

# 自噬调节阿尔茨海默病中Tau蛋白代谢

夏伟壮<sup>1\*</sup>, 李虹霖<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月25日

## 摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知和行为功能障碍为主要特征的中枢神经系统退行性病变, 异常磷酸化的Tau蛋白积聚形成的神经纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)被认为是其中最主要的致病因素之一。目前, 临床中用于治疗AD的大多数药物只能改善疾病的基本症状, 无法从根本上阻止疾病病理过程的进展。自噬作为真核细胞中物质降解的一个重要方式, 在维持内环境稳态的方面发挥着至关重要的作用。自噬调节可能是AD的一种治疗策略, 也可能是延缓其进展的一种方法。本文旨在探讨自噬参与阿尔茨海默病中Tau蛋白的降解, 调节自噬来减少Tau蛋白的累积从而来治疗AD, 可能为今后AD的治疗提供一种的新思路。

## 关键词

阿尔茨海默病, 细胞自噬, Tau蛋白, 自噬调节剂

# Autophagy Regulates Tau Protein Metabolism in Alzheimer's Disease

Weizhuang Xia<sup>1\*</sup>, Honglin Li<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Alzheimer's disease is a degenerative disease of the central nervous system characterized by progressive cognitive and behavioral dysfunction. The neurofibrillary tangles formed by the accumu-

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 夏伟壮, 李虹霖. 自噬调节阿尔茨海默病中 Tau 蛋白代谢[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9923-9929.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361387

lation of abnormally phosphorylated tau protein are considered to be one of the most important pathogenic factors. At present, most drugs used to treat AD in clinic can only improve the basic symptoms of the disease, but can't fundamentally stop the progress of the pathological process of the disease. Autophagy, as an important way of substance degradation in eukaryotic cells, plays a vital role in maintaining the homeostasis of internal environment. Autophagy regulation may be a therapeutic strategy for AD or a method to delay its progress. This paper aims to explore the involvement of autophagy in the degradation of tau in Alzheimer's disease and regulate autophagy to reduce the accumulation of tau protein to treat AD, which may provide a new treatment idea in the future.

## Keywords

Alzheimer's Disease, Autophagy, Tau Protein, Autophagy Modulators

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

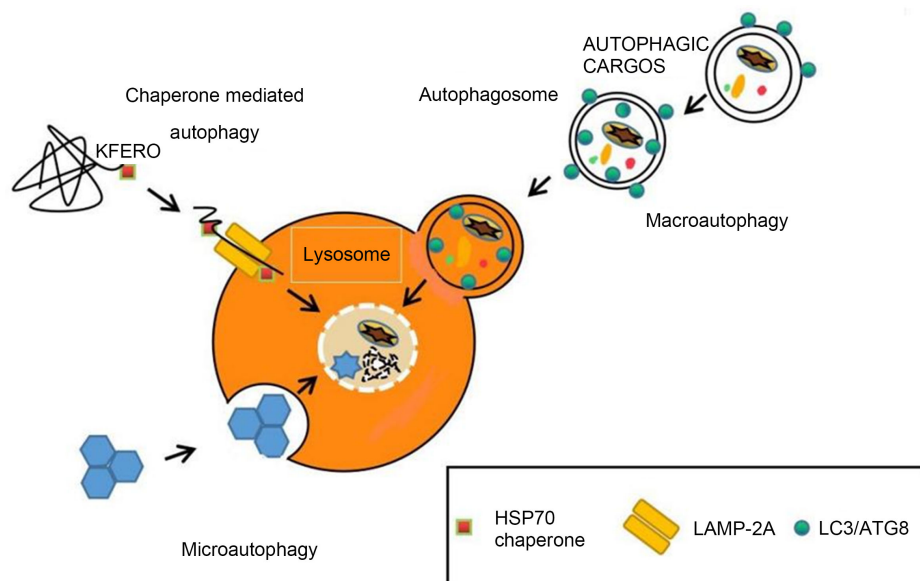
阿尔茨海默病是一种以进行性的认识功能障碍和行为损害为主要临床特征的病症,多发生于老年和老年前期。虽然阿尔茨海默病的主要病因尚不完全明确,但细胞内由异常磷酸化的 Tau 蛋白积聚形成的神经纤维缠结被认为是该病的关键因素之一。

神经元的特征是复杂的轴突和树突结构,这需要强烈的运输和有效的蛋白平衡来适应动态的微环境。与其他真核生物不同,神经元是有丝分裂之后的,不能利用有丝分裂来稀释有毒物质。因此,蛋白质或细胞器清除的质量在很大程度上是由自噬来调节的。

自噬是存在于大部分真核细胞中的一种普遍现象,其重要的作用就是维持真核细胞中的细胞内稳态,清除老化或受损的细胞器以及异常的蛋白质,从而以维持细胞的正常生理功能。在阿尔茨海默病中,自噬机制在皮质、下丘脑、中脑和小脑中受到不同程度的影响。除了这些区域差异外,神经元在同一区域内受到的影响也并不相同[1]。因此,由于对自噬的固有依赖,特定的区域或神经元可能更容易发生蛋白质的聚集,导致一种特定的临床表型。总之,这些发现清楚地表明,自噬系统与 AD 之间有着密不可分的关系,AD 的发生可能为异常自噬而导致,自噬调节剂用以调节自噬,增强自噬活性从而来减少神经元内 Tau 蛋白的堆积,将为 AD 的治疗方法提供新的思路。

## 2. 自噬

自噬是一把“双刃剑”,是通过溶酶体清除受损或衰老的细胞器和异常蛋白质的独特机制。如图 1 所示,自噬可以分为三种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬[2]。我们常说的自噬通常代表巨自噬。自噬一开始被认为是一种生存的机制。在生理条件下,细胞进行低水平的自噬以维持内稳态,被称之为基础自噬。然而,自噬活性可以在一些情况下有所上调,例如营养不良、缺氧、微生物感染、细胞器损伤以及聚集蛋白(包括  $A\beta$  和 Tau)的过度聚积。许多先前的研究表明,自噬具有高度的选择性[3]。根据自噬底物的不同,可将其分为选择性自噬和非选择性自噬。选择性自噬包括内质网自噬、线粒体自噬、异源自噬和聚合物自噬等。哺乳动物细胞中选择性自噬受体的发现,以及对胞浆到囊泡靶向途径的研究,有助于阐明选择性自噬的一些机制。事实上,自噬过程是高度动态的,其过程由起始、成核和延伸三个阶段构成。



**Figure 1.** The 3 types of autophagy  
**图 1.** 自噬的 3 种类型

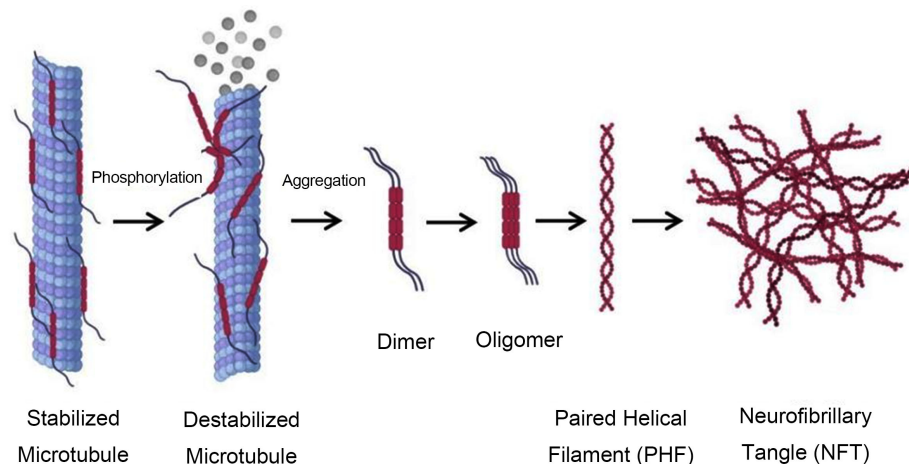
### 3. Tau 蛋白

Tau 蛋白基因位于第 17 号染色体上, 其有 6 种亚型, 通过外显子 2、3 和 10 交替剪接。大量研究表明, Tau 蛋白可以调节多条信号通路。例如, Tau 蛋白促进胰岛素受体底物 1 的酪氨酸磷酸化, 并使磷酸酶和紧张素同源物失活。然而, Tau 蛋白在大脑中的重要生理作用尚不明确[4]。值得注意的是, 在各类体内实验中 Tau 蛋白的减少或去除, 是被认为依赖于微管的各种神经特性或过程, 如神经元的完整性、轴突运输、突触发生和复杂的脑功能。目前, 一切研究报道 Tau 蛋白的清除对 Tau 蛋白病的治疗非常重要[4] [5]。

AD 患者大脑中 Tau 蛋白的磷酸化水平是正常人的 3~4 倍, 如图 2 所示, 病理状态下过度磷酸化的 Tau 蛋白其构象会发生改变, 丧失与微管结合的能力, 从微管上脱落下来, 使得微管解聚。解聚后的微管会使得轴突失去其原本的运输能力, 而脱落后 Tau 蛋白会逐步聚集形成 NFTs。过度磷酸化的 Tau 蛋白不仅降低了其本身的促微管组装活性, 而且通过消耗正常的微管相关蛋白进一步地破坏微管的功能, 最终导致了神经系统功能紊乱和退行性病理改变。

### 4. 自噬与 Tau 蛋白的关系

人们普遍认为 Tau 蛋白的主要生理功能是稳定微管, 它在轴突运输中发挥着至关重要的作用[6]。在正常的大脑组织当中, 微管可以与 Tau 蛋白稳定的结合从而有效地介导自噬囊泡转运至溶酶体, 以保证自噬功能的正常。但是在 AD 患者的脑组织当中, 异常磷酸化的 Tau 蛋白比例明显增高, 严重影响了细胞的功能状态[7]。病理状态下的 Tau 蛋白由于过度磷酸化而形成 NFTs, 与微管结合的能力减弱, 大大减退了其稳定微管的功能, 致使自噬囊泡不能向溶酶体转运, 从而导致自噬功能的异常[8]。Nixon 等人[9]通过检查死后 AD 患者的大脑, 发现营养不良的轴突中含有未成熟的自噬小体。自噬小体的积累更可能是由于清除障碍而不是自噬本身所诱导的。研究表明, Tau 蛋白高度磷酸化后, 其生物活性显著降低, 导致轴突运输障碍及自噬囊泡的转运受到阻碍, 引起神经元轴突中的自噬体数量增加, 促进神经突起的炎性改变, 神经元的正常功能遭到破坏[10]。



**Figure 2.** Tau proteins are shed from microtubules that disintegrate and eventually form neurofibrillary tangles

**图 2.** Tau 蛋白从微管上脱落，微管解体，最终形成神经纤维缠结

#### 4.1. Tau 蛋白可诱导自噬功能障碍

根据既往的研究显示，磷酸化的 Tau 蛋白会干扰自噬，这是 AD 发病机制中的主要过程。与年龄相关的磷酸化 Tau 蛋白的增加减少了自噬蛋白的含量。磷酸化的 Tau 蛋白和动力蛋白相关蛋白 1 (Dynamin-related protein 1, Drp1) 的异常相互作用导致无法从神经细胞中清除有缺陷的线粒体和其他碎片。自噬缺陷导致细胞内 MAPT/tau 积聚，这是阿尔茨海默病的标志性病理，Feng 等人[11]发现细胞内 MAPT 聚集抑制了 IST1 (IST1 因子与 ESCRT-III 相关) 的表达，IST1 是自噬小体 - 溶酶体融合所需的 ESCRT 复合体形成的正向调节剂。在人类 MAPT 转基因小鼠中上调 IST1 可以减轻自噬缺陷，减少 MAPT 聚集，改善突触可塑性和认知功能，同时下调 IST1 本身导致的自噬缺陷，导致幼稚小鼠突触和认知功能受损。IST1 可以促进 CHMP2B 与 CHMP4B/SNF7-2 结合形成 ESCRT-III 复合体，而 IST1 的缺失阻碍了该复合体的形成，揭示了 AD 慢性进展过程中 Tau 蛋白沉积和自噬损伤的恶性循环。

FKBP52 是免疫亲和素蛋白家族中的一员，在免疫调节和基本的细胞过程中发挥着重要作用，包括蛋白质的折叠和转运。其所编码的蛋白是一种顺式 - 反式脯氨酸异构酶，与免疫抑制剂他克莫司和 Rapa 相连。免疫亲和素蛋白 FKBP4/FKBP52 先前曾被报道定位于健康人神经元的溶酶体系统中，这表明它参与了溶酶体的功能[12]。C-末端截断的 Tau 蛋白对于 Tau 蛋白聚集是尤为重要的[13][14]。阿尔茨海默病患者脑内 FKBP52 的含量明显降低，且 FKBP52 的减少与 NFTs 的丰度相关联。在 Tau 蛋白诱导的神经母细胞瘤中，自噬抑制导致 FKBP52 被释放到细胞外环境。在 AD 大脑中，FKBP52 从 NFTs 阴性神经元中异常释放，这表明它与早期 Tau 蛋白在神经元中积聚的程度有关[15]。这意味着 Tau 蛋白的 Caspase 切割裂解可能通过释放 FKBP52 而触发自噬抑制。

#### 4.2. 自噬有助于清除 Tau

Tau 是一种微管相关蛋白，它可以使微管蛋白聚合成微管，从而参与维持复杂的神经细胞微结构，包括微管的组装和稳定，尤其是在轴突中。当 Tau 为单体时，泛素蛋白酶系统占据主导地位。然而，当 Tau 是寡聚体或聚集状态时，其降解依赖于自噬[15]。1996 年，Bednarski 首次报道了一种溶酶体蛋白酶可以降解培养的海马切片中的 Tau 蛋白，强调了自噬在 Tau 代谢发病机制中的重要作用[16]。从那时起，有一系列的研究表明，磷酸化 Tau 蛋白的减少伴随着神经元的存活和功能的改善，这都依赖于体外和体内的溶酶体活性[17]。氯化铵是一种自噬过程的抑制剂，可以延缓 Tau 蛋白的清除，并促进一



些高分子量的 Tau 蛋白的形成。组织蛋白酶 D、Rapa 和海藻糖也可以帮助降解果蝇或人类 Tau 蛋白病模型小鼠大脑中的 Tau 聚集物的水平[18]。此外,在体内的这一过程中还包括各种激酶。其中,糖原合成酶激酶 3 $\beta$  是一种自噬的上游激酶,发挥着重要作用。糖原合成酶激酶 3 $\beta$  被认为是目前被记录最多的 Tau 蛋白激酶,它可以调节 AD 中 Tau 蛋白的异常过度磷酸化[19]。

### 4.3. 自噬相关药物对 Tau 蛋白的影响

自噬是神经元内降解 Tau 蛋白最重要的途径,自噬对 Tau 蛋白的降解发挥着重要的作用。因此,为了使自噬能够更好地在 AD 的治疗当中发挥作用,必须对其实施人工的调节以及干预,常用的就有自噬抑制剂和自噬诱导剂。

现阶段,已知作用于不同阶段的自噬抑制剂,如 NH<sub>4</sub>Cl、氯喹和 3-甲基腺嘌呤等都可以阻断 Tau 蛋白的降解过程,加速 NFTs 的形成[20]。磷脂酶 D1 作为 Vps34 的负性调节因子,可以阻碍自噬小体的成熟,加速 Tau 蛋白在脑内积聚[7]。

Kim 等人[21]研究发现,高度磷酸化作用 Tau 蛋白的清除程度取决于核点蛋白 52 受体介导的自噬机理功能。当通过氯喹、3-甲基腺嘌呤以及通过激活哺乳动物的雷帕霉素(Rapamycin, Rapa)靶蛋白通路来抑制自噬时, Tau 蛋白磷酸化作用程度显著增加,与 AD 相关的病理表现也更为严重,而使用 Rapa 后,自噬的活性增加,磷酸化的 Tau 蛋白通过自噬系统被清除,AD 的病理表现有所缓解[22] [23]。

自噬诱导剂通常分为两大类: mTORC 依赖型和 mTORC 非依赖型。丁倩等人[24]利用 Rapa 或平衡盐溶液(Earle's balanced salts, EBSS)诱导细胞自噬,发现 Rapa 和 EBSS 能够增加细胞内 LC3-II/LC3-I 的比例,降低 p62 的水平,有效地提高了细胞的自噬水平,进一步的研究发现 Rapa 和 EBSS 能够在一定程度上减少 Tau 蛋白的聚集,增强磷酸化 Tau 蛋白的降解,抑制异常磷酸化 Tau 蛋白的细胞毒性作用。Ozcelik 等人[25]研究发现依赖 mTORC 的自噬诱导剂 Rapa 降低了 P301S 转基因小鼠的 NFTs, Lopez 等人[26]研究发现其也可以使带有 Tau-A152T 的斑马鱼中的 Tau 蛋白磷酸化。

除了依赖 mTORC 的自噬诱导剂外,腺苷酸激活蛋白激酶激活剂二甲双胍还减少了 Tau 蛋白的积累[27]。另一种腺苷酸激活蛋白激酶激活剂海藻糖也以非 mTORC 的方式通过自噬激活减少了初级神经元中的内源性 Tau 蛋白[28]。据 Ma 等人[29]的报道,姜黄素通过自噬激活减少了 hTau 小鼠可溶性部分中二聚体 Tau 的数量。利福平治疗的 Tau 小鼠较少出现 Tau 寡聚体沉积、Tau 过度磷酸化、突触丢失和小胶质细胞活化,并呈剂量依赖关系,认知功能几乎完全恢复。据 Huuskonen 等人[30]研究发现,食品药物监督管理局批准的治疗皮肤淋巴瘤的药物贝沙罗汀改变了自噬标记物,减少了含有 P301L-Tau 的神经元的自噬通量。贝沙罗汀还改善了 P301L-Tau 神经细胞的线粒体紊乱。

## 5. 总结

自噬作为真核细胞中极其重要的分解和代谢的过程,对 Tau 蛋白的分解发挥着重要的作用。至于自噬如何参与 Tau 蛋白的降解过程还需要进一步地去研究。目前,用于治疗 AD 的大多数药物只能改善疾病的症状,无法从根本上阻止病理进程的发展。自噬调节可能是 AD 的一种治疗策略,也可能是延缓其进展的一种方法。通过调节自噬从而减少 Tau 蛋白的积聚,为 AD 的治疗提供了一种新的思路。如何应用自噬诱导剂或自噬抑制剂有效地来控制 AD 的进展过程,从而改善患者的生活质量,都将会是以后的研究热点。总之,自噬参与了 AD 的病理过程,是目前的重要的治疗靶点之一,更多针对自噬途径的药物值得我们去研究。

## 基金项目

国家自然科学基金项目(No. 82105025), 全国中医临床特色技术传承骨干人才(No. 国中医药人教发

[2017] 9 号), 张晓峰全国名老中医药专家传承工作室(No. 国中医药人教函[2022] 75 号)。

## 参考文献

- [1] 刘兴媛. 电针通过长非编码 RNA SNHG1 调控细胞自噬、糖代谢和铁死亡延缓阿尔茨海默病进展及机制研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [2] 毕鸿昊, 郭惠怡, 陈强. 自噬与炎症小体相互作用对于性年龄相关性黄斑变性影响的研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2022, 32(6): 482-486.
- [3] 张鑫, 黎萍, 王钰涵, 郑彩平, 邓小艳, 齐路明, 李涓, 江一静, 夏丽娜. 血管性痴呆认知功能障碍与海马线粒体功能异常的机制研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2910-2916.
- [4] Chang, C.W., Shao, E. and Mucke, L. (2021) Tau: Enabler of Diverse Brain Disorders and Target of Rapidly Evolving Therapeutic Strategies. *Science*, **371**, eabb8255. <https://doi.org/10.1126/science.abb8255>
- [5] Ji, C., Tang, M., Zeidler, C., Höhfeld, J. and Johnson, G.V. (2019) BAG3 and SYNPO (Synaptopodin) Facilitate Phospho-MAPT/Tau Degradation via Autophagy in Neuronal Processes. *Autophagy*, **15**, 1199-1213. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1580096>
- [6] 芦亚飞. 抑制 tau 蛋白聚集的化合物筛选及分子作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 深圳: 深圳大学, 2020.
- [7] 田一虹. 远志皂苷元减轻  $A\beta_{1-42}$  致神经元损伤的机制: 线粒体自噬途径研究[D]: [博士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2022. <https://doi.org/10.27204/d.cnki.glzhu.2022.003705>
- [8] 吕燕, 吴林, 陈炜, 黄晓丹, 刘璐, 李兴锋, 陈业文. 自噬在阿尔茨海默病中作用机制的研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(10): 1286-1289+1292.
- [9] Nixon, R.A. (2013) The Role of Autophagy in Neurodegenerative Disease. *Nature Medicine*, **19**, 983-997. <https://doi.org/10.1038/nm.3232>
- [10] 巩卓彦. 半夏泻心汤对 APP/PS1 双转基因小鼠海马神经元早期自噬影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [11] Feng, Q., Luo, Y., Zhang, X.N., et al. (2020) MAPT/Tau Accumulation Represses Autophagy Flux by Disrupting IST1-Regulated ESCRT-III Complex Formation: A Vicious Cycle in Alzheimer Neurodegeneration. *Autophagy*, **16**, 641-658. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1633862>
- [12] Chambraud, B., Daguinot, C., Guillemeau, K., et al. (2021) Decrease of Neuronal FKBP4/FKBP52 Modulates Perinuclear Lysosomal Positioning and MAPT/Tau Behavior during MAPT/Tau-Induced Proteotoxic Stress. *Autophagy*, **17**, 3491-3510. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1875611>
- [13] 周艳, 储丹丹. 阿尔茨海默病中 tau 蛋白的病理改变与治疗策略[J]. 南通大学学报(医学版), 2021, 41(3): 245-250.
- [14] Metcalfe, M.J., Huang, Q. and Figueiredo-Pereira, M.E. (2012) Coordination between Proteasome Impairment and Caspase Activation Leading to TAU Pathology: Neuroprotection by cAMP. *Cell Death & Disease*, **3**, e326. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.70>
- [15] Meduri, G., Guillemeau, K., Dounane, O., et al. (2016) Caspase-Cleaved Tau-D(421) Is Colocalized with the Immunophilin FKBP52 in the Autophagy-Endolysosomal System of Alzheimer's Disease Neurons. *Neurobiology of Aging*, **46**, 124-137. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.017>
- [16] Bednarski, E. and Lynch, G. (1996) Cytosolic Proteolysis of Tau by Cathepsin D in Hippocampus Following Suppression of Cathepsins B and L. *Journal of Neurochemistry*, **67**, 1846-1855. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.67051846.x>
- [17] Hamano, T., Gendron, T.F., Causevic, E., et al. (2008) Autophagic-Lysosomal Perturbation Enhances Tau Aggregation in Transfectants with Induced Wild-Type Tau Expression. *European Journal of Neuroscience*, **27**, 1119-1130. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06084.x>
- [18] 郑晓燕. “智三针”激活 TFEB 介导的自噬改善 5xFAD 小鼠认知功能障碍的研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [19] Hanger, D.P., Hughes, K., Woodgett, J.R., Brion, J.P. and Anderton, B.H. (1992) Glycogen Synthase Kinase-3 Induces Alzheimer's Disease-Like Phosphorylation of Tau: Generation of Paired Helical Filament Epitopes and Neuronal Localisation of the Kinase. *Neuroscience Letters*, **147**, 58-62. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90774-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90774-2)
- [20] 肖博雅. 自噬-溶酶体途径损伤在 PBDE-47 致 PC12 细胞  $A\beta$  病变中的作用[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2021. <https://doi.org/10.27157/d.cnki.ghzku.2021.004028>
- [21] Kim, S., Lee, D., Song, J.C., et al. (2014) NDP52 Associates with Phosphorylated Tau in Brains of an Alzheimer Dis-

- ease Mouse Model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **454**, 196-201. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.10.066>
- [22] Wang, Y., Martinez-Vicente, M., Krüger, U., *et al.* (2009) Tau Fragmentation, Aggregation and Clearance: The Dual Role of Lysosomal Processing. *Human Molecular Genetics*, **18**, 4153-4170. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp367>
- [23] Caccamo, A., Magri, A., Medina, D.X., *et al.* (2013) mTOR Regulates Tau Phosphorylation and Degradation: Implications for Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Aging Cell*, **12**, 370-380. <https://doi.org/10.1111/acer.12057>
- [24] 丁倩, 张瑾, 马钰泱, 沈玉君, 沈玉先, 冯利杰. 自噬降低异常磷酸化 tau 蛋白所致的神经细胞毒性[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(6): 761-767.
- [25] Ozcelik, S., Fraser, G., Castets, P., *et al.* (2013) Rapamycin Attenuates the Progression of Tau Pathology in P301S Tau Transgenic Mice. *PLOS ONE*, **8**, e62459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062459>
- [26] Lopez, A., Lee, S.E., Wojta, K., *et al.* (2017) A152T Tau Allele Causes Neurodegeneration That Can Be Ameliorated in a Zebrafish Model by Autophagy Induction. *Brain*, **140**, 1128-1146. <https://doi.org/10.1093/brain/awx005>
- [27] Chen, J.L., Luo, C., Pu, D., *et al.* (2019) Metformin Attenuates Diabetes-Induced Tau Hyperphosphorylation *in Vitro* and *in Vivo* by Enhancing Autophagic Clearance. *Experimental Neurology*, **311**, 44-56. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.09.008>
- [28] Krüger, U., Wang, Y., Kumar, S. and Mandelkow, E.M. (2012) Autophagic Degradation of Tau in Primary Neurons and Its Enhancement by Trehalose. *Neurobiology of Aging*, **33**, 2291-2305. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.009>
- [29] Ma, Q.L., Zuo, X., Yang, F., *et al.* (2013) Curcumin Suppresses Soluble Tau Dimers and Corrects Molecular Chaperone, Synaptic, and Behavioral Deficits in Aged Human Tau Transgenic Mice. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 4056-4065. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.393751>
- [30] Huuskonen, M.T., Loppi, S., Dhungana, H., *et al.* (2016) Bexarotene Targets Autophagy and Is Protective against Thromboembolic Stroke in Aged Mice with Tauopathy. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 33176. <https://doi.org/10.1038/srep33176>