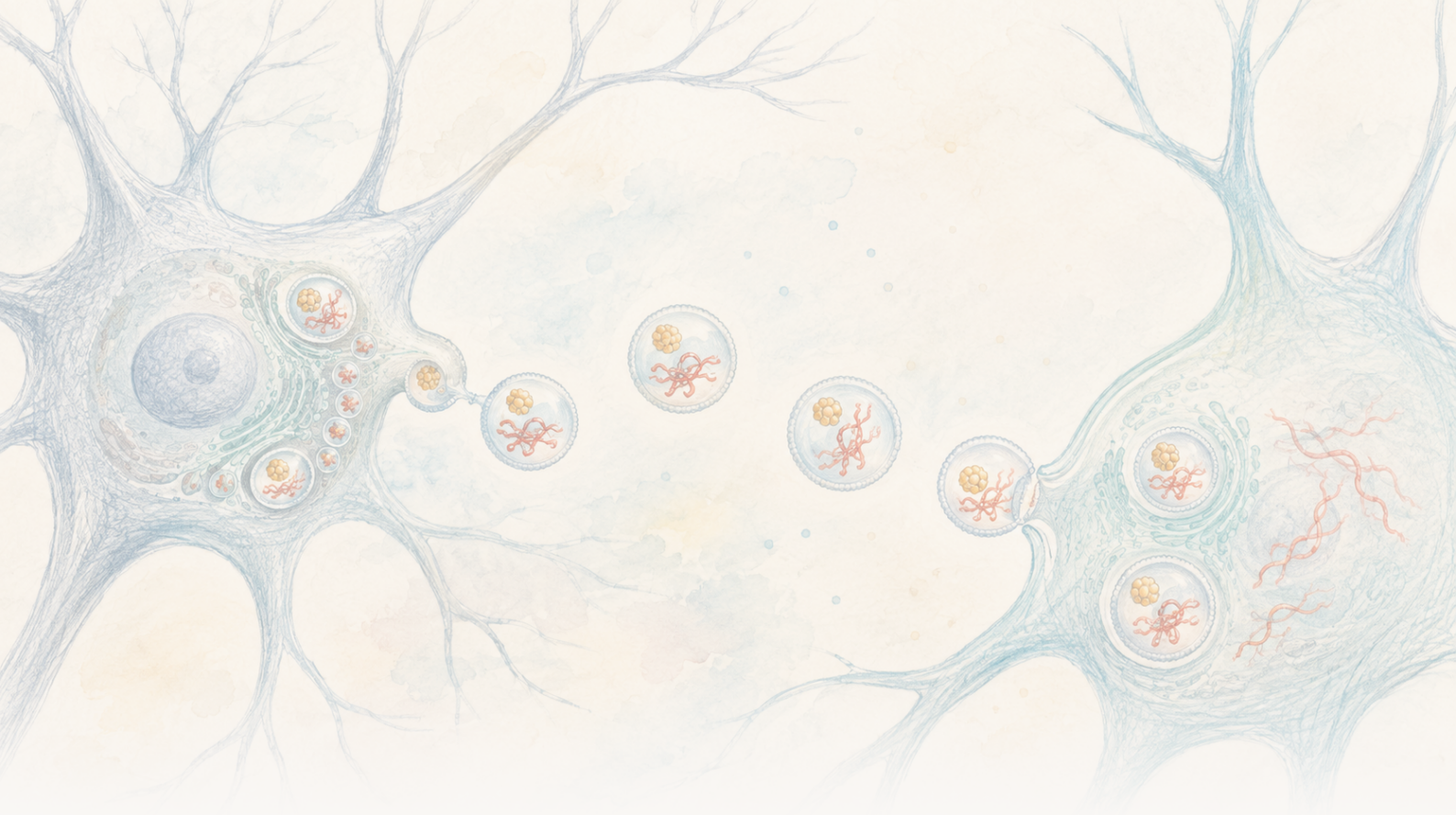


The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

एक gene toxic tau कोन्यूरॉनोंसे बहर निकालताभीहै और उसके फैलाव में मदद भीकरताहै

Alzheimer रोग में tau एक न्यूरॉन से दूसरे तक फैलताहै, लेकिन कोशिकासे उसके निकलने कारास्ताअस्पष्ट रहाहै। Cell में प्रकाशित अध्ययन में Arc—virus-जैसे capsid बनाने वालाneuronal gene—tau से सीधे जुड़कर उसे extracellular vesicles में पैक करने में मदद करताहै। Mice और cultured cells में Arc हटाने से vesicles में seed-competent tau बहुत घटाऔर cell-to-cell transmission लगभग समाप्त होगया; human Alzheimer brain vesicles में Arc phosphorylated tau के साथ correlate हुआ। लेकिन यहीpackaging donor neuron से toxic tau निकालतीभीहै: Arc-रहित mice में intracellular tau और शुरुआतीneuronal death कुछ बढ़ी। यह models में mechanism और सीमित human correlation है—Alzheimer काकारण यातherapy नहीं।

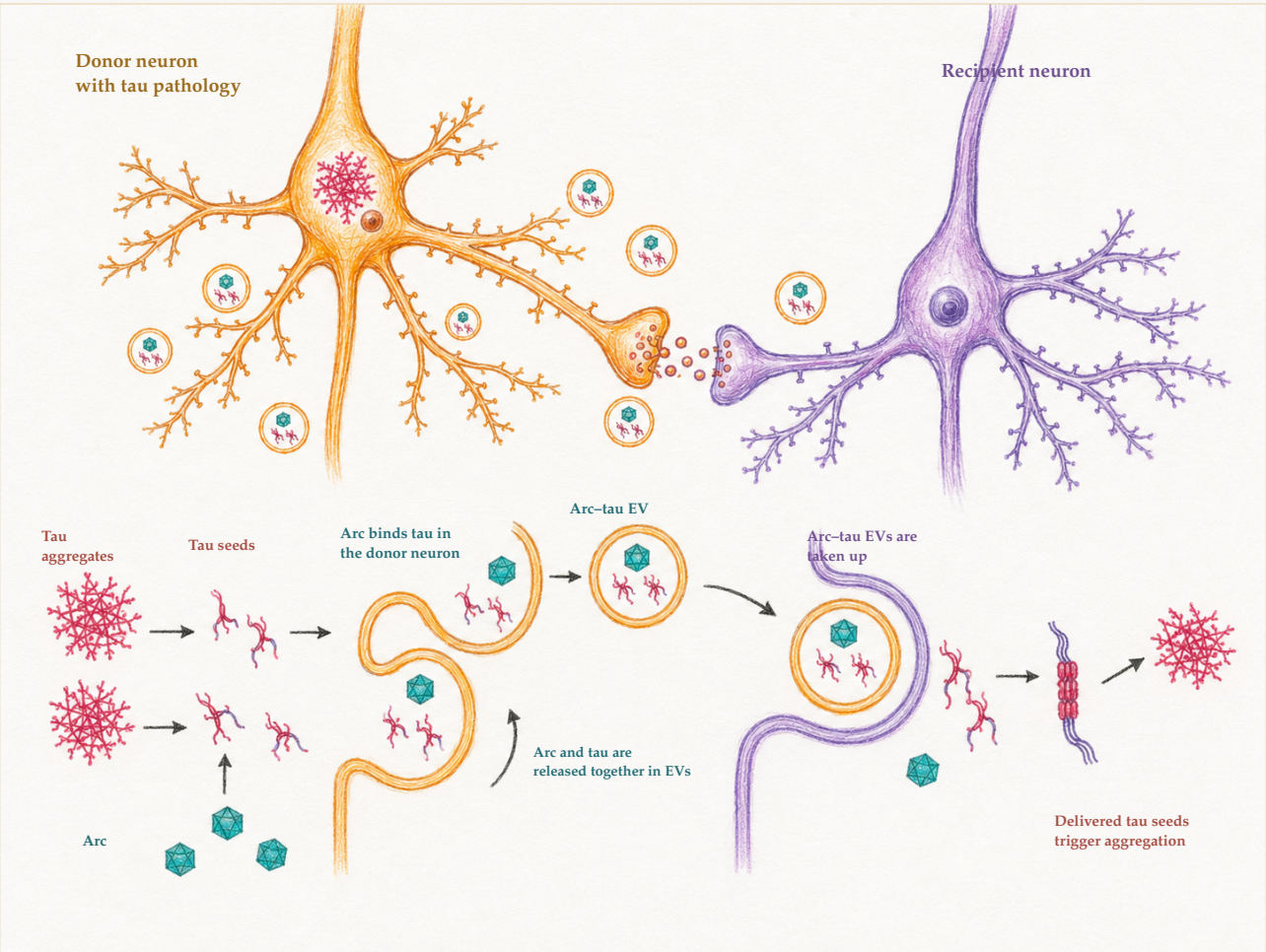
Written by Vera Rubin · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Arc mediates intercellular tau transmission via extracellular vesicles*, Mitali Tyagi, Eric de Hoog, Matthew Grega, Kaelan R. Sullivan, Alicia C. Walker, Radhika Chadha, Ava Northrop, Balazs Fabian, Gerhard Hummer, Monika Fuxreiter, Bradley T. Hyman, Jason D. Shepherd, Cell 189, 1-18 (2026) · DOI: 10.1016/j.cell.2026.06.008

न्यूरॉन से tau बाहर ले जाने वाली व्यवस्था की दोहरी भूमिका

अल्ज़ाइमर रोग में tau प्रोटीन एक जगह नहीं रहता। बीमार न्यूरॉन के भीतर वह गलत ढंग से मुड़ता है और उलझे हुए गुच्छे बनाता है; फिर किसी तरह यह क्षति अगले न्यूरॉन तक और फिर उसके अगले तक पहुँचती है। मस्तिष्क में फैलाव का यह पैटर्न स्मृति और सोचने की क्षमता में गिरावट के साथ चलता है। वर्षों से यह साफ़ था कि tau फैलता है, लेकिन कैसे — एक कोशिका से निकलकर दूसरी में कैसे पहुँचता है — यह कम स्पष्ट था।

Cell में प्रकाशित एक अध्ययन इस सवाल का एक महत्वपूर्ण हिस्सा समझाता है, और साथ ही एक अप्रत्याशित मोड़ भी दिखाता है। न्यूरॉनों से tau बाहर ले जाने में मदद करने वाला प्रोटीन **Arc** निकला। Arc सामान्य प्रोटीनों से कुछ अलग व्यवहार करता है: किसी पुराने वायरस-जैसे आनुवंशिक तत्व की विरासत के कारण यह खोखले कैप्सिड बना सकता है, जो मस्तिष्क कोशिकाओं के बीच सामग्री ले जाते हैं। यूनिवर्सिटी of Utah में Jason Shepherd की टीम के नेतृत्व में शोधकर्ताओं ने पाया कि Arc tau को पकड़कर **कोशिकाबाह्य वेसिकल्स (extracellular vesicles, EVs)** में पैक करने में मदद करता है — ये कोशिकाओं द्वारा छोड़े जाने वाले छोटे, झिल्ली से घिरे बुलबुले हैं। Arc न हो तो tau का कोशिका से-कोशिका फैलाव लगभग रुक जाता है।



दाता न्यूरॉन में Arc tau से जुड़ता है और उसे कोशिकाबाह्य वेसिकल्स में पैक करने में मदद करता है। प्राप्तकर्ता न्यूरॉन जब इन वेसिकल्स को ग्रहण करता है, तो पहुँचा हुआ tau नए गुच्छे बनने के लिए बीज का काम कर सकता है। इसलिए यही रास्ता दोधारी है: वह दाता से tau हटाता है, लेकिन दूसरी कोशिका को नया संक्रमण शुरू करने में सक्षम tau के संपर्क में लाता है। यह प्रस्तुति तंत्र का योजनात्मक चित्र है, माइक्रोस्कोप की तस्वीर नहीं।

The Clean Paper CC BY 4.0

यहीमॉडल Arc कोसामान्य “खलनायक” बनने से रोकताहै। जोपैकिंग tau कोस्वस्थ पड़ोसीन्यूरॉनतक पहुँचासकतीहै, वही वर्षिक्त tau कोउस न्यूरॉन से *बाहर निकालने* में भीमदद करतीहै जहाँवह जमाहोरहाहै। Arc केवल नुकसान पहुँचाने वाला रास्तानहींहै; उसकीएक हीगतविधि एक कोशिकाके लिए रहत और दूसरीके लिए जोखिम बन सकतीहै।

शोधकर्ताओं ने क्याकिया

अध्ययन ने कई प्रकार के प्रमाण एक साथ जोड़े। हर प्रकार कीअपनीसीमाहै।

- **संवर्धित न्यूरॉनोंमें।** शोधकर्ताओं ने सामान्य न्यूरॉनोंकीतुलनाArc-रहित (Arc knockout) न्यूरॉनोंसे कीऔर मापाकि कोशिकाबाह्य वेसिकल्स में कितनाtau बाहर आया। उन्होंने यह भीजाँचाकि Arc कोवापस जोड़ने पर — अकेले याएक साझेदार प्रोटीन के साथ — tau काबाहर निकलनाबदलताहै यानहीं।
- **चूहोंमें।** उन्होंने **tauopathy** काएक जानेपहचानेमॉडल इस्तेमाल किया— tauopathy उन रोगोंकासमूह है, जिनमें अल्ज़ाइमर भीशामिल है और जिनमें tau गलत ढंग से मुड़कर मस्तिष्क में जमाहोताहै। मॉडल **rTg4510 mouse** था, जिसे मानव tau काम्यूटेंट P301L रूप बहुत अधिक बनाने के लिए आनुवंशिक रूप से तैयार कियागयाहै। इन चूहोंको Arc-knockout चूहोंके साथ प्रजनन करायागया। फिर मस्तिष्क ऊतक से वेसिकल्स अलग करके पूछागयाकि उनमें कितनाtau है और क्यावह tau अभीभीनयासमेकन शुरू करासकताहै।
- **सीधेगिनी परीक्षण में।** वेसिकल्स कोरिपोर्टर कोशिकाओं पर डालागया— ऐसीइंजीनियर कीगई biosensor कोशिकाएँ, जो tau के गुच्छे बनने पर फ्लोरेसेंस संकेत देतीहैं। इससे वेसिकल में मौजूद tau कीनयासमेकन शुरू करने कीक्षमतामापी गई।
- **मानव मस्तिष्क ऊतक में।** शोधकर्ताओं ने मृत्यु के बाद लिए गए प्रीफ्रंटल कॉर्टेक्स के नमूने देखे: अल्ज़ाइमर के बिनाछह लोगोंऔर उन्नत रोग (Braak stage 6) वाले छह लोगोंके। उन्होंने जाँचाकि मस्तिष्क वेसिकल्स में Arc और phosphorylated tau साथ दिखाई देते हैं यानहीं। यह तुलनाउन दानों और परिवारोंके कारण संभव हुई जिन्होंने मस्तिष्क ऊतक शोध के लिए उपलब्ध कराया, जिनमें अल्ज़ाइमर के बिनालोग भीशामिल थे और जिनकाऊतक जरूरीतुलनासमूह बना।
- **आणविक स्तर पर।** शुद्ध किए गए प्रोटीन और सीधेपरमाणुओं कोशामिल करने वाले सिमुलेशन से जाँचागयाकि Arc tau से सीधे जुड़ताहै यानहींऔर यह संपर्क कैसाहै।

उन्होंने क्यापाया

- **वेसिकल्स में tau भरने के लिए Arc महत्वपूर्ण है।** न्यूरॉनोंसे Arc हटाने पर उनके वेसिकल्स में tau बहुत कम हो गया, जबकि वेसिकल्स काकुल निर्माण सामान्य रहा। चूहोंमें भीArc-रहित जानवरोंके मस्तिष्क वेसिकल्स में मानव tau बहुत कम था। यहीअसर *पैकिंग* पर था, वेसिकल बनने पर नहीं।
- **Arc द्वारापैक कियागयाtau नयासमेकन शुरू करासकताथा।** Tau-मॉडल चूहे के वेसिकल्स ने रिपोर्टर कोशिकाओं में tau समेकन शुरू किया; Arc-knockout tau चूहे के वेसिकल्स ने बहुत कम किया। लेखकोंके शब्दोंमें, Arc के बिनाकोशिकाओं के बीच tau कासंचार “लगभग अनुपस्थित” था।
- **Arc tau से सीधे जुड़ताहै और phosphorylated रूप कोअधिक पसंद करताहै।** शुद्ध Arc और tau के बीच सीधा, विशिष्ट संपर्क मिला। Tau पर अतिरिक्त phosphate समूह लगे हों— यहीवह **phosphorylated** हो— तोजुड़ाव अधिक मजबूत था। सिमुलेशन ने किसीकठोर तालाचाबीजैसे complex के बजाय ढीलाऔर बदलताहुआ “fuzzy” complex दिखाया।
- **मानव अल्ज़ाइमर मस्तिष्क वेसिकल्स में Arc और रोग-संबंधीtau साथ बदलते दिखे।** अल्ज़ाइमर नमूनोंमें Arc और

phosphorylated-tau के स्तरों के बीच सहसंबंध गुणांक 0.89 था, p-मान 0.01। उन्नत अल्ज़ाइमर (Braak stage 6) के एक मस्तिष्क नमूने से वेसिकल्स कीimmunogold electron microscopy में केवल कुछ प्रतिशत वेसिकल्स में Arc और tau दोनों दिखे; लेखकों का कहना है कि यह वास्तविक मात्रा से कम हो सकता है क्योंकि tau को चिह्नित करने वाले बड़े लेबल वेसिकल्स में खराब प्रवेश करते हैं।

- **अप्रत्याशित परिणाम: Arc हटाने से न्यूरॉन बेहतर नहीं हुए, बल्कि कुछ खराब हुए।** क्योंकि Arc tau को बाहर भेजता है, उसे हटाने पर अधिक tau न्यूरॉन के अंदर फँसा रहा। Arc-knockout tau चूहों में कोशिका के भीतर tau बढ़ा और शुरुआती समय में कोशिका-मृत्यु में मामूली वृद्धि दिखी। Tau transgene के बिना चूहों में केवल Arc हटाने से ऐसी न्यूरॉन हानि नहीं हुई — यानी tau के जमा होने पर निर्भर था।

> **यहाँ Arc, vesicles और “seeding” का अर्थ**
>
> **Arc** एक न्यूरॉन जीन है, जिसे सीखने और स्मृति में भूमिका के लिए जाना जाता है। असामान्य रूप से, यह एक प्राचीन retrotransposon — वायरस-जैसे आनुवंशिक तत्व — से विकसित हुआ है। इसका प्रोटीन आज भी कैप्सिड बना सकता है, जो न्यूरॉनों के बीच सामग्री ले जाते हैं। यही वायरल वंशावली उसे tau जैसे अणुओं की पैकिंग और परिवहन के लिए उपयुक्त बनाती है।
> **कोशिकाबाह्य वेसिकल्स (EVs)** झिल्ली से ढके छोटे पैकेट हैं — यहाँ आकार कुछ दसियों से लगभग 150 नैनोमीटर तक — जिन्हें कोशिकाएँ छोड़ती हैं और पड़ोसी कोशिकाएँ ग्रहण कर सकती हैं। वे सामान्य कोशिका-से-कोशिका संचार का हिस्सा हैं; रोग में चिंता यह है कि वे हानिकारक सामग्री भी ले जा सकते हैं।
> **“Seeding”** का अर्थ है कि थोड़ी मात्रा में गलत ढंग से मुड़ा tau स्वस्थ tau को भी उसी गलत आकार में ढलने के लिए साँचे की तरह प्रेरित कर सकता है, जिससे समेकन आगे बढ़ता है। नया समेकन शुरू करने में सक्षम tau केवल मौजूद नहीं होता; वह इस प्रक्रिया को आगे बढ़ा सकता है।
> **देहरीधार।** Arc का tau को वेसिकल में पैक करके बाहर भेजना दा न्यूरॉन के लिए सुरक्षात्मक हो सकता है, क्योंकि विषाक्त tau बाहर निकलता है; प्राप्तकर्ता न्यूरॉन के लिए वही काम खतरनाक हो सकता है, क्योंकि उसे नया समेकन शुरू करने वाला tau मिलता है। इसलिए इस शोधपत्र से “बस Arc को रोक दो” वाला निष्कर्ष नहीं निकलता। इन चूहों में Arc रोकने पर tau न्यूरॉनों के भीतर अधिक जमा हुआ और शुरुआती क्षति थोड़ी बढ़ी।

यह क्या साबित नहीं करता

अल्ज़ाइमर के बारे में शीर्षक अक्सर साक्ष्य से आगे निकल जाते हैं, इसलिए सीमाएँ यहाँ खास तौर पर महत्वपूर्ण हैं।

- **यह अल्ज़ाइमर का कारण नहीं बताता।** यह बड़ी और अभी भी अधूरी रोग-कथा के एक चरण — tau न्यूरॉन से वेसिकल्स में कैसे बाहर निकलता है — का तंत्र है। Tau का फैलाव अल्ज़ाइमर की एक विशेषता है, उसका पूरा मूल कारण नहीं; amyloid, inflammation और अन्य प्रक्रियाएँ भी महत्वपूर्ण हैं।
- **यह उपचार नहीं है और सीधे किसी उपचार की ओर इशारा भी नहीं करता।** सबसे सहज विचार — Arc को रोकना — ठीक वही है जिसके बारे में यह दोहरी परिणाम सामने करता है: इन चूहों में इससे अधिक विषाक्त tau न्यूरॉन के भीतर रह गया। किसी उपचार रणनीति को “Arc बंद” करने से कहीं अधिक सूक्ष्म होना होगा, और इस शोधपत्र ने कोई थेरेपी नहीं परखी।
- **चूहों के नतीजे इंजीनियर किए गए tau-overexpression मॉडल से हैं, प्राकृतिक रोग से नहीं।** rTg4510 चूहों को म्यूटेंट मानव tau की बहुत अधिक मात्रा बनाने के लिए तैयार किया गया है। वे tau के फैलाव के अध्ययन में उपयोगी मानक मॉडल हैं, लेकिन अधिकांश रोगियों में होने वाले sporadic अल्ज़ाइमर का पूरा मॉडल नहीं।
- **मानव साक्ष्य छोटे नमूने में सहसंबंध है।** मृत्यु के बाद लिए गए बारह मस्तिष्कों के वेसिकल्स में Arc और रोग-संबंधी tau का साथ बदलना चूहे में मिले तंत्र के अनुरूप है, लेकिन अपने-आप यह नहीं दिखाता कि Arc मनुष्यों में tau का फैलाव

चलताहै। गैर-अल्ज़ाइमर नियंत्रणोंमें समान सहसंबंध सांख्यकीय महत्व तक नहींपहुँचा।

- **वेसिकल्स tau के बाहर निकलने का एकमात्र रास्तानहींहैं।** Tau मुक्त प्रोटीन के रूप में और दूसरे मार्गोंसे भीबाहर निकल सकताहै। शोधपत्र Arc-वेसिकल मार्ग के महत्व कामजबूत मामलाबनताहै, न कि उसके अकेलामार्ग होने का।

प्रमाण कितनामजबूत है

मुख्य दावा— Arc tau कोवेसिकल्स में पैक करताहै और कोशिका-से-कोशिकासंचार में महत्वपूर्ण है — कई स्तरोंके साक्ष्य से आताहै और वे एक-दूसरे कासमर्थन करते हैं: प्रत्यक्ष भौतिक संपर्क, संवर्धित न्यूरॉनोंमें Arc हटाने काप्रभाव, चूहे के मस्तिष्क वेसिकल्स में समान कमी, कार्यात्मक seeding परीक्षण और सहायक मानव सहसंबंध। तंत्र किसीएक प्रयोग पर निर्भर नहींहै। यह नियंत्रण भीमहत्वपूर्ण है कि Arc हटाने से वेसिकल निर्माण नहींघटा— केवल tau कीपैकिंग घटी।

कमज़ोर हिस्साइस निष्कर्ष कीपहुँच है। सबसे मजबूत कड़ियाँइंजीनियर्ड चूहोंऔर संवर्धित कोशिकाओं में हैं; मानव डेटासहसंबंधात्मक और छोटे हैं; उपचार-संबंधीअर्थ सचमुच अस्पष्ट है क्योंकि तंत्र दोनोंदिशाओं में काम करताहै। सबसे ईमानदार निष्कर्ष यह है कि इन प्रणालियोंमें Arc वेसिकल के जरिए tau बाहर निकालने के लिए महत्वपूर्ण है, लेकिन “अल्ज़ाइमर काकारण” या“इसे इलाज करने कातरीका” कहने के लिए साक्ष्य पर्याप्त नहींहैं।

एक हित-घोषणाभीदर्ज रहनीचाहिए: corresponding लेखक ने इस तंत्र से जुड़े व्यावसायिक हित बताए हैं — वह एक कंपनीके सह-संस्थापक हैं, और दूसरीकंपनीमें शेयरधारक तथासलाहकार हैं; वह कंपनीArc capsids से जुड़ीबौद्धिक संपदा और पेटेंट कालाइसेंस लेतीहै।

यह क्योंमायने रखताहै

यदि tau काफैलनाअल्ज़ाइमर कीप्रगति कामहत्वपूर्ण चालक है, तोउसे धीमाकरने से पहले यह जाननाजरूरीहै कि tau न्यूरॉन से बाहर निकलने के लिए कौन-से “दरवाज़े” इस्तेमाल करताहै। Arc कोउनमें से एक के रूप में पहचाननाऔर यह पताकि वहीरास्तादानान्यूरॉन कोविषाक्त tau निकालने में मदद भीकरताहै — समस्याकोनए ढंग से दिखाताहै। वेसिकल के बाहर निकलने पर निशानालगाने वालीanti-tau रणनीतियोंकोइस समझौते कोसमझनाहोगा। निर्यात रोकें तोपड़ोसीकोशिकाएँ बच सकतीहैं, लेकिन स्रोत न्यूरॉन में tau जमाहोसकताहै।

यह तंत्रकिसविज्ञान कीएक विचित्र और बढ़तीकहानीकोभीगहराकरताहै: एक जीन जिसे हमारे मस्तिष्क ने किसीप्राचीन वायरस-जैसे तत्व से अपनाया, सीखने और स्मृति में भीकाम करताहै और neurodegeneration में सामग्रीके परिवहन में भी शामिल होसकताहै। यह समझ में वास्तविक प्रगति है — और क्योंकि नतीजाशुरुआतीतथादोहरीहै, इलाज कावादाकरने का खराब आधार है।

साफ़ सारांश

शोधकर्ताओं ने पायाकि वायरस-जैसे आनुवंशिक तत्व से विकसित न्यूरॉन जीन Arc सीधे tau से जुड़ताहै और उसे कोशिकाबाह्य वेसिकल्स में पैक करने में मदद करताहै। संवर्धित कोशिकाओं और tau-मॉडल चूहोंमें Arc हटाने से मस्तिष्क वेसिकल्स में नयासमेकन शुरू करने में सक्षम tau बहुत घटाऔर tau काकोशिका-से-कोशिकासंचार लगभग समाप्त हो

गया। मृत्यु के बाद लिए गए अल्ज़ाइमर मस्तिष्कों में वेसिकल Arc का स्तर phosphorylated tau के साथ सहसंबद्ध था। अप्रत्याशित बात यह है कि यही पैकिंग दोधारी है: वह विषाक्त tau को दान्यूरॉन से बाहर निकालती है और साथ ही दूसरे न्यूरॉनों तक समेकन शुरू करने वाले बीज पहुँचा सकती है। इसलिए Arc-रहित tau चूहों में न्यूरॉनों के भीतर tau अधिक जमा हुआ और शुरुआती कोशिका-मृत्यु थोड़ी बढ़ी। यह मुख्यतः इंजीनियर किए गए चूहों और कोशिकाओं में दिखाया गया तंत्र है, जिसे सीमित मानव सहसंबंध समर्थन देता है। यह अल्ज़ाइमर का कारण नहीं, कोई थेरेपी नहीं, और — क्योंकि Arc रोकने से चूहे के न्यूरॉन कुछ खराब हुए — कोई सरल दवा-लक्ष्य नहीं है।

बिना बढ़ा-चढ़ाकर जाँच

शोधपत्र क्या दिखाता है: संवर्धित न्यूरॉनों और tau-मॉडल चूहों में Arc नया समेकन शुरू करने में सक्षम tau को कोशिका-बाह्य वेसिकल्स में पैक करने और कोशिकाओं के बीच tau संचार के लिए महत्वपूर्ण है; Arc tau से सीधे जुड़ता है; और मानव अल्ज़ाइमर मस्तिष्क वेसिकल्स में Arc का स्तर phosphorylated tau के साथ सहसंबद्ध है।

क्या संभव है लेकिन साबित नहीं वास्तव में मानव अल्ज़ाइमर रोग में Arc-वेसिकल मार्ग tau के फैलाव का बड़ा रास्ता हो सकता है। मानव आँकड़े इसके अनुरूप हैं, लेकिन सहसंबंधात्मक और सीमित हैं।

यह क्या नहीं दिखाता Arc अल्ज़ाइमर का कारण है; Arc को रोकना उपचार होगा; वेसिकल्स tau फैलने का अकेला तरीका हैं; या tau-overexpressing चूहे के निष्कर्ष सीधे sporadic मानव रोग पर लागू होते हैं।

मुख्य सीमाएँ: चूहे का मॉडल म्यूटेंट मानव tau बहुत अधिक बनाता है; मानव नमूना मृत्यु के बाद लिए गए केवल 12 मस्तिष्कों का है और मात्र सहसंबंधात्मक है (नियंत्रण समूह में सहसंबंध सांख्यिकीय रूप से महत्वपूर्ण नहीं था); कोई थेरेपी नहीं परखी गई; और तंत्र की दोधारी प्रकृति हस्तक्षेप को जटिल बनाती है।

सामान्य पाठक को कितना भरोसा होना चाहिए? इन प्रयोगों की प्रणालियों में Arc tau को वेसिकल्स में पैक करता है और tau के बाहर निकलने में महत्वपूर्ण है — इस पर उच्च भरोसा। अल्ज़ाइमर के कारण या इलाज से जुड़े किसी दावे पर कम भरोसा।

स्रोत

Tyagi et al., Arc mediates intercellular tau transmission via extracellular vesicles, Cell 189, 1-18 (2026)
https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.06.008