The Clean Paper

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

Gen yang menghantar tau toksik keluar dari neuron turut menyingkirkannya — dan membantu penyebarannya

Patologi tau merebak dari satu neuron ke neuron lain dalam penyakit Alzheimer, tetapi cara tau keluar dari sel masih belum jelas. Kajian di Cell mendapati bahawa Arc — gen neuron yang membentuk kapsid menyerupai virus — mengikat tau secara langsung dan membungkusnya ke dalam vesikel ekstraselular yang dilepaskan neuron. Dalam sel kultur dan tikus, kehilangan Arc mengurangkan tau yang mampu menjadi benih di dalam vesikel dan hampir menghapuskan penghantaran tau antara sel; dalam vesikel otak manusia dengan Alzheimer, paras Arc berkorelasi dengan tau terfosforilasi. Namun laluan yang sama juga menyingkirkan tau toksik daripada neuron penderma, sehingga tikus tanpa Arc mengumpulkan lebih banyak tau di dalam neuron dan menunjukkan sedikit peningkatan awal kematian sel. Ini ialah mekanisme yang ditunjukkan terutamanya dalam model, dengan sokongan korelasi manusia — bukan punca penyakit Alzheimer dan bukan terapi.

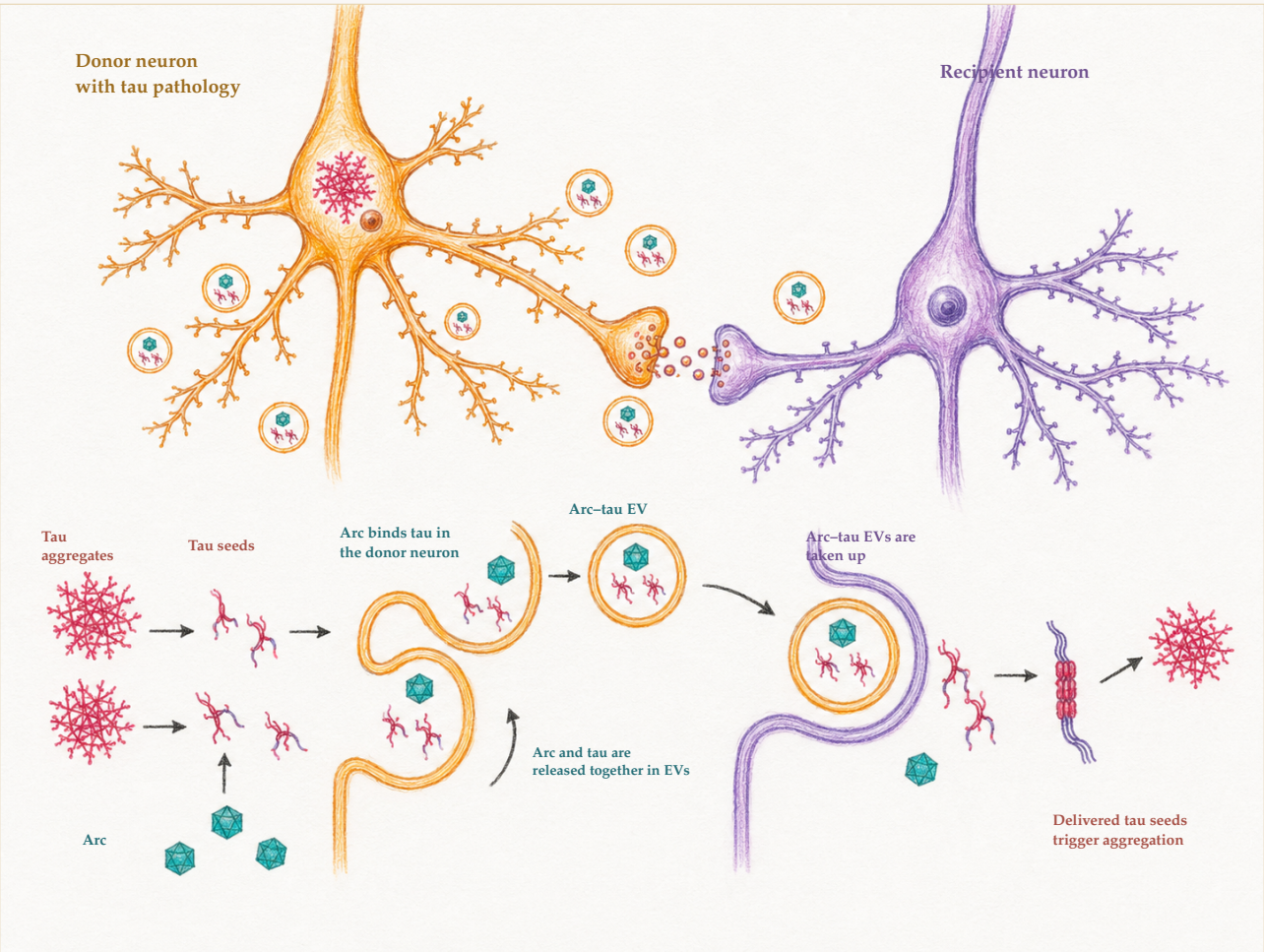
Written by Vera Rubin · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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

Dua sisi kenderaan penghantar 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, kerosakan itu melompat ke neuron seterusnya, lalu ke neuron seterusnya lagi, menyebar melalui otak dalam corak yang mengikuti penurunan daya ingat dan keupayaan berfikir. Selama bertahun-tahun penyebarannya sendiri telah jelas, tetapi *mekanismenya* masih kabur: bagaimana tau keluar daripada satu sel dan masuk ke sel lain?

Sebuah kajian di *Cell* menawarkan bahagian jawapan yang ketara, dengan satu kejutan yang benar-benar tidak dijangka. Pengawal yang membawa tau keluar daripada neuron ternyata adalah **Arc** — sebuah gen yang bertingkah laku lebih menyerupai virus yang telah "dijinakkan" daripada protein biasa, membentuk kapsid berongga yang mengangkut cas antara sel otak. Para penyelidik, dipimpin kumpulan Jason Shepherd di University of Utah, mendapati bahawa Arc menangkap tau dan mengemasnya ke dalam **vesikel ekstraselular**, gelembung membran kecil yang dilepaskan neuron, dan bahawa tanpa Arc, penyebaran tau daripada sel ke sel hampir terhenti.



Arc mengikat tau di neuron penderma dan membantu mengemasnya ke dalam vesikel ekstraselular. Ketika neuron penerima mengambil vesikel tersebut, tau yang dibawa dapat mencetuskan agregasi baru. Oleh itu laluan yang sama bersifat bermata dua: ia membuang tau daripada sel penderma serentak mendedahkan sel lain kepada muatan yang mampu menjadi benih agregasi. Ini adalah skema mekanisme yang dicadangkan,

bukan imej mikroskop.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kejutannya adalah hal yang mencegah kisah ini menjadi kisah penjahat yang ringkas. Pembungkusan yang sama yang menyebarkan tau ke jiran sihat juga *membersihkan* tau toksik daripada neuron yang melakukan pembungkusan. Arc bukan sekadar pensabotaj; ia adalah kenderaan penghantar yang rutenya membantu satu sel serentak memudaratkan sel seterusnya.

Apa yang dilakukan para penyelidik

Kajian ini menindan pelbagai jenis bukti, masing-masing dengan had tentang sejauh mana 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 ekstraselular. Mereka juga menguji adakah menambahkan kembali Arc, sendiri atau bersama protein rakan, mengubah pelepasan tau.
- **Pada tikus.** Mereka menggunakan model **tauopati** yang terkenal — keluarga penyakit, termasuk Alzheimer, di mana protein tau salah melipat dan menindan di otak — iaitu **tikus rTg4510**, yang diubah suai untuk menghasilkan secara berlebihan bentuk mutan (P301L) tau manusia, lalu mengkacukkannya dengan tikus knockout Arc. Selepas itu mereka menulenkan vesikel daripada tisu otak dan bertanya berapa banyak tau yang dibawanya, serta adakah tau tersebut masih dapat menjadi "benih" bagi agregasi baru.
- **Dalam ujian seeding.** Vesikel ditambahkan ke **sel reporter** (sel "biosensor" yang diubah suai) yang menghasilkan isyarat fluoresensi ketika tau mulai menggumpal, sehingga memberi saiz sekuat mana tau yang dibawa vesikel mencetuskan agregasi baru.
- **Pada tisu otak manusia.** Mereka memeriksa korteks prefrontal selepas kematian daripada enam orang tanpa Alzheimer dan enam orang dengan penyakit peringkat lanjut (Braak tahap enam), untuk melihat adakah Arc dan tau terfosforilasi bergerak bersama di dalam vesikel otak. Perbandingan itu boleh dilakukan kerana para penderma dan keluarga mereka menyediakan tisu otak untuk kajian, termasuk tisu daripada orang tanpa Alzheimer yang menjadi kumpulan pembanding penting.
- **Pada tahap molekul.** Dengan protein yang ditulenkan dan simulasi semua-atom, mereka menguji adakah Arc secara fizikal mengikat tau, dan bagaimana interaksi itu berlaku.

Apa yang mereka dapati

- **Arc sangat penting untuk memasukkan tau ke dalam vesikel.** Hilangkan Arc daripada neuron dan kandungan tau di vesikelnya turun tajam, walaupun neuron tetap membuat vesikel secara normal. Pada tikus, vesikel otak dari haiwan tanpa Arc membawa jauh lebih sedikit tau manu-

sia — dan ketiadaan Arc tidak mengurangkan penghasilan vesikel secara keseluruhan, jadi yang berubah adalah *pembungkusan*, bukan "salurannya".

- **Tau yang dikemas Arc mampu menjadi benih — dan ketiadaan Arc sangat melemahkannya.** Vesikel dari tikus tau mencetuskan penggumpalan tau pada sel reporter; vesikel dari tikus tau knockout Arc hanya mencetuskan sangat sedikit. Transmisi tau antara sel, dalam istilah para penulis, "hampir tiada" tanpa Arc.
- **Arc mengikat tau secara langsung, dengan keutamaan pada bentuk terfosforilasi.** Arc yang ditulenkan melekat pada tau melalui interaksi langsung dan khusus — lebih kuat apabila tau **terfosforilasi**, iaitu membawa tambahan gugus kimia fosfat yang menindan secara abnormal pada tau dalam penyakit — dan simulasi menggambarkan kompleks yang longgar dan berubah-ubah ("fuzzy"), bukan kunci yang tegar.
- **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 pengimejan mikroskop elektron immunogold terhadap vesikel daripada satu otak Alzheimer lanjut (Braak tahap enam), hanya beberapa peratus yang membawa Arc dan tau serentak — kemungkinan merupakan nilai yang terlalu rendah, kerana label tau yang lebih besar sukar menembus vesikel.
- **Kejutannya: kehilangan Arc membuat neuron lebih buruk, bukan lebih baik.** Kerana Arc menghantar tau *keluar*, menyingkirkannya meninggalkan lebih banyak tau terperangkap *di dalam*. Tikus tau knockout Arc mengumpulkan lebih banyak tau di dalam neuron dan menunjukkan peningkatan kecil kematian sel pada tahap awal. Menghapuskan Arc sahaja, pada tikus tanpa transgen tau, tidak menimbulkan kehilangan tersebut — jadi bahayanya bergantung pada kehadiran tau yang dapat menindan.

Apa yang dimaksud Arc, vesikel, dan "seeding" di sini

Arc adalah gen neuron yang paling dikenali kerana perannya dalam pembelajaran dan ingatan. Yang tidak biasa, gen ini berasal daripada retrotransposon purba — unsur genetik serupa virus — dan proteinnya masih merakit diri menjadi kapsid yang dapat membawa cas di antara neuron. Warisan virus inilah yang membuatnya sesuai untuk membungkus dan mengangkut molekul seperti tau.

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

"Seeding" bermakna sejumlah kecil tau yang salah melipat dapat menjadi corak yang memaksa tau sihat mengambil bentuk salah yang sama, sehingga agregasi terus menyebar. Tau yang mampu menjadi benih oleh itu adalah bentuk yang berbahaya: bukan hanya hadir, tetapi mampu menulari bentuk protein lain.

Bahagian bermata dua. Tindakan yang sama — Arc membungkus tau ke dalam vesikel dan menghantarnya keluar — melindungi neuron pengirim (kerana mengeksport tau toksik) dan membahayakan neuron penerima (kerana menghantar sebuah benih). Itulah sebabnya kesimpulan "tinggal blokir Arc" tidak mengikuti makalah ini: pada tikus ini, penyekatan Arc

> menjebak lebih banyak tau di dalam neuron dan sedikit memburukkan kerosakan awal.

Apa yang tidak dibuktikan oleh kajian ini

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

- **Ini bukan punca penyakit Alzheimer.** Ini adalah mekanisme untuk *satu langkah* — bagaimana tau keluar daripada 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 berkongsi panggung dengan amiloid, keradangan, dan faktor lain.
- **Ini bukan rawatan, dan tidak menunjuk dengan jelas kepada satu rawatan.** Langkah yang kelihatan jelas — menyekat Arc — sebenarnya dipersoalkan oleh hasil yang bermata dua: pada tikus ini, penyekatan meninggalkan neuron dengan lebih banyak tau toksik. Idea terapi apa-apa di sini jauh lebih rumit daripada "matikan Arc", dan tiada terapi yang diuji dalam makalah.
- **Hasil pada tikus berasal daripada model ekspresi berlebihan tau, bukan penyakit semula jadi.** Tikus rTg4510 diubah suai agar neuron dibanjiri tau manusia mutan. Ini adalah alat piawai yang kukuh untuk mengkaji penyebaran tau, tetapi ia memodelkan tauopati yang digerakkan oleh gen yang direka bentuk, bukan Alzheimer sporadis yang dialami sebahagian besar pesakit.
- **Bukti manusia adalah korelasi, pada sampel kecil.** Arc dan tau patologis yang bergerak bersama dalam vesikel otak daripada dua belas penderma konsisten dengan mekanisme pada tikus; perkara itu sendiri tidak menunjukkan bahawa Arc mendorong penyebaran tau pada manusia. Korelasi serupa pada sampel non-Alzheimer tidak mencapai signifikansi statistik, dan korelasi di selusin otak adalah titik awal, bukan keputusan akhir.
- **Vesikel bukan keseluruhan kisah pelepasan tau.** Tau juga keluar daripada neuron sebagai protein bebas dan melalui laluan lain; makalah ini memberikan bukti kukuh bahawa laluan Arc-vesikel penting, bukan bahawa laluan itu satu-satunya.

Sejauh mana kukuhnya bukti?

Untuk dakwaan utamanya — bahawa Arc membungkus tau ke dalam vesikel dan bahawa proses ini penting bagi transmisi tau antara sel — buktinya bertingkat dan saling memperkuat: interaksi fizikal langsung, kesan kehilangan fungsi pada neuron kultur, kehilangan yang sesuai pada vesikel otak tikus, bacaan fungsional melalui ujian seeding, dan korelasi manusia yang menyokong. Mekanismenya tidak bertumpu pada satu eksperimen sahaja, dan kawalan yang menunjukkan "pembungkusan, bukan penghasilan vesikel" adalah jenis pemeriksaan yang membuat tafsiran jauh lebih bersih.

Bahagian yang lebih lemah adalah skop kesimpulannya, dan para penulis sendiri lebih berhati-hati daripada yang dicadangkan tajuk berita. Hubungan terkuat berasal daripada tikus kejuruteraan dan

kultur sel; data manusia bersifat korelasional dan nipis; implikasi terapinya benar-benar samar kerana mekanismenya berfungsi ke dua arah. Tahap keyakinan yang jujur adalah tinggi bahawa Arc penting bagi pelepasan tau yang dibawa vesikel dalam sistem ini, dan rendah untuk lompatan ke "punca penyakit Alzheimer" atau "cara mengobatinya".

Satu pengungkapan perlu dicatat: penulis koresponden 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 berkaitan kapsid Arc.

Mengapa ini penting

Jika penyebaran tau merupakan pendorong utama bagaimana Alzheimer berkembang, maka memahami *pintu* yang digunakan tau untuk keluar daripada neuron adalah prasyarat sebelum kita dapat memperlambatnya. Menamai Arc sebagai salah satu pintu tersebut — dan, secara tidak dijangka, sebagai pintu yang juga membantu neuron membuang tau toksik — mengubah cara kita melihat bahagian dari masalah ini. Dapatan ini menunjukkan bahawa strategi anti-tau yang menyasarkan pelepasan vesikel perlu menghadapi sebuah pertukaran, bukan sasaran yang bersih: hentikan eksport dan Anda mungkin melindungi sel jiran, tetapi meracuni sel sumbernya.

Dapatan ini juga memperdalam tema aneh yang terus tumbuh dalam neurosains: bahawa gen yang otak kita ambil alih daripada virus purba berada di tengah-tengah ingatan dan neurodegenerasi, mengangkut cas antara neuron untuk kebaikan mahupun keburukan. Itu adalah kemajuan nyata dalam pemahaman — dan malah kerana masih awal dan bermata dua, merupakan asas yang buruk untuk menjanjikan ubat kepada siapa pun.

Ringkasan utama

Para penyelidik mendapati bahawa Arc, gen neuron yang berasal daripada unsur genetik serupa virus, secara langsung mengikat tau dan mengemasnya ke dalam vesikel ekstraselular yang dilepaskan neuron. Pada sel kultur dan tikus model tau, menyingkirkan Arc secara tajam mengurangkan tau yang mampu menjadi benih di dalam vesikel otak dan hampir menghapuskan transmisi tau daripada sel ke sel; pada otak Alzheimer selepas kematian, paras Arc berkait dengan tau terfosforilasi di dalam vesikel. Dapatan yang tidak dijangka adalah bahawa pembungkusan ini bermata dua: ia mengeksport tau toksik keluar daripada neuron serentak menyebarkan benih ke neuron lain, sehingga tikus tanpa Arc malah mengumpulkan lebih banyak tau di dalam neuron dan menunjukkan sedikit peningkatan kematian sel pada tahap awal. Kajian ini mengenal pasti mekanisme bagaimana tau meninggalkan neuron, terutamanya ditunjukkan pada tikus kejuruteraan dan sel dengan sokongan korelasi manusia. Ini bukan punca penyakit Alzheimer, bukan terapi, dan — kerana penyekatan Arc memburukkan neuron tikus — bukan sasaran ubat yang ringkas.

Semakan tanpa sensasi

Apa yang ditunjukkan makalah: Pada neuron kultur dan tikus model tau, gen Arc penting untuk membungkus tau yang mampu menjadi benih ke dalam vesikel ekstraselular dan untuk mentransmisikan tau antara sel; Arc mengikat tau secara langsung; dan pada vesikel otak manusia dengan Alzheimer, paras Arc berkait dengan tau terfosforilasi.

Apa yang munasabah tetapi belum terbukti: Bahawa laluan Arc-vesikel merupakan laluan utama penyebaran tau dalam Alzheimer manusia yang sebenarnya. Data manusia konsisten dengan hal ini, tetapi bersifat korelasional dan terhad.

Apa yang tidak ditunjukkannya: Bahawa Arc menyebabkan Alzheimer; bahawa menyekat Arc akan mengobatinya (pada tikus ini, malah arahnya berlawanan); bahawa vesikel adalah satu-satunya cara tau menyebar; atau bahawa dapatan pada tikus yang mengekspresikan tau secara berlebihan dapat langsung diterapkan pada penyakit manusia sporadis.

Had utama: Model tikus menghasilkan secara berlebihan tau manusia mutan; sampel manusia hanya dua belas otak selepas kematian dengan bacaan korelasional (dan korelasi yang tidak signifikan pada kawalan); tiada terapi yang diuji; dan sifat mekanisme yang bermata dua mempersulit intervensi apa-apa.

Sejauh mana pembaca umum patut yakin? Tinggi bahawa Arc membungkus tau ke dalam vesikel dan penting bagi pelepasan tau dalam sistem ini. Rendah untuk dakwaan apa-apa tentang penyembuhan, atau penjelasan tentang punca, 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