



The CLEAN PAPER

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

Sebuah gen yang mengirim tau toksik keluar dari neuron sekaligus membersihkannya dan membantu penyebarannya

Patologi tau berpindah dari neuron ke neuron pada penyakit Alzheimer, tetapi cara tau keluar dari sel belum jelas. Sebuah studi di Cell menemukan bahwa Arc — gen neuron yang membentuk kapsid mirip virus — secara langsung mengikat tau dan mengemasnya ke dalam vesikel ekstraseluler yang dilepaskan neuron. Pada tikus dan sel kultur, penghapusan Arc mengurangi tau yang mampu menjadi benih di dalam vesikel dan nyaris menghapus transmisi antarsel; pada vesikel otak manusia dengan Alzheimer, kadar Arc mengikuti tau terfosforilasi. Masalahnya, pengemasan yang sama sekaligus membuang tau toksik dari neuron dan membantu menyebarkannya: tikus tanpa Arc menumpuk lebih banyak tau di dalam neuron dan menunjukkan sedikit peningkatan awal kematian sel. Ini adalah mekanisme dalam model dengan korelasi manusia — bukan penyebab Alzheimer dan bukan terapi.

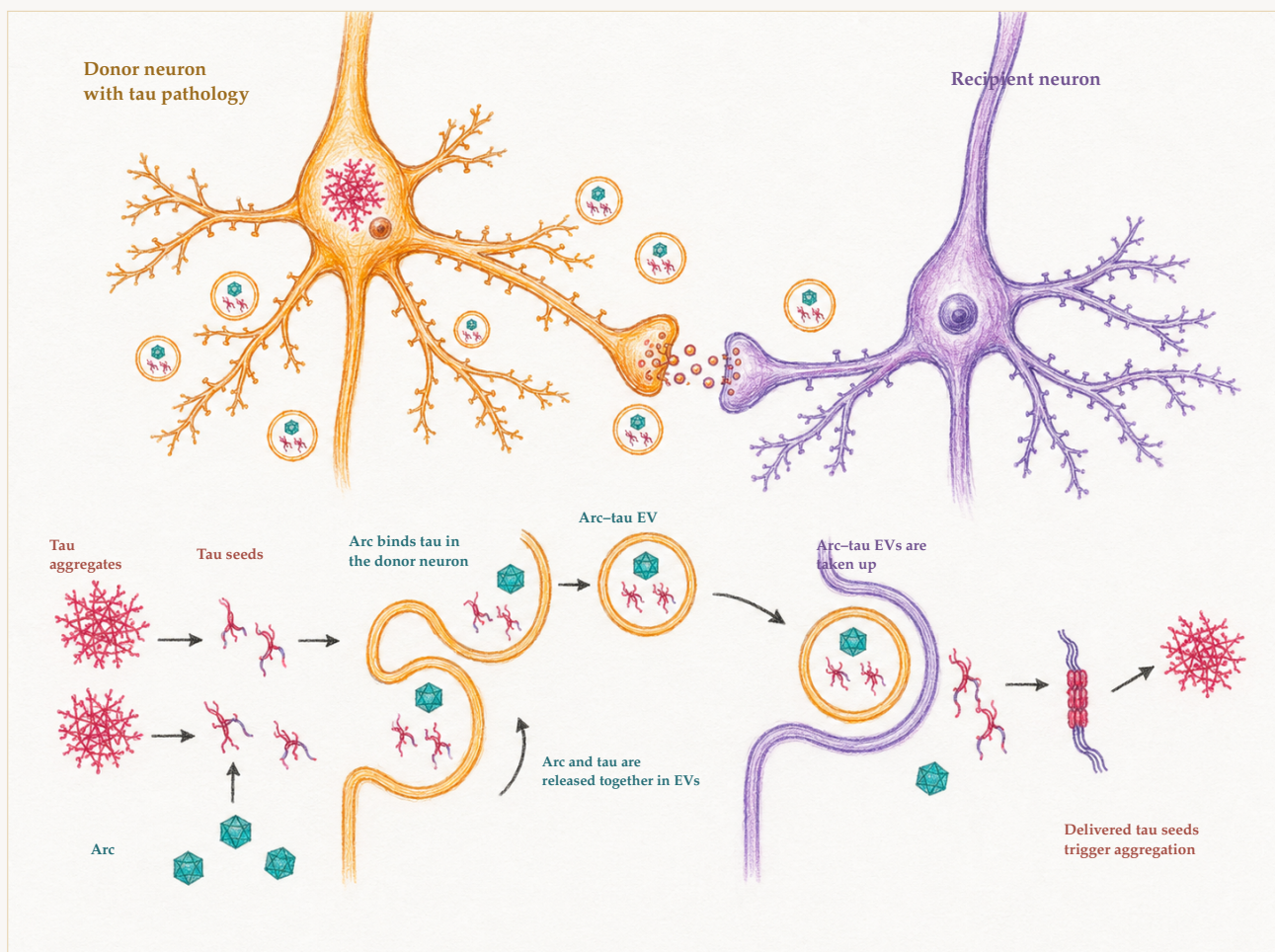
Written by Vera Rubin · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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

Kehidupan ganda kendaraan pengantar tau milik neuron

Pada penyakit Alzheimer, protein tau tidak tinggal diam. Di dalam neuron yang sakit, tau salah melipat dan menggumpal menjadi kusut; lalu, entah bagaimana, kerusakan itu melompat ke neuron berikutnya, lalu ke neuron berikutnya lagi, menyebar melalui otak dalam pola yang mengikuti penurunan daya ingat dan kemampuan berpikir. Selama bertahun-tahun penyebarannya sendiri sudah jelas, tetapi *mekanismenya* masih kabur: bagaimana tau keluar dari satu sel dan masuk ke sel lain?

Sebuah studi di *Cell* menawarkan bagian jawaban yang mencolok, dengan satu kejutan yang benar-benar tak terduga. Pengawal yang membawa tau keluar dari neuron ternyata adalah **Arc** — sebuah gen yang berperilaku lebih mirip virus yang telah “dijinakkan” daripada protein biasa, membentuk kapsid berongga yang mengangkut muatan antar-sel otak. Para peneliti, dipimpin kelompok Jason Shepherd di University of Utah, menemukan bahwa Arc menangkap tau dan mengemasnya ke dalam **vesikel ekstraseluler**, gelembung membran kecil yang dilepaskan neuron, dan bahwa tanpa Arc, penyebaran tau dari sel ke sel nyaris berhenti.



Arc mengikat tau di neuron donor dan membantu mengemasnya ke dalam vesikel ekstraseluler. Ketika neuron penerima mengambil vesikel tersebut, tau yang dibawa dapat memicu agregasi baru. Karena itu jalur yang sama bersifat bermata dua: ia membuang tau dari sel donor sekaligus mengekspos sel lain pada muatan yang mampu menjadi benih agregasi. Ini adalah skema mekanisme yang diusulkan, bukan citra mikroskop.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kejutannya adalah hal yang mencegah cerita ini menjadi kisah penjahat yang sederhana. Pengemasan yang sama yang menyebarkan tau ke tetangga sehat juga *membersihkan* tau toksik dari neuron yang melakukan pengemasan. Arc bukan sekadar penyabot; ia adalah kendaraan pengantar yang rutanya membantu satu sel sekaligus merugikan sel berikutnya.

Apa yang dilakukan para peneliti

Pekerjaan ini menumpuk beberapa jenis bukti, masing-masing dengan batas mengenai seberapa jauh kesimpulannya dapat diterapkan.

- **Pada neuron yang dikultur.** Mereka membandingkan neuron normal dengan neuron tanpa Arc (knockout Arc) dan mengukur berapa banyak tau yang keluar di dalam vesikel ekstraseluler. Mereka juga menguji apakah menambahkan kembali Arc, sendirian atau bersama protein mitra, mengubah pelepasan tau.
- **Pada tikus.** Mereka menggunakan model **tauopati** yang terkenal — keluarga penyakit, termasuk Alzheimer, di mana protein tau salah melipat dan menumpuk di otak — yaitu **tikus rTg4510**, yang direkayasa untuk memproduksi secara berlebihan bentuk mutan (P301L) tau manusia, lalu menghilangkannya dengan tikus knockout Arc. Setelah itu mereka memurnikan vesikel dari jaringan otak dan menanyakan berapa banyak tau yang dibawanya, serta apakah tau tersebut masih dapat menjadi “benih” bagi agregasi baru.
- **Dalam uji seeding.** Vesikel ditambahkan ke **sel reporter** (sel “biosensor” yang direkayasa) yang menghasilkan sinyal fluoresensi ketika tau mulai menggumpal, sehingga memberi ukuran seberapa kuat tau yang dibawa vesikel memicu agregasi baru.
- **Pada jaringan otak manusia.** Mereka memeriksa korteks prefrontal pascakematian dari enam orang tanpa Alzheimer dan enam orang dengan penyakit lanjut (Braak stadium enam), untuk melihat apakah Arc dan tau terfosforilasi bergerak bersama di dalam vesikel otak. Perbandingan itu dimungkinkan karena para donor dan keluarganya menyediakan jaringan otak untuk penelitian, termasuk orang tanpa Alzheimer yang jaringannya menjadi kelompok pembanding yang penting.
- **Pada tingkat molekuler.** Dengan protein yang dimurnikan dan simulasi semua-atom, mereka menguji apakah Arc secara fisik mengikat tau, dan bagaimana interaksi itu terjadi.

Apa yang mereka temukan

- **Arc sangat penting untuk memasukkan tau ke dalam vesikel.** Hilangkan Arc dari neuron dan kandungan tau di vesikelnya turun tajam, walaupun neuron tetap membuat vesikel secara normal. Pada tikus, vesikel otak dari hewan tanpa Arc membawa jauh lebih sedikit tau manusia — dan ketiadaan Arc tidak mengurangi produksi vesikel secara keseluruhan, jadi yang berubah adalah

pengemasan, bukan “salurannya”.

- **Tau yang dikemas Arc mampu menjadi benih — dan ketiadaan Arc sangat melemahkannya.** Vesikel dari tikus tau memicu penggumpalan tau pada sel reporter; vesikel dari tikus tau knockout Arc hanya memicu sangat sedikit. Transmisi tau antarsel, dalam istilah para penulis, “hampir tidak ada” tanpa Arc.
- **Arc mengikat tau secara langsung, dengan preferensi pada bentuk terfosforilasi.** Arc yang dimurnikan menempel pada tau melalui interaksi langsung dan spesifik — lebih kuat ketika tau **terfosforilasi**, yaitu membawa tambahan gugus kimia fosfat yang menumpuk secara abnormal pada tau dalam penyakit — dan simulasi menggambarkan kompleks yang longgar dan berubah-ubah (“fuzzy”), bukan kunci yang kaku.
- **Dalam vesikel otak manusia dengan Alzheimer, kadar Arc mengikuti tau yang berpenyakit.** Kadar Arc dan tau terfosforilasi naik dan turun bersama pada sampel Alzheimer (koefisien korelasi 0,89, dengan nilai p 0,01). Pada pencitraan mikroskop elektron immunogold terhadap vesikel dari satu otak Alzheimer lanjut (Braak stadium enam), hanya beberapa persen yang membawa Arc dan tau sekaligus — kemungkinan merupakan nilai yang terlalu rendah, karena label tau yang lebih besar sulit menembus vesikel.
- **Kejutannya: kehilangan Arc membuat neuron lebih buruk, bukan lebih baik.** Karena Arc mengirim tau *keluar*, menghilangkannya meninggalkan lebih banyak tau terperangkap *di dalam*. Tikus tau knockout Arc menumpuk lebih banyak tau di dalam neuron dan menunjukkan peningkatan kecil kematian sel pada tahap awal. Menghapus Arc saja, pada tikus tanpa transgen tau, tidak menimbulkan kehilangan tersebut — jadi bahayanya bergantung pada adanya tau yang dapat menumpuk.

Apa yang dimaksud Arc, vesikel, dan “seeding” di sini

Arc adalah gen neuron yang paling dikenal karena perannya dalam pembelajaran dan memori. Yang tidak biasa, gen ini berasal dari retrotransposon purba — unsur genetik mirip virus — dan proteinnya masih merakit diri menjadi kapsid yang dapat membawa muatan di antara neuron. Warisan virus inilah yang membuatnya cocok untuk mengemas dan mengangkut molekul seperti tau.

Vesikel ekstraseluler (EV) adalah paket kecil berbungkus membran (di sini, puluhan hingga sekitar 150 nanometer) yang dilepaskan sel dan diambil oleh sel tetangga. Ini merupakan saluran komunikasi normal antarsel; masalahnya adalah dalam penyakit, vesikel juga dapat membawa muatan berbahaya.

“Seeding” berarti sejumlah kecil tau yang salah melipat dapat menjadi pola yang memaksa tau sehat mengambil bentuk salah yang sama, sehingga agregasi terus menyebar. Tau yang mampu menjadi benih karena itu adalah bentuk yang berbahaya: bukan hanya hadir, tetapi mampu menularkan bentuk protein lain.

Sisi bermata dua. Tindakan yang sama — Arc membungkus tau ke dalam vesikel dan mengirimkannya keluar — melindungi neuron pengirim (karena mengekspor tau toksik) dan membahayakan neuron penerima (karena mengirim sebuah benih). Itulah sebabnya kesimpulan “tinggal blokir Arc” tidak mengikuti makalah ini: pada tikus ini, pemblokiran Arc menjebak lebih banyak tau di dalam neuron dan sedikit memperburuk kerusakan awal.

Apa yang tidak dibuktikan oleh penelitian ini

Judul berita tentang Alzheimer cenderung melaju lebih cepat daripada buktinya, mungkin lebih konsisten daripada hampir bidang lain, jadi batas-batas di sini penting.

- **Ini bukan penyebab Alzheimer.** Ini adalah mekanisme untuk *satu langkah* — bagaimana tau keluar dari neuron di dalam vesikel — dalam kisah penyakit yang jauh lebih besar dan masih belum tuntas. Penyebaran tau adalah salah satu ciri Alzheimer, bukan asal mulanya, dan tau berbagi panggung dengan amiloid, inflamasi, dan faktor lain.
- **Ini bukan pengobatan, dan tidak menunjuk dengan sederhana pada satu pengobatan.** Langkah yang tampak jelas — memblokir Arc — justru diperingatkan oleh hasil yang bermata dua: pada tikus ini, pemblokiran meninggalkan neuron dengan lebih banyak tau toksik. Ide terapi apa pun di sini jauh lebih rumit daripada “matikan Arc”, dan tidak ada terapi yang diuji dalam makalah.
- **Hasil pada tikus berasal dari model ekspresi berlebih tau, bukan penyakit alami.** Tikus rTg4510 direkayasa agar neuron dibanjiri tau manusia mutan. Ini adalah alat standar yang kuat untuk mempelajari penyebaran tau, tetapi ia memodelkan tauopati yang digerakkan oleh gen rekayasa, bukan Alzheimer sporadis yang dialami sebagian besar pasien.
- **Bukti manusia adalah korelasi, pada sampel kecil.** Arc dan tau patologi yang bergerak bersama dalam vesikel otak dari dua belas donor konsisten dengan mekanisme pada tikus; hal itu sendiri tidak menunjukkan bahwa Arc mendorong penyebaran tau pada manusia. Korelasi serupa pada sampel non-Alzheimer tidak mencapai signifikansi statistik, dan korelasi di seluruh otak adalah titik awal, bukan keputusan akhir.
- **Vesikel bukan keseluruhan cerita pelepasan tau.** Tau juga keluar dari neuron sebagai protein bebas dan melalui jalur lain; makalah ini membangun kasus kuat bahwa jalur Arc-vesikel penting, bukan bahwa jalur itu satu-satunya.

Seberapa kuat buktinya

Untuk klaim utamanya — bahwa Arc mengemas tau ke dalam vesikel dan bahwa proses ini penting bagi transmisi tau antarsel — buktinya bertingkat dan saling memperkuat: interaksi fisik langsung, efek kehilangan fungsi pada neuron kultur, kehilangan yang sesuai pada vesikel otak tikus, pembacaan fungsional melalui uji seeding, dan korelasi manusia yang mendukung. Mekanismenya tidak bertumpu pada satu eksperimen saja, dan kontrol yang menunjukkan “pengemasan, bukan produksi vesikel” adalah jenis pemeriksaan yang membuat interpretasi jauh lebih bersih.

Bagian yang lebih lemah adalah jangkauan kesimpulannya, dan para penulis sendiri lebih terukur daripada judul berita. Hubungan terkuat berasal dari tikus rekayasa dan kultur sel; data manusia bersifat korelasional dan tipis; implikasi terapinya benar-benar ambigu karena mekanismenya bekerja ke dua arah. Tingkat keyakinan yang jujur adalah tinggi bahwa Arc penting bagi pelepasan tau yang dibawa vesikel dalam sistem ini, dan rendah untuk lompatan ke “penyebab Alzheimer” atau “cara mengobatinya”.

Satu pengungkapan perlu dicatat: penulis korespondensi makalah menyatakan kepentingan komersial yang relevan dengan mekanisme ini — salah satu pendiri sebuah perusahaan, serta pemegang saham dan konsultan perusahaan lain yang melisensikan kekayaan intelektual dan paten terkait kapsid Arc.

Mengapa ini penting

Jika penyebaran tau merupakan pendorong utama bagaimana Alzheimer berkembang, maka memahami *pintu* yang digunakan tau untuk keluar dari neuron adalah prasyarat sebelum kita dapat memperlambatnya. Menamai Arc sebagai salah satu pintu tersebut — dan, secara tak terduga, sebagai pintu yang juga membantu neuron membuang tau toksik — mengubah cara kita melihat bagian dari masalah ini. Temuan ini menunjukkan bahwa strategi anti-tau yang menargetkan pelepasan vesikel harus menghadapi sebuah pertukaran, bukan sasaran yang bersih: hentikan ekspor dan Anda mungkin melindungi sel tetangga, tetapi meracuni sel sumbernya.

Temuan ini juga memperdalam tema aneh yang terus tumbuh dalam neurosains: bahwa sebuah gen yang diambil alih otak kita dari virus purba berada di tengah-tengah memori sekaligus neurodegenerasi, mengangkut muatan antar-neuron untuk kebaikan maupun keburukan. Itu adalah kemajuan nyata dalam pemahaman — dan justru karena masih dini dan bermata dua, merupakan dasar yang buruk untuk menjanjikan obat kepada siapa pun.

Singkatnya

Para peneliti menemukan bahwa Arc, gen neuron yang berasal dari unsur genetik mirip virus, secara langsung mengikat tau dan mengemasnya ke dalam vesikel ekstraseluler yang dilepaskan neuron. Pada sel kultur dan tikus model tau, menghilangkan Arc secara tajam mengurangi tau yang mampu menjadi benih di dalam vesikel otak dan hampir menghapus transmisi tau dari sel ke sel; pada otak Alzheimer pascakematian, kadar Arc berkorelasi dengan tau terfosforilasi di dalam vesikel. Temuan yang tak terduga adalah bahwa pengemasan ini bermata dua: ia mengekspor tau toksik keluar dari neuron sekaligus menyebarkan benih ke neuron lain, sehingga tikus tanpa Arc justru menumpuk lebih banyak tau di dalam neuron dan menunjukkan sedikit peningkatan kematian sel pada tahap awal. Pekerjaan ini mengidentifikasi mekanisme bagaimana tau meninggalkan neuron, terutama ditunjukkan pada tikus rekayasa dan sel dengan dukungan korelasi manusia. Ini bukan penyebab Alzheimer, bukan terapi, dan — karena pemblokiran Arc memperburuk neuron tikus — bukan target obat yang sederhana.

Penilaian tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan makalah: Pada neuron kultur dan tikus model tau, gen Arc penting untuk mengemas tau yang mampu menjadi benih ke dalam vesikel ekstraseluler dan untuk mentransmisikan tau antarsel; Arc mengikat tau secara langsung; dan pada vesikel otak manusia dengan Alzheimer, kadar Arc berkorelasi dengan tau terfosforilasi.

Apa yang masuk akal tetapi belum terbukti: Bahwa jalur Arc-vesikel merupakan jalur utama penyebaran tau dalam Alzheimer manusia yang sebenarnya. Data manusia konsisten dengan hal ini, tetapi bersifat korelasional dan terbatas.

Apa yang tidak ditunjukkannya: Bahwa Arc menyebabkan Alzheimer; bahwa memblokir Arc akan mengobatinya (pada tikus ini, justru arahnya berlawanan); bahwa vesikel adalah satu-satunya cara tau menyebar; atau bahwa temuan pada tikus yang mengekspresikan tau secara berlebihan dapat langsung diterapkan pada penyakit manusia sporadis.

Keterbatasan utama: Model tikus memproduksi secara berlebihan tau manusia mutan; sampel manusia hanya dua belas otak pascakematian dengan pembacaan korelasional (dan korelasi yang tidak signifikan pada kontrol); tidak ada terapi yang diuji; dan sifat mekanisme yang bermata dua mempersulit intervensi apa pun.

Seberapa besar keyakinan yang layak dimiliki pembaca umum? Tinggi bahwa Arc mengemas tau ke dalam vesikel dan penting bagi pelepasan tau dalam sistem ini. Rendah untuk klaim apa pun tentang penyembuhan, atau penjelasan mengenai penyebab, penyakit Alzheimer.

Sumber

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>