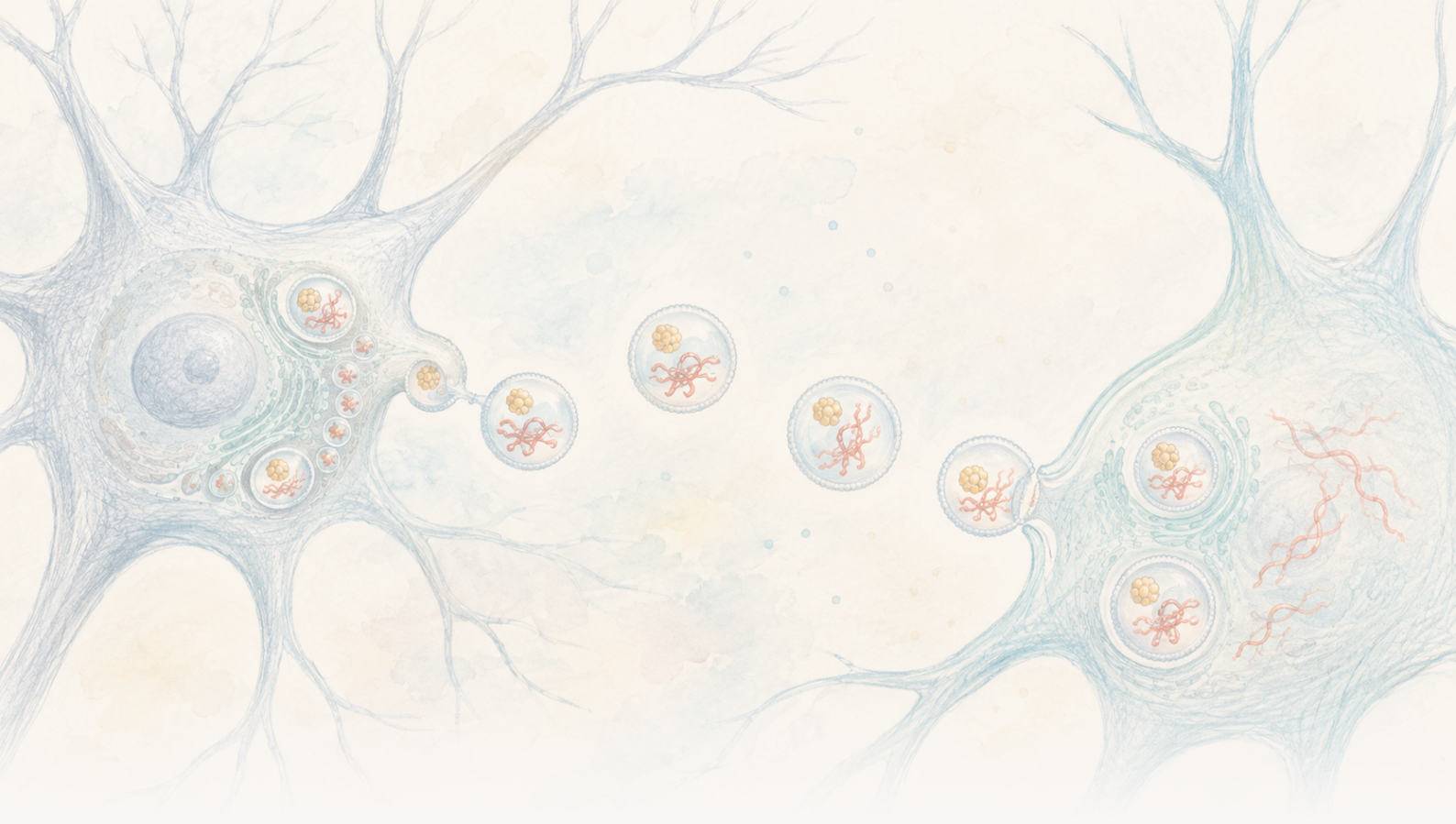




The CLEAN PAPER

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

Gene kan tó ñ gbé tau tó léwu jáde nínú neuron ñ sọ cell nàà di mímọ, ó sì tún ñ ran tau lówọ láti tàn

Tau pathology ñ lẹ láti neuron kan sí omi nínú àrùn Alzheimer, sùgbón bí tau ẹ ñ jáde nínú cell kò tū ye wa dáadáa. Ìwádìí Cell kan rí i pé Arc — gene neuron tó ñ dá capsid tó jọ virus sílẹ — ñ di tau mó tààrà, ó sì ñ kó o sínú extracellular vesicle tí neuron ñ tú síta. Nínú eku àti cell yàrá, yiyo Arc kúrò dín seed-competent tau nínú vesicle wònyí kù, ó sì fẹrẹ pa transmission láti cell sí cell run; nínú vesicle ọpọlọ Alzheimer ènìyàn, ipele Arc ñ bá phosphorylated tau lẹ. Sùgbón packaging kan nàà ñ yọ tau tó léwu kúrò nínú neuron nígbà tí ó tún ñ ran an lówọ láti tàn: eku tí kò ní Arc kó tau pọ sí i nínú neuron, wón sì ní ìbẹrẹ ikú cell tó pọ sí i díẹ. Èyí jẹ mechanism nínú model pèlú human correlation — kì í ẹ ìdí Alzheimer, kì í sì ẹ therapy.

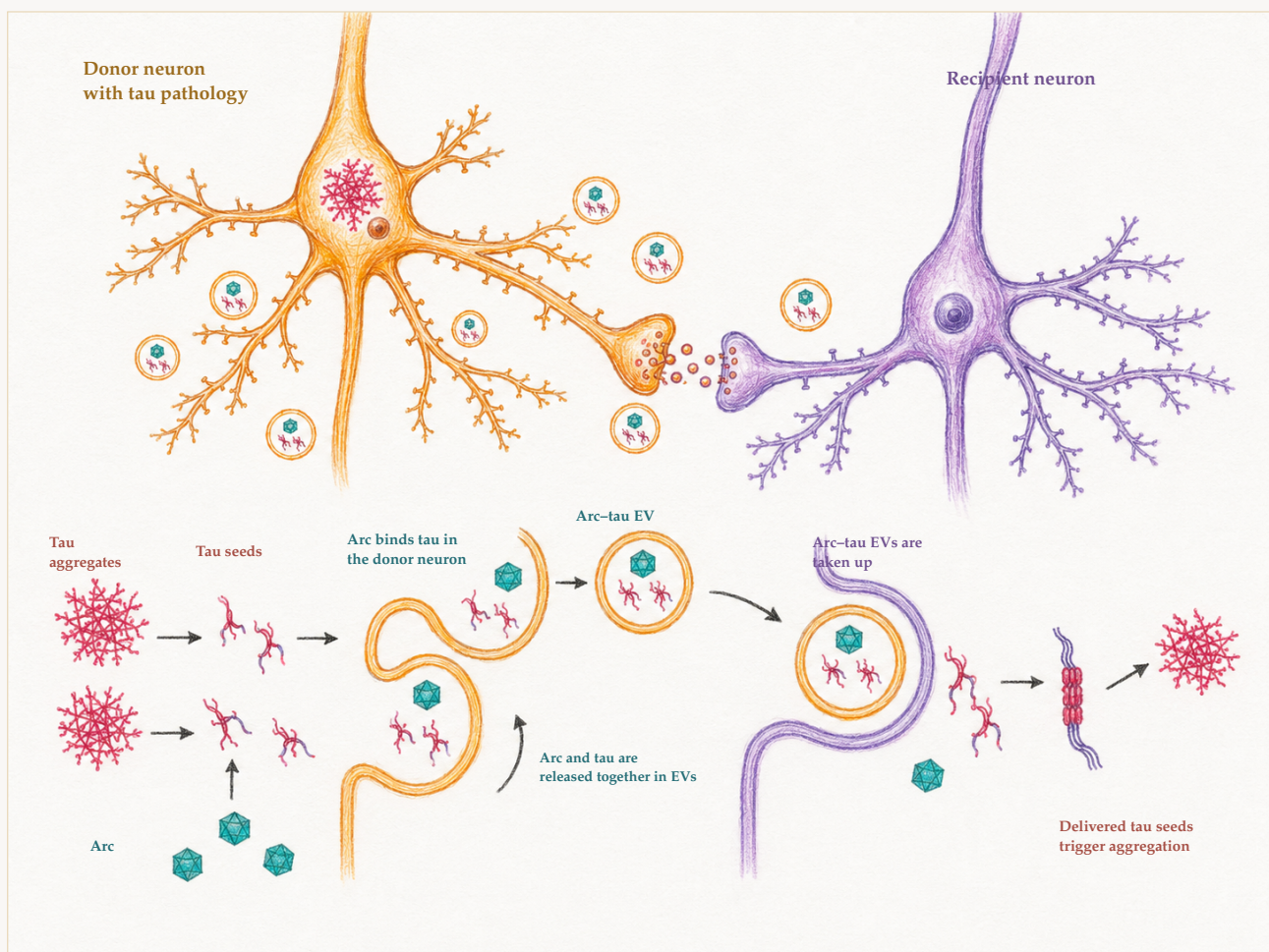
Written by Vera Rubin · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

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

Ìgbésí ayé méjì ti ọkò tó n gbé tau jáde láti neuron

Nínú àrùn Alzheimer, prótínì tau kì í dúró síbí kan. Nínú neuron tó Ẹ̀sànsàn, ó n fold ní ọ̀nà tó burú, ó sì n kó jọ sí tangle; lẹ́yìn nàà, ní ọ̀nà kan, ìpalára nàà n fọ sí neuron tó tẹ̀lẹ̀, sí èkejì lẹ́yìn rẹ̀, ó sì n tàn ká ọ̀pọ̀lọ̀ ní àpẹẹrẹ̀ tí ó n bá ìdínku iranti àti ìrònú lẹ̀. Fún ọ̀pọ̀ ọ̀dún, pé tau n tàn báyií ti hàn kedere, ẹ̀gbẹ̀n ọ̀nà iṣẹ́ rẹ̀ kò ye wa dáadàa: báwo ni tau ẹ̀ n jáde kúrò nínú ẹ̀ẹ̀lì kan, tó sì n wọ omi?

Ìwádìí kan nínú *Cell* mú apá pàtàkì kan ti ìdáhùn wá, pẹ̀lú ìyípadà tó yà lẹ̀nu gan-an. Ohun tó n gbé tau jáde nínú neuron ni **Arc** — jínì kan tí iwà rẹ̀ jọ prótínì àtọ̀wọ́dà díẹ̀, tó sì jọ virus tí ara ti gba sí iṣẹ́ púpọ̀ sí i, nítorí pé ó n dá capsid sofo tó lè gbé cargo láàárín ẹ̀ẹ̀lì ọ̀pọ̀lọ̀. Àwọn olùṣẹ̀wádìí, tí ẹ̀gbẹ̀ Jason Shepherd ní University of Utah dari, rí i pé Arc n di tau mó, ó n kó o sínú **extracellular vesicle**, àwọn apo membrane kékeré tí neuron n tú síta, àti pé bí Arc kò bá sí, ìtàn tau láti ẹ̀ẹ̀lì kan sí omi fẹ́rẹ́ dá dúró.



Arc n di tau mó nínú donor neuron, ó sì n ràn lẹ́wọ̀ láti kó o sínú extracellular vesicle. Nígbà tí recipient neuron bá gba vesicle nàà wọ́lé, tau tí ó dé lè bèrẹ̀ aggregation tuntun. Nítorí nàà ọ̀nà kan nàà ní ẹ̀gbẹ̀ méjì: ó yọ tau kúrò nínú donor, ẹ̀gbẹ̀n ó fi ẹ̀ẹ̀lì miiran síwájú cargo tí ó lè dá seed sílẹ̀. Èyí jẹ́ schematic ti ọ̀nà iṣẹ́ tí wọn dabaa, kí í ẹ̀ microscope image.

The Clean Paper CC BY 4.0

Ìyípadà yí ni ó mú kí ìtàn nàà má ẹ̀ rọ̀rùn bí “ọ̀tá kan soṣo”. Packaging kan nàà tí ó n tan tau sí àwọn neighbor tó sì ní ilera tún n sọ neuron tó n ẹ̀ packaging di mímọ́ nípa fifi tau tó léwu jáde. Arc kì í ẹ̀ saboteur nìkan; ó dà bí

okò ikó-erù tí route rẹ ní ran seṣeli kan lówó, sùgbón tó ní pa èkejì lára.

Ohun tí àwọn olùṣewádíi ẹ

Iṣẹ nàà kó ọpọ irú ẹrì jọ, ọkọọkan pèlú ààlà tirẹ lórí iye ibi tí a lè fa ìtumọ rẹ dé.

- **Nínú neuron tí a gbín ní yàrá.** Wọn fi neuron deede wé neuron tí kò ní Arc (Arc knockout), wọn sì díwọn iye tau tí ó jáde sínú extracellular vesicle. Wọn tún dán wò bóyá fifi Arc padà kun, nikan tàbí pèlú partner prótínì, yí ìtúsílẹ̀ tau padà.
- **Nínú eku.** Wọn lo àwòṣe **tauopathy** tó mò dáadáa — idílẹ̀ àwọn àrùn, Alzheimer pèlú, níbi tí prótínì tau ti ní fold ní ọ̀nà àìtọ́ tí ó sì ní kó jọ nínú ọpọ̀ — iye **eku rTg4510**, tí a ẹ ní genetic engineering kí wọn máa ẹ mutant (P301L) ènìyàn tau pọ̀ ju deede lọ, wọn sì cross wọn pèlú eku Arc-knockout. Lẹ́yìn nàà wọn yọ vesicle kúrò nínú àṣopọ̀ ọpọ̀, wọn béèrè iye tau tí wọn ru, àti bóyá tau nàà ẹi lè “seed” aggregation tuntun.
- **Nínú seeding assay.** Wọn fi vesicle sí **reporter seṣeli** — seṣeli “biosensor” tí a ẹ ní engineering — tí ó ní fún ni fluorescence àmì nígbà tí tau bá bèrẹ̀ sí í kó jọ, láti fi hàn bí tau tó wà nínú vesicle ẹ lágbara tó láti bèrẹ̀ aggregation tuntun.
- **Nínú àṣopọ̀ ọpọ̀ ènìyàn.** Wọn ṣàṣàwò prefrontal cortex lẹ́yìn ikú láti ọ̀dọ̀ ènìyàn méfà tí kò ní Alzheimer àti méfà tí àrùn nàà ti lọ síwájú gan-an (Braak stage six), láti wo bóyá Arc àti phosphorylated tau ní rìn pọ̀ nínú vesicle ọpọ̀. Àfiwé nàà ẹ́ẹ ẹ nítorí pé àwọn olùfúnni àti idílẹ̀ wọn fún àṣopọ̀ ọpọ̀ fún ìwádíi, pèlú àwọn ènìyàn tí kò ní Alzheimer tí àṣopọ̀ wọn jẹ̀ ẹgbẹ̀ àfiwé tó ẹ pàtàkì.
- **Ní ipele molikúlù.** Ní lílo prótínì tí wọn sọ di mímọ̀ àti all-atom simulation, wọn dán wò bóyá Arc ní di tau mó ní tí ara, àti bí idípọ̀ nàà ẹ ní ẹlẹ̀.

Ohun tí wọn rí

- **Arc ẹ pàtàkì gan-an fún kíkó tau sínú vesicle.** Tí a bá yọ Arc kúrò nínú neuron, iye tau nínú vesicle wọn ṣubú gidigidi, bí neuron nàà tilẹ̀ ní ẹ vesicle ní iye deede. Nínú eku, vesicle ọpọ̀ láti ẹranko tí kò ní Arc ru ènìyàn tau tó kéré gan-an — àti pé àìsí Arc kò dín gbogbo vesicle production kù, nítorí nàà ọ̀rọ̀ nàà jẹ̀ nípa *packaging*, kì í ẹ plumbing.
- **Tau tí Arc kó sínú vesicle lè dá seed sílẹ̀ — àìsí Arc sì dín agbára yẹn gidigidi.** Vesicle láti eku tau mú kí tau kó jọ nínú reporter seṣeli; vesicle láti eku tau tí Arc knockout sì mú aggregation diẹ gan-an. Gégé bí àwọn onkọwe ẹ sọ, intercellular tau transmission jẹ̀ “fẹrẹ́ kò sí” láìsí Arc.
- **Arc ní di tau mó tààrà, ó sì fẹ phosphorylated form sí i.** Arc tí wọn sọ di mímọ̀ di tau mó nínú interaction tààrà tó specific — ó sì di mó sí i nígbà tí tau jẹ̀ **phosphorylated**, iye nígbà tí ó ru àwọn phosphate tag kemistri afikun tí ní kó pọ̀ ní ọ̀nà àìṣe deede lórí tau nínú àrùn — simulation sì ṣàpẹjúwe complex tó rọ, tí ní yí padà (“fuzzy”), kì í ẹ lock líle kan.
- **Nínú vesicle ọpọ̀ Alzheimer ènìyàn, Arc ní bá tau àrùn lọ pọ̀.** Ipele Arc àti phosphorylated tau gòkè, wọn sì sọkalẹ̀ pọ̀ kojá àwọn àpẹrẹ̀ Alzheimer (correlation coefficient 0.89, p-value 0.01). Nínú immunogold electron-microscopy imaging ti vesicle láti ọpọ̀ Alzheimer tó ti lọ síwájú kan soṣo (Braak stage six), percentage diẹ

nìkan ni ó ru Arc àti tau pò — ó ẹẹ ẹ kí iye gidi ga ju bèẹ lọ, nítorí pé label tau tó tóbi kò rọrùn láti wọ vesicle.

- **Ìyàlẹnu náà: pípa Arc run mú neuron burú sí i, kì í ẹ dára sí i.** Nítorí pé Arc ní gbé tau *jáde*, yiyọ Arc kúrò jẹ kí tau púpọ sí i di *mọ inú*. Eku tau tí Arc knockout kó tau pò sí i nínú neuron, wọn sì ní ìbèrẹ̀ ìkú ẹẹlì tó pò sí i diẹ ní kutukutu. Yiyọ Arc nìkan kúrò, nínú eku tí kò ní tau transgene, kò fa ìsonù bèẹ̀ — nítorí náà ìpalára náà gbẹkẹ lé pé tau wà nìbẹ̀ kí ó lè kó jọ.

Kí ni Arc, vesicle, àti “seeding” tùmọ̀ sí nìbí?

Arc jẹ jínì neuron tí a mò jù lọ fún ipa rẹ̀ nínú kíkọ̀ àti iranti. Ohun tó ẹ̀tọ̀ ni pé ó wá láti retrotransposon àtijọ́ — genetic element tó jọ virus — prótínì rẹ̀ sì sì ní kó ara rẹ̀ jọ sí capsid tí ó lè gbé cargo láàárín neuron. Itàn virus yẹn ni ó ẹẹ ẹ kó jẹ kí Arc dára fún packaging àti gbigbe molíkúlù bí tau.

Extracellular vesicle (EV) jẹ apo kékeré tí membrane yí ká (nìbí, láti mēwàà diẹ tí tí dé ~150 nanometre) tí ẹẹlì ní tú síta tí neighbor sì lè gba wọlé. Wọn jẹ ọ̀nà ìbáńsọ̀rọ̀ cell-sí-ẹẹlì deede; iṣòro ni pé nínú àrùn wọn lè ru cargo tó léwu.

“Seeding” tùmọ̀ sí pé iye tau diẹ tí ó fold ní ọ̀nà àìtọ̀ lè mú tau tó ní ilera tẹ̀lẹ̀ irú aṣẹ̀rẹ̀ àìtọ̀ yẹn, kí aggregation sì máa tan. Seed-competent tau ni irú tó léwu: kì í ẹ pé ó wà nìbẹ̀ nìkan, ó tún lè ba tau mǐràn jẹ.

Egbé méjì rẹ. Ẹ́se kan náà — Arc kó tau sínú vesicle kí ó sì rán an jáde — lè dààbò bo neuron tó ní rán an (nítorí pé ó ní yọ tau tó léwu jáde) sùgbọ́n ó léwu fún neuron tó ní gba a (nítorí pé ó ní gba seed). Ẹ̀dí nìyẹn tí “ká kan dèná Arc” kò fi tẹ̀lẹ̀ láti ìwé ìwádíí yí: nínú eku wònyí, dídèná Arc fi tau sílẹ̀ púpọ̀ sí i nínú neuron, ó sì mú ìpalára kutukutu burú sí i diẹ.

Ohun tí ẹ̀yí kò fi hàn

Àkọ́lẹ̀ Alzheimer sáà ná sá kọ́já ẹ̀rì Alzheimer ju ọ̀pọ̀ field mǐràn lọ, nítorí náà àwọn ààlà wònyí ẹ̀ pàtàkì.

- **Ẹ̀yí kì í ẹ̀ ẹ̀dí tí Alzheimer fi ní ẹ̀lẹ̀.** Ó jẹ ọ̀nà iṣẹ̀ fún *ìgbésẹ̀ kan* — bí tau ẹ̀ ní jáde nínú neuron nínú vesicle — nínú itàn àrùn tó tóbi gan-an tí a kò tī parí ìjìyàn rẹ̀. Itàn tau jẹ apá kan tí Alzheimer, kì í ẹ̀ ìbèrẹ̀ rẹ̀, tau fúnra rẹ̀ sì ní pín pápá pẹ̀lú amyloid, inflammation, àti ohun mǐràn.
- **Kì í ẹ̀ ẹ̀toju, kò sì tọ́ka taara sí ọ́kan.** Ìgbésẹ̀ tó dà bí ẹ̀ni pé ó rọ̀rùn — dèná Arc — gan-an ni abajade ẹ̀gbé-méjì yí ní kilò sí: nínú eku wònyí ó jẹ kí neuron di tau tó léwu mó sí i. Èrò therapy kankan nìbí ní láti jẹ pẹ̀lẹ̀ ju “pa Arc” lọ, kò sì sí therapy tí ìwé ìwádíí náà dán wò.
- **Abajade eku wá láti àwọ̀se tau-overexpression, kì í ẹ̀ àrùn adayeba.** Eku rTg4510 ni a kọ́ kí neuron wọn máa ẹ̀ mutant ènìyàn tau lópọ̀ ju deede lọ. Wọn jẹ ìrínṣẹ̀ standard tó lágbára fún ìwádíí itàn tau, sùgbọ́n wọn ní àwọ̀se tauopathy tí jínì engineering ní fà, kì í ẹ̀ sporadic Alzheimer tí ọ̀pọ̀ aláìsàn ní.
- **Ẹ̀rì ènìyàn jẹ correlation nínú àpẹ̀rẹ̀ kékeré.** Arc àti tau àrùn tí ní rìn pò nínú vesicle ọ̀pọ̀ láti donor mejìlálá bá ọ̀nà iṣẹ̀ eku mu; fúnra rẹ̀ kò fi hàn pé Arc ló ní wàkọ̀ itàn tau nínú ènìyàn. Correlation tó jọra nínú àpẹ̀rẹ̀ tí kò ní Alzheimer kò dé statistical significance, correlation kọ́já ọ̀pọ̀ mejìlálá sì jẹ ìbèrẹ̀, kì í ẹ̀ ẹ̀dájọ́.
- **Vesicle kì í ẹ̀ gbogbo itàn bí tau ẹ̀ ní jáde.** Tau tún ní jáde láti neuron gégé bí free prótínì àti ní ọ̀nà mǐràn; ìwé ìwádíí yí ní fi ẹ̀rì tó lágbára hàn pé pathway Arc-vesicle ẹ̀ pàtàkì, kì í ẹ̀ pé ọ̀nà kan soṣo ni.

Báwo ni èrí nàà ɛ lágbara tó?

Fún claim àárín rẹ — pé Arc ní kó tau sínú vesicle àti pé èyí ɛ pàtàkì fún tau transmission láti ɛ̀ɛ̀li sí ɛ̀ɛ̀li — èrí nàà ní layer púpò tí wòn ní ɛ̀ ɛ̀lẹ̀yìn fún ara wòn: physical interaction tààrà, loss-of-function ipa nínú neuron yàrá, ìsonù tó bá a mu nínú vesicle ọ̀pọ̀lo eku, functional seeding readout, àti ènìyàn correlation tó ní ɛ̀ ɛ̀lẹ̀yìn. Mechanism nàà kò dúró lórí ìdánwò kan ɔ̀sọ̀, control tó fi hàn pé “packaging, kì í ɛ̀ vesicle production” sì jẹ́ irú check tó mú ìtumò nàà mọ́.

Ibi tí ó rẹ̀wẹ̀sì ní bí a ɛ̀ lẹ́ fa abajade nàà jìn tó, àwọn onkọ̀we fúnra wòn sì ɔ̀ra ju àkọ̀lẹ́ ìròyìn lọ. Àwọn link tó lágbara jù wà nínú eku tí a ɛ̀ ní engineering àti culture; dàtá ènìyàn jẹ́ correlational, ó sì kéré; therapeutic implication jẹ́ ambiguous gan-an nítorí ọ̀nà iṣẹ́ nàà ní ẹ̀gbẹ́ méjì. Igboyà tó yẹ ní pé Arc ɛ̀ pàtàkì fún vesicle-borne tau release nínú ètò wònyí; igboyà kéré fún ifo sí “ìdí Alzheimer” tàbí “ọ̀nà ìtọ́jú rẹ́.”

Ìfihàn interest kan yẹ kí ó wà lórí àkọ̀sílẹ̀: corresponding ònkòwé iwé iwádíi nàà kede commercial interest tó ní ìbáṣepọ̀ pẹ̀lú ọ̀nà iṣẹ́ yí — co-founder ti company kan, àti stockholder àti consultant fún company miiran tí ó license intellectual property àti patent tó bo Arc capsid.

Ìdí tí ó fi ɛ̀ pàtàkì

Tí ìtàn tau bá jẹ́ awakọ̀ pàtàkì fún bí Alzheimer ɛ̀ ní lọ síwájú, nígbà nàà lílọ́ye àwọn *ilẹ̀kùn* tí tau fi ní jáde nínú neuron jẹ́ ohun tí a nílò kí a tó lẹ́ ronú nípa fifi ìtàn nàà lora. Pípa Arc mọ́ gégé bí ọ̀kan nínú ilẹ̀kùn wònyí — àti, ní iyàlẹ̀nu, gégé bí ilẹ̀kùn tí ó tún ní ran neuron lówọ́ láti sọ tau tó léwu nù — ní tún apa kan ti iṣòro nàà ṣàlàyé. Ó ní daba pé strategy anti-tau tí ó dojú kọ vesicle release ní láti ka trade-off sí, kì í ɛ̀ target tó rọ̀rùn: dènà export, o lẹ́ dá neighbor sílẹ́, ṣùgbọ́n o lẹ́ ba orísun neuron jẹ́.

Ó tún jinlẹ́ sí theme ajeji kan tí ní pọ̀ sí i nínú neuroscience: pé jínì kan tí ọ̀pọ̀lo wa gba láti virus àtijọ́ wà ní àárín iranti àti neurodegeneration, ó ní gbé cargo láàárín neuron fún rere àti fún ibi. Èyí jẹ́ ilọ̀síwájú gidì nínú òye — àti, nítorí pé ó sì jẹ́ kutukutu tí ó sì ní ẹ̀gbẹ́ méjì, kò dára gégé bí ìpilẹ́ fún ilé́rí cure fún ẹ̀nikẹ́ni.

Àkótán mí mó

Àwọn olùṣewádíi rí i pé Arc, jínì neuron tí ó wà láti genetic element tó jọ virus, ní di tau mọ́ tààrà, ó sì ní kó o sínú extracellular vesicle tí neuron ní tú síta. Nínú ɛ̀ɛ̀li yàrá àti eku àwòṣe tau, yiyọ Arc kúrò dín iye seed-competent tau nínú vesicle ọ̀pọ̀lo kù gidigidi, ó sì fẹ̀rẹ́ pa tau transmission láti ɛ̀ɛ̀li sí ɛ̀ɛ̀li run; nínú ọ̀pọ̀lo Alzheimer ènìyàn lẹ̀yìn ikú, ipele Arc ní correlation pẹ̀lú phosphorylated tau nínú vesicle. Abajade tí a kò retí ní pé packaging yí ní ẹ̀gbẹ́ méjì: ó ní gbe tau tó léwu jáde nínú neuron nígbà tí ó tún ní tan seed sí àwọn mî, nítorí nàà eku tí kò ní Arc kó tau pọ̀ sí i nínú neuron, wòn sì ní ìbèrẹ́ ikú ɛ̀ɛ̀li tó pọ̀ sí i díẹ́. Iṣẹ́ nàà mọ́ ọ̀nà iṣẹ́ kan fún bí tau ɛ̀ ní jáde nínú neuron, tí a fi hàn pàtàkì jù lọ nínú eku engineering àti ɛ̀ɛ̀li, pẹ̀lú ènìyàn correlation tó ní ɛ̀ ɛ̀lẹ̀yìn. Kì í ɛ̀ ìdí Alzheimer, kì í ɛ̀ therapy, àti — nítorí pé dídènà Arc mú neuron eku burú sí i — kì í ɛ̀ drug target tó rọ̀rùn.

àyèwò láísí àsòdùn

Ohun tí iwé iwádìí náà fi hàn: Nínú neuron yàrá àti eku àwòṣe tau, jínì Arc ṣe pàtàkì fún packaging seed-competent tau sínú extracellular vesicle àti fún gbigbe tau láàárín ṣẹ̀lì; Arc ní di tau mó tààrà; nínú vesicle ọ̀pọ̀ Alzheimer ènìyàn, ipele Arc ní correlation pẹ̀lú phosphorylated tau.

Ohun tí ó ṣeé ṣe ṣùgbọ̀n tí a kò tū́ fídí múlẹ̀: Pé pathway Arc-vesicle jẹ ọ̀kan lára ọ̀nà pàtàkì jù fún ìtàn tau nínú Alzheimer ènìyàn gidi. dátà ènìyàn bá èyí mu, ṣùgbọ̀n ó jẹ correlational, ó sì kéré.

Ohun tí kò fi hàn: Pé Arc ló ní fa Alzheimer; pé dídèná Arc yóò ṣe ìtọ́jú rẹ̀ (ninu eku wònyí, ohun tó ṣẹ̀lẹ̀ sun mó òdikejì); pé vesicle ni ọ̀nà kan ṣoṣo tí tau fi ní tòn; tàbí pé abajade nínú eku tí tau pò ju deede lọ máa gbe taara sí sporadic ènìyàn disease.

Àwọn ààlà pàtàkì: Mouse àwòṣe ní ṣe mutant ènìyàn tau pò ju deede lọ; ènìyàn àpẹ̀rẹ̀ jẹ ọ̀pọ̀ mejìlálá lẹ́yìn ikú pẹ̀lú correlational readout (àti correlation tí kò significant nínú control); kò sí therapy tí a dán wò; ẹgbẹ́-méjì ọ̀nà iṣẹ́ náà sì ní jẹ kí intervention nira.

Ìgboyà mélòó ni olùkà gbogbogbòò yẹ kí ó ní? Ìgboyà gígá pé Arc ní kó tau sínú vesicle, ó sì ṣe pàtàkì fún tau release nínú ètò wònyí. Ìgboyà kéré fún claim kankan nípa cure tàbí ìdí àrùn Alzheimer.

Àwọn orísun

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>