



The CLEAN PAPER

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

Gen koji iz neurona iznosi toksični tau istovremeno ga uklanja i pomaže mu da se širi

Tau-patologija u Alzheimerovoj bolesti prelazi s neurona na neuron, ali nije bilo jasno kako tau napušta ćeliju. Studija u časopisu Cell pokazuje da Arc — neuronski gen koji stvara kapside nalik virusnima — direktno veže tau i pakuje ga u vanćelijske vezikule koje neuroni otpuštaju. Kod miševa i uzgajanih ćelija uklanjanje Arc-a smanjilo je količinu tau-a sposobnog za zasijavanje u tim vezikulama i gotovo ukinulo prenos sa ćelije na ćeliju; u vezikulama iz ljudskog mozga s Alzheimerovom bolešću nivoi Arc-a pratili su fosforilirani tau. Kvaka je u tome što isto pakovanje i uklanjanje toksični tau iz neurona i pomaže njegovu širenju: miševi bez Arc-a nakupili su više tau-a unutar neurona i pokazali umeren rani porast ćelijske smrti. To je mehanizam u modelima uz ljudsku korelaciju — nije uzrok Alzheimerove bolesti i nije terapija.

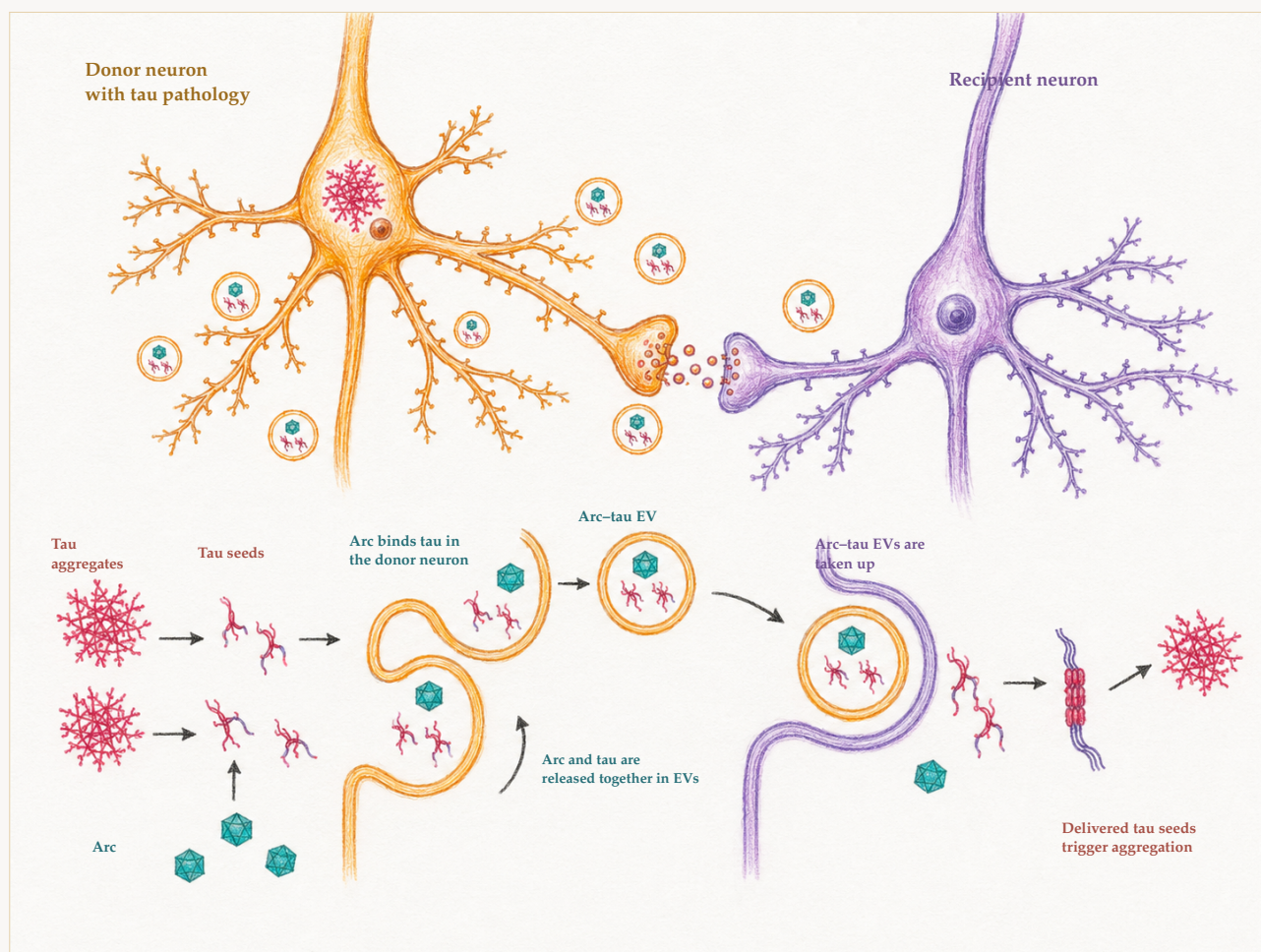
Written by Vera Rubin · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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

Dvostruki život dostavnog kombija za tau u neuronu

U Alzheimerovoj bolesti protein tau ne ostaje na mestu. Unutar bolesnog neurona pogrešno se savija i stvara spletove; zatim se nekako oštećenje prenosi na sledeći neuron, pa na sledeći, šireći se mozgom prema obrascu koji prati propadanje pamćenja i mišljenja. Godinama je samo širenje bilo jasno, a *mehanizam* mutan: kako tau izlazi iz jedne ćelije i ulazi u drugu?

Studija u časopisu *Cell* nudi upečatljiv deo odgovora i zaista iznenađujući obrat. Pokazalo se da je pratitelj koji iznosi tau iz neurona **Arc** — gen koji se ponaša manje poput običnog proteina, a više poput pripitomljenog virusa, tvoreći šuplje kapside koje prenose teret između moždanih ćelija. Istraživači, predvođeni skupinom Jasona Shepherd sa Univerziteta Utah, utvrdili su da Arc hvata tau i pakuje ga u **vanćelijske vezikule**, sitne membranske mehuriće koje neuroni otpuštaju, te da se bez Arc-a prenos tau-a sa ćelije na ćeliju gotovo zaustavlja.



Arc veže tau u donorskom neuronu i pomaže ga spakovati u vanćelijske vezikule. Kada primateljski neuron preuzme te vezikule, dopremljeni tau može zasijati novo agregiranje. Isti je put zato dvosekao: uklanja tau iz donora, ali drugu ćeliju izlaže teretu sposobnom za zasijavanje. Ovo je shema predloženog mehanizma, a ne mikroskopska snimka.

The Clean Paper CC BY 4.0

Obrat je ono zbog čega ovo nije jednostavna priča o negativcu. Isto pakovanje koje širi tau prema

zdravim susedima ujedno *čisti* toksični tau iz neurona koji ga pakuje. Arc nije samo saboter; on je dostavni kombi čija ruta pomaže jednoj ćeliji, a šteti drugoj.

Šta su istraživači uradili

Rad slaže nekoliko vrsta dokaza, svaki sa svojim ograničenjem dosega.

- **U uzgojenim neuronima.** Uporedili su normalne neurone s neuronima bez Arc-a (Arc knockout) i izmerili koliko tau-a izlazi u vanćelijskim vezikulama. Takođe su ispitali menja li ponovo dodavanje Arc-a, samog ili s partnerskim proteinom, otpuštanje tau-a.
- **U miševa.** Upotrebili su dobro poznat model **tauopatije** — grupe bolesti, uključujući Alzheimerovu, u kojima se protein tau pogrešno savija i nakuplja u mozgu — odnosno **miševu rTg4510**, genetski konstruisane da prekomerno proizvode mutirani (P301L) oblik ljudskog tau-a, i križali ih s miševima bez Arc-a. Zatim su pročistili vezikule iz moždanog tkiva i pitali koliko tau-a nose te može li taj tau i dalje „zasijati” novo agregiranje.
- **U testu zasijavanja.** Vezikule su dodane na **reporterske ćelije** (genetski konstruisane „biosenzorske” ćelije) koje zasvetle fluorescentnim signalom kada tau počne stvarati nakupine, čime se očitava koliko snažno tau iz vezikula pokreće novo agregiranje.
- **U ljudskom moždanom tkivu.** Ispitali su postmortalni prefrontalni korteks šest osoba bez Alzheimerove bolesti i šest osoba s uznapredovalom bolešću (Braak stadij šest), tražeći putuju li Arc i fosforilirani tau zajedno u moždanim vezikulama. Poređenje je bila moguća jer su darivatelji i njihove porodice omogućili upotrebu moždanog tkiva za istraživanje, uključujući osobe bez Alzheimerove bolesti čije je tkivo činilo ključnu kontrolnu grupu.
- **Na molekularnoj nivou.** Uz pročišćene proteine i simulacije svih atoma ispitali su veže li se Arc fizički za tau i na koji način.

Šta su pronašli

- **Arc je ključan za pakovanje tau-a u vezikule.** Uklonite Arc iz neurona i sadržaj tau-a u njihovim vezikulama naglo pada, iako neuroni i dalje normalno stvaraju vezikule. U miševa su moždane vezikule životinja bez Arc-a nosile dramatično manje ljudskog tau-a — a odsutnost Arc-a nije smanjila ukupnu proizvodnju vezikula, pa je reč o *pakovanju*, a ne o samom prometu vezikula.
- **Tau koji Arc pakuje sposoban je za zasijavanje — a odsutnost Arc-a to snažno slabi.** Vezikule iz tau-miševa pokrenule su stvaranje nakupina tau-a u reporterskim ćelijama; vezikule iz tau-miševa bez Arc-a izazvale su vrlo malo. Međustanični prenos tau-a bio je, rečima autora, „gotovo odsutan” bez Arc-a.
- **Arc direktno veže tau i preferira fosforilirani oblik.** Pročišćeni Arc vezao se za tau u direktnoj, specifičnoj interakciji — čvršće kada je tau bio **fosforiliran**, odnosno kada je nosio dodatne fosfatne hemijske oznake koje se u bolesti abnormalno nakupljaju na tau-u — a simulacije opisuju

labav, promenljiv („fuzzy”) kompleks, a ne krutu bravu.

- **U vezikulama ljudskog mozga s Alzheimerovom bolešću Arc prati bolesni tau.** Nivoi Arc-a i fosforiliranog tau-a rastle su i padale zajedno kroz uzorke Alzheimerove bolesti (koeficijent korelacije 0,89, uz p-vrednost 0,01). U imunozlatnoj elektronskoj mikroskopiji vezikula iz jednog mozga s uznapređovalom Alzheimerovom bolešću (Braak stadij šest) samo je nekoliko postotaka sadržalo i Arc i tau — verovatno podcijenjeno jer veće oznake za tau slabo prodiru u vezikule.
- **Iznenadjenje: gubitak Arc-a pogoršao je stanje neurona, a ne poboljšao ga.** Budući da Arc iznosi tau iz ćelije, njegovo uklanjanje ostavilo je više tau-a zarobljenog *unutra*. Tau-miševi bez Arc-a nakupili su više tau-a u neuronima i pokazali umeren rani porast ćelijske smrti. Brisanje samog Arc-a, u miševa bez tau-transgena, nije izazvalo takav gubitak — pa je šteta zavisila o tome da je tau bio prisutan i mogao se nakupljati.

What su ovde Arc, vezikule i „zasijavanje”

Arc je neuronski gen najpoznatiji po ulozi u učenju i pamćenju. Neobično je to što potječe od drevnog retrotranspozona — genetskog elementa nalik virusu — a njegov protein i danas stvara kapside koji mogu prenositi teret između neurona. To virusno nasleđe pomaže objasniti zašto je prikladan za pakovanje i prenos molekula poput tau-a.

Vanćelijske vezikule (EV) mali su membranom obavijeni paketići (ovde deseci do oko 150 nanometara) koje ćelije otpuštaju, a susedne ćelije preuzimaju. To je normalan kanal komunikacije između ćelija; problem je što u bolesti mogu nositi štetan teret.

„Zasijavanje” znači da mala količina pogrešno savijenog tau-a može poslužiti kao predložak koji navodi zdravi tau da poprimi isti nepravilan oblik, šireći agregiranje. Tau sposoban za zasijavanje zato je opasnija vrsta: nije samo prisutan, nego može „pokvariti” drugi tau.

Dvosekli efekat. Isti čin — Arc pakuje tau u vezikulu i šalje ga van — zaštićen je za neuron pošiljatelj (izvozi toksični tau), a opasan za primatelja (dostavlja semenku). Zato iz ovog rada ne sledi „samo blokiraj Arc”: u tim je miševima blokiranje Arc-a zarobilo više tau-a u neuronima i umereno pogoršalo ranu štetu.

Šta ovo ne dokazuje

Naslovi o Alzheimerovoj bolesti gotovo pouzdanije pretrčavaju dokaze nego u bilo kojem drugom području, pa su granice ovde važne.

- **Ovo nije uzrok Alzheimerove bolesti.** To je mehanizam *jednog koraka* — kako tau izlazi iz neurona u vezikulama — unutar mnogo veće i još nerazrešene priče bolesti. Širenje tau-a jedno je obeležje Alzheimerove bolesti, a ne njeno poreklo, i tau deli pozornicu s amiloidom, upalom i drugim procesima.
- **Ovo nije terapija i ne upućuje jednostavno na jednu.** Očita ideja „lekom blokirati mehanizam” — blokirati Arc — upravo je ono protiv čega dvosekli rezultat upozorava: u tim miševima neuroni su zadržavali više toksičnog tau-a. Bilo kakva terapijska ideja ovde je mnogo suptilnija od „isključiti Arc”, a nijedna nije testirana u radu.

- **Rezultati na miševima dolaze iz modela s prekomernom ekspresijom tau-a, a ne iz prirodne bolesti.** Miševi rTg4510 konstruisani su tako da neurone preplavljaju mutiranim ljudskim tau-om. Moćan su i standardan alat za proučavanje širenja tau-a, ali modeliraju tauopatiju koju pokreće konstruisani gen, a ne sporadičnu Alzheimerovu bolest koju ima većina bolesnika.
- **Ljudski dokaz je korelacija u malom uzorku.** Zajedničko pojavljivanje Arc-a i bolesnog tau-a u moždanim vezikulama dvanaest darivatelja u skladu je s mehanizmom iz miša; samo po sebi ne pokazuje da Arc pokreće širenje tau-a u ljudi. Uporediva korelacija u uzorcima bez Alzheimerove bolesti nije dostigla statističku značajnost, a korelacija kroz dvanaest mozгова početna je tačka, ne presuda.
- **Vezikule nisu cela priča o otpuštanju tau-a.** Tau napušta neurone i kao slobodan protein te drugim putovima; ovaj rad snažno argumentira da je put Arc-vezikule važan, a ne da je jedini.

Koliko su jaki dokazi

Za centralnu tvrdnju — da Arc pakuje tau u vezikule i da je to važno za međustanični prenos tau-a — dokazi su slojeviti i međusobno se podržavaju: direktna fizička interakcija, efekat gubitka funkcije u uzgojenim neuronima, odgovarajući gubitak u moždanim vezikulama miševa, funkcionalni test zasijavanja i ljudska korelacija koja to dodatno podržava. Mehanizam ne počiva na jednom eksperimentu, a kontrola „pakovanje, ne proizvodnja vezikula” upravo je ona vrsta provere koja tumačenje čini čistim.

Slabiji deo je doseg, a autori su odmereniji nego što bi naslov sugerisao. Najčvršće veze dolaze iz genetski konstruisanih miševa i kultura; ljudski podaci korelacijski su i oskudni; terapijska implikacija zaista je dvosmislena jer mehanizam deluje u oba smera. Razumno je imati visoko poverenje da je Arc važan za otpuštanje tau-a u vezikulama u tim sistemima, a nisko poverenje u bilo kakav skok prema „uzroku Alzheimerove bolesti” ili „načinu lečenja”.

Jednu izjavu o interesima treba zabeležiti: odgovorni autor rada prijavljuje komercijalne interese povezane s ovim mehanizmom — suosnivač je jedne kompanije te dioničar i savetnik druge, koja licencira intelektualno vlasništvo i patente vezane uz Arc kapside.

Zašto je važno

Ako je širenje tau-a važan pokretač napredovanja Alzheimerove bolesti, onda je razumevanje *vrata* kroz koja tau izlazi iz neurona preduslov za pokušaj usporavanja tog procesa. Prepoznavanje Arc-a kao jednih od tih vrata — i neočekivano, vrata koja ujedno pomažu neuronu izbaciti toksični tau — preoblikuje jedan deo problema. Upućuje na to da će strategije protiv tau-a usmerene na otpuštanje vezikula morati računati s kompromisom, a ne s čistom metom: zaustavite izvoz i možda zaštitite susede, ali otrujete izvor.

Rad takođe produbljuje neobičnu i sve važniju temu u neuronauke: gen koji je naš mozak preuzeo od

drevnog virusnog elementa nalazi se usred i pamćenja i neurodegeneracije, prenoseći teret između neurona i na korist i na štetu. To je stvaran napredak u razumevanju — i upravo zato što je rani i dvosekao, loša osnova za obećavanje leka.

Kratak rezime

Istraživači su utvrdili da Arc, neuronski gen koji potječe od genetskog elementa nalik virusu, direktno veže tau i pakuje ga u vanćelijske vezikule koje neuroni otpuštaju. U uzgojenim ćelijama i tau-modelu miševa uklanjanje Arc-a snažno je smanjilo količinu tau-a sposobnog za zasijavanje u moždanim vezikulama i gotovo ukinulo prenos tau-a sa ćelije na ćeliju; u postmortalnim mozgovima s Alzheimerovom bolešću nivoi Arc-a korelirale su s fosforiliranim tau-om u vezikulama. Neočekivan nalaz je da je to pakovanje dvoseklo: iznosi toksični tau iz neurona istovremeno dok širi semenke prema drugima, pa su miševi bez Arc-a zapravo nakupili više tau-a u neuronima i pokazali umeren rani porast ćelijske smrti. Rad identifikuje mehanizam kojim tau napušta neurone, demonstriran uglavnom u genetski konstruisanim miševima i ćelijama uz ljudsku korelaciju koja ga podržava. Nije uzrok Alzheimerove bolesti, nije terapija i — budući da je blokiranje Arc-a pogoršalo stanje neurona miša — nije jednostavna meta za lek.

Provera bez ulepšavanja

Šta rad pokazuje: U uzgojenim neuronima i tau-modelu miševa gen Arc ključan je za pakovanje tau-a sposobnog za zasijavanje u vanćelijske vezikule i za prenos tau-a između ćelija; Arc direktno veže tau; a u vezikulama ljudskog mozga s Alzheimerovom bolešću nivoi Arc-a koreliraju s fosforiliranim tau-om.

Šta je verovatno, ali nije dokazano: Da je put Arc-vezikule glavni put širenja tau-a u stvarnoj ljudskoj Alzheimerovoj bolesti. Ljudski su podaci u skladu sa tim, ali su korelacijski i ograničeni.

Šta rad ne pokazuje: Da Arc uzrokuje Alzheimerovu bolest; da bi blokiranje Arc-a lečilo bolest (u tim miševima pre suprotno); da su vezikule jedini način širenja tau-a; ili da se nalazi iz miševa koji prekomerno izražavaju tau direktno prenose na sporadičnu ljudsku bolest.

Glavna ograničenja: Mišji modeli prekomerno proizvode mutirani ljudski tau; ljudski uzorak čini dvanaest postmortalnih mozgova s korelacijskim očitanjem (i neznajnom korelacijom u kontrolima); nijedna terapija nije testirana; a dvosekla priroda mehanizma komplicira svaku intervenciju.

Koliko poverenja treba da ima prosečan čitalac? Visoko da Arc pakuje tau u vezikule i da je važan za otpuštanje tau-a u tim sistemima. Nisko za bilo kakvu tvrdnju o lečenju ili objašnjenju uzroka Alzheimerove bolesti.

Izvori

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>