone o tablet con microfluidica consente un monitoraggio continuo e della salute di individui o popolazioni durante e dopo le epidemie di COVID-19. La fabbricazione e lo sviluppo di dispositivi veloci e accurati possono equipaggiarci efficacemente per gestire le epidemie attuali e probabilmente future. Farshidfar N, Hamedani S. The Potential Role of Smartphone-Based Microfluidic Systems for Rapid Detection of COVID-19 Using Saliva Specimen. *Mol Diagn Ther.* 2020 Aug;24(4):371-373.

Department of Chemistry G. Ciamician University of Bologna Per diagnosticare accuratamente l'infezione da COVID-19 e la sua progressione dipendente dal tempo, è necessaria la determinazione rapida, sensibile e non invasiva delle immunoglobuline A specifiche per SARS-CoV-2 (IgA) nella saliva e nel siero per completare i test che rilevano le immunoglobuline G e M. Abbiamo sviluppato un doppio formato ottico/chemiluminescenza di un immunosensore immunologico a flusso laterale (LFIA) per IgA nel siero e nella saliva. Un antigene nucleocapside ricombinante cattura specificamente gli anticorpi SARS-CoV-2 nei campioni dei pazienti. Una IgA anti-umana etichettata rivela la frazione di IgA legata. Un doppio rilevamento colorimetrico e a chemiluminescenza consente la determinazione economica e ultrasensibile di IgA in SARS-CoV-2. In particolare, un semplice dispositivo basato su fotocamera per smartphone misura il segnale di colore fornito da IgA anti-umane etichettate con nanogold. 2×10^2 /luminol/enhancer substrato. Un totale di 25 campioni di siero e 9 di saliva da individui infetti e/o guariti sono stati analizzati mediante LFIA colorimetrico, che era sufficientemente sensibile e riproducibile per la semi-quantificazione delle IgA in soggetti con una forte risposta sierologica e nella fase iniziale di COVID -19 infezione. Passando al rilevamento CL, lo stesso immunosensore ha mostrato una maggiore capacità di rilevamento, rivelando la presenza di IgA salivari negli individui infetti. Per i pazienti inclusi nello studio (n = 4), il livello di IgA salivare è correlato al tempo trascorso dalla diagnosi e alla gravità della malattia. Roda A, Cavallera S, Di Nardo F, Calabria D, Rosati S, Simoni P, Colitti B, Baggiani C, Roda M, Anfossi L. Dual lateral flow optical/chemiluminescence immunosensors for the rapid detection of salivary and serum IgA in patients with COVID-19 disease. *Biosens Bioelectron.* 2021 Jan 15;172:112765.

Multidisciplinary Centre for Advanced Research & Studies Jamia Millia Islamia, New Delhi, India CASSPIT (Cas13 Assisted Saliva-based & Smartphone Integrated Testing), consente l'uso diretto dei campioni di saliva senza la necessità di un ulteriore passaggio di estrazione dell'RNA per il rilevamento di SARS-CoV-2. CASSPIT utilizza il rilevamento dell'RNA SARS-CoV-2 basato su CRISPR-Cas13a e la lettura del test a flusso laterale (LFA) dei risultati del test. Il flusso di lavoro di preparazione del campione include un trattamento chimico ottimizzato e un metodo di inattivazione termica, che, quando applicato a campioni clinici COVID-19, ha mostrato un accordo positivo del 97% con il metodo di estrazione dell'RNA. Con CASSPIT, il limite visivo di rilevamento (LoD) basato su LFA per un dato RNA SARS-CoV-2 aggiunto ai campioni di saliva era di circa 200 copie; la quantificazione basata sull'analisi delle immagini ha ulteriormente migliorato la sensibilità analitica a circa 100 copie. Dopo la convalida della sensibilità clinica su campioni di saliva privi di estrazione di RNA (n = 76), è stata trovata una concordanza del 98% tra la lettura del flusso laterale e i dati RT-qPCR (Ct

"Tor Vergata" Department of Chemical Science and Technologies University of Rome Il rilevamento di SARS-CoV-2 nella saliva rimane una sfida per la mancanza di sensibilità sufficiente. Per affrontare questo problema, abbiamo sviluppato un nuovo test immunologico basato su carta utilizzando perline magnetiche per supportare la catena immunologica e una piastra di carta stampata a cera a 96 pozzetti come piattaforma per la visualizzazione del colore utilizzando uno smartphone combinato con l'app gratuita Spotxel. Per valutare l'affidabilità della misurazione di SARS-CoV-2 nella saliva, è stata utilizzata come campione la saliva non trattata e la curva di calibrazione ha dimostrato un range dinamico fino a 10 $\mu\text{g/mL}$, con un limite di rilevabilità pari a 0,1 $\mu\text{g/mL}$. L'efficacia di questo strumento analitico sostenibile nella saliva è stata valutata confrontando i dati con i campioni di tampone nasofaringeo prelevati dagli stessi pazienti e testati con metodo di riferimento Real-Time PCR, riscontrando una concordanza del 100%, anche in caso di Soglia di Ciclo elevata (CT) numeri (bassa carica virale). Inoltre, i campioni di saliva positivi sono stati caratterizzati dal metodo di sequenziamento di nuova generazione, dimostrando la capacità di rilevare la

variante Delta, che in realtà è (luglio 2021) la variante più rilevante di interesse. Fabiani L, Mazzaracchio V, Moscone D, Fillo S, De Santis R, Monte A, Amatore D, Lista F, Arduini F. Paper-based immunoassay based on 96-well wax-printed paper plate combined with magnetic beads and colorimetric smartphone-assisted measure for reliable detection of SARS-CoV-2 in saliva. Biosens Bioelectron. 2022 Mar 15;200:113909.

Department of Electrical and Computer Engineering University of California San Diego, La Jolla, USA.

Segnaliamo un test dell'antigene salivare SARS-CoV-2 basato su aptamer che impiega solo reagenti a basso costo (\$ 3,20/test) e un glucometro standard. Il test è stato progettato attorno a un glucometro in quanto è quantitativo, facile da usare e l'apparecchiatura diagnostica più diffusa a livello globale, rendendo il test altamente scalabile con un'infrastruttura già esistente. Inoltre, molti glucometri si collegano agli smartphone, offrendo l'opportunità di integrarsi con app di tracciamento dei contatti, fornitori di servizi medici e cartelle cliniche elettroniche. Nei test clinici, il test sviluppato ha rilevato l'infezione da SARS-CoV-2 nella saliva del paziente in un intervallo di cariche virali - come valutato da RT-qPCR - entro 1 ora, con una sensibilità del 100% (concordanza percentuale positiva) e ha distinto i campioni infetti dagli antigeni fuori bersaglio in controlli non infetti con specificità del 100% (concordanza percentuale negativa). Questo approccio fornisce una diagnostica poco costosa, rapida e accurata per lo screening distribuito dell'infezione da SARS-CoV-2 su larga scala. Singh NK, Ray P, Carlin AF, Magallanes C, Morgan SC, Laurent LC, Aronoff-Spencer ES, Hall DA. Hitting the diagnostic sweet spot: Point-of-care SARS-CoV-2 salivary antigen testing with an off-the-shelf glucometer. Biosens Bioelectron. 2021 May 15;180:113111.

Department of Biomedical Engineering The University of Arizona, Tucson, United States. Questo metodo consente la cattura diretta delle droplets goccioline sospese nell'aria sul chip microfluidico di carta senza la necessità di altre apparecchiature. Il 10% di campioni di saliva umana sono stati addizionati con la concentrazione nota di SARS-CoV-2 e spruzzati per generare goccioline liquide e aerosol nell'aria. La sospensione di particelle submicroniche coniugate con anticorpi viene quindi aggiunta al canale della carta e un microscopio a fluorescenza basato su smartphone ha isolato e contato le particelle immunoagglutinate sul chip di carta. Il tempo totale di cattura per il dosaggio era...

(Per continuare vai all'originale)



Famiglie in calo in Cina

Di Nicholas Eberstadt e Ashton Verdery

In Cina sono in corso drammatici cambiamenti demografici che plasmeranno le prospettive economiche, sociali e geopolitiche del paese per i decenni a venire. Questi cambiamenti tanto discussi includono un crollo del numero di persone in età lavorativa, il rapido invecchiamento della popolazione e un crescente squilibrio di genere con gli uomini che superano significativamente le donne. Eppure una tendenza demografica assolutamente epocale ha attirato molta meno attenzione: l'imminente trasformazione della struttura familiare cinese. Nell'arco di una generazione, le famiglie cinesi saranno molto più magre che mai. Le reti di parentela estese si atrofizzeranno in tutta la nazione e molte persone non avranno più rapporti intimi. Il paese ha una coorte massiccia e in crescita di anziani e non sta "sostituendo" quella popolazione che invecchia con qualcosa di simile al numero di giovani di cui ha bisogno per mantenere le sue dimensioni complessive, favorire la prosperità e prendersi cura dei suoi cittadini. Nei prossimi tre decenni, la proporzione della popolazione cinese in età lavorativa, cioè tra i 15 e i 64 anni, scenderà dal 70% circa del totale attuale.

Può essere richiesto a [gianfrancotajana@gmail](mailto:gianfrancotajana@gmail.com)