



The CLEAN PAPER

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

'n Model het byna elke progressiewe verouderingsproses verwyder. Somatiese mutasies het steeds die gedagte-eksperiment beëindig

Die model sê nie dat mense tot 194 jaar kan leef nie. Dit vries agtergrondsterfte op ouderdom 30, sluit byna elke ander progressiewe verouderingsmeganisme uit en vra wanneer mutasiegedrewe selverlies in vier gemodelleerde weefsels mislukking sou veroorsaak. Sy groot getalle is voorwaardelike uitsette, nie bereikbare ouderdomme of behandelingsvoorspellings nie.

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

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, *npj Aging* (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

'n Model het byna elke progressiewe verouderingsproses verwyder. Somatiese mutasies het steeds die gedagte-eksperiment beëindig

Stel jou 'n menslike liggaam voor waarin byna elke bekende verouderingsproses afgeskakel is. Bloedvate gaan nie geleidelik agteruit nie. Proteïene verloor nie stelselmatig gehalte nie. Inflammasie, kanker en ander ouderdomsverwante mislukkinge neem nie met ouderdom toe nie. Geen orgaan word oorgeplant nie, en geen behandeling vertraag die ophoping van DNS-veranderinge binne selle nie.

Wat sou volgende faal?

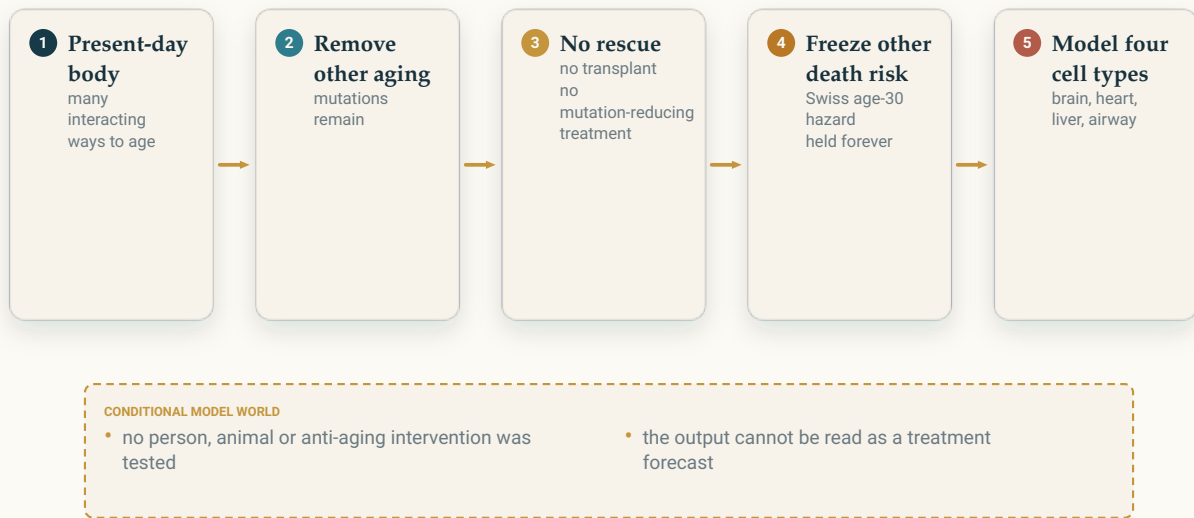
'n Nuwe rekenaarmodelleringsstudie kombineer wiskundige bevolkings-oorlewingskrommes met rekenaarsimulasies van mutasiegedrewe selverlies in vier weefsels. Dit gee een voorwaardelike antwoord: die geleidelike verlies van selle ná skadelike **somatiese mutasies** kan uiteindelik 'n bottelnek word, veral in die brein en hart. 'n Somatiese mutasie is 'n DNS-verandering wat een liggaamsel gedurende die lewe opdoen. Dit word nie deur 'n eier- of spermsel oorgeërf nie, en die meeste sulke veranderinge maak nie die sel dood en veroorsaak nie siekte nie.

Die studie se aanhaalbaarste resultaat is 'n gemodelleerde mediaanleeftyd tussen **146 en 194 jaar**, afhangend van hoe mislukkinge in vier weefsels toegelaat word om van mekaar afhanklik te wees. Maar dit is nie 'n skatting van hoe lank mense vandag kan leef nie. Dit is nie die voorspelde resultaat van 'n behandeling nie. Geen mens, dier of teenverouderingsingryping is getoets nie.

Die getal behoort aan 'n doelbewus onmoontlike wêreld. Om daardie wêreld te verstaan, is die resultaat.

The large lifespan numbers begin inside an impossible world

Each removal is a model assumption, not a medical step.



Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Die model verwyder byna elke progressiewe verouderingsproses voordat dit vra wat mutasiegedrewe selverlies sou doen. Dit is 'n voorwaardelike modelwêreld, nie 'n behandelingsplan nie.

The Clean Paper CC BY 4.0

Bou eers 'n bevolking wat skaars verouder

Die outeurs het met sterftedata uit Switzerland begin. Hulle het die jaarlikse sterfterisiko gevries op die vlak wat rondom ouderdom 30 gemeet is, en daardie lae risiko daarna vir altyd konstant gehou. In die werklike lewe styg sterfte skerp met ouderdom. In hierdie basislyn doen dit nie.

Selfs hierdie vereenvoudigde bevolking verloor steeds mense aan **agtergrondsterfte**: elke doodsoorsaak buite die mutasieproses wat gemodelleer word. Maar omdat daardie risiko nooit toeneem nie, rek die rekenkunde tot buitengewone tye. Die gemodelleerde mediaan van die oorblywende leeftyd is **1 759 jaar**. Die punt waarop slegs een persoon vir elke 100 000 in die beginbevolking oorbly, kom by **29 221 jaar**.

Nie een van die getalle is 'n biologiese aanspraak nie. Hulle toon wat gebeur wanneer 'n lae jaarlikse risiko van vroeë volwassenheid onbepaald geëkstrapoleer word.

Die artikel gebruik verskeie horlosies wat nie saamgevoeg moet word nie:

- Die **waargenome mediaan** in die Switserse verwysingsbevolking was 79 jaar.
- Die waargenome rekord vir menslike langlewendheid wat die artikel gebruik het, was 122 jaar.
- 'n **Gemodelleerde mediaan** is die tyd waarteen die helfte van 'n gesimuleerde bevolking gesterf

het.

- Die artikel se gemodelleerde **maksimum** is nie die oudste moontlike persoon nie. Dit is die tyd wanneer oorlewing tot 0,001% daal, of een oorlewende vir elke 100 000 mense wat begin het.

Three clocks that must not be merged

Observed lifespan and modeled survival markers answer different questions.

OBSERVED MEDIAN

79 years half of the Swiss reference cohort had died

79

MODELED MEDIAN

156 years four tissues assumed mutually independent

156

MODELED TAIL MARKER

470 years survival falls to one person in 100,000

470

THE 470-YEAR VALUE IS NOT

- an observed record age
- a predicted oldest person
- a hard biological ceiling

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Waargenome leeftyd, 'n gemodelleerde mediaan en 'n gemodelleerde een-uit-100 000-oorlewingsmerker beantwoord verskillende vrae. Die 470-jaarmerker is nie 'n voorspelde rekordouderdom of 'n harde biologiese plafon nie.

The Clean Paper CC BY 4.0

Waarom noem mens een oorlewende uit 100 000 'n "maksimum"?

'n Simulasie met 'n gladde oorlewingskromme bereik moontlik nooit presies nul nie. Die outeurs het daarom 'n baie klein oorlewende fraksie, 0,001%, as 'n operasionele eindpunt gekies. Dit laat verskillende modellopië konsekwent vergelyk. Dit beteken nie dat biologie op daardie ouderdom 'n muur bevat nie, en dit identifiseer nie die oudste moontlike individu nie.

Selle wat hulself nie maklik kan vervang nie, word die vroeë bottelnek

Die volgende model voeg mutasiegedrewe selverlies by. 'n Mutasie word slegs as dodelik getel wanneer dit genoeg noodsaaklike genetiese materiaal beskadig om 'n sel nie-funksioneel te maak. Die

waarskynlikheid dat dit gebeur, is onseker en word gemodelleer eerder as vir elke sel gemeet.

Die outeurs het eers twee bevolkings van **postmitotiese selle** oorweeg: volwasse selle wat nie gereeld deur deling vervang word nie. Hul voorbeelde was kortikale neurone en kardiomyosiete, die spierselle wat die hart laat saamtrek.

Met neuronverlies by die gevriesde agtergrondrisiko gevoeg, het die gemodelleerde bevolking 'n mediaan van **194 jaar** en die een-uit-100 000-merker by **557 jaar** bereik. Met verlies van kardiomyosiete was daardie waardes **208 jaar** en **868 jaar**. Die mediaan orgaanmislukkingstye alleen, voordat agtergrondsterfte bygevoeg is, was ongeveer 198 en 212 jaar.

Hierdie uitsette toon nie dat 'n werklike brein of hart 'n aftelhorlosie bevat nie. Hulle sê dat, binne hierdie model en nadat byna elke ander progressiewe probleem verwyder is, die verlies van selle uit bevolkings met min roetinevervanging baie vroeër belangrik word as wat die konstante agtergrondrisiko op sy eie sou doen.

Vervanging verander die rekenkunde

Delende weefsels tree anders op omdat verlore selle aangevul kan word.

Vir lewerselle sonder ondersteuning van 'n voorloperselbevolking was die gemodelleerde mediaan orgaanmislukkingstyd **37 664 jaar**. Nadat die gevriesde agtergrondrisiko bygevoeg is, het die bevolkingsmediaan egter teruggeval tot **1 755 jaar**, naby die nie-verouderende basislyn. Die mutasiegedrewe lewermislukking het so laat plaasgevind dat agtergrondsterftes eerste oorheers het.

Toe die model die lewer 'n voorloperselbevolking gegee het wat selle kon aanvul, het geen gesimuleerde lewer binne die **100 000-jaarvenster** die mislukkingsdrempel bereik nie. Dit is nie 'n onsterflike lewer nie. Dit is 'n regs-gesensureerde resultaat: waarneming het geëindig voordat 'n gemodelleerde mislukking plaasgevind het.

Respiratoriese basale selle, wat help om die lugwegvoering aan te vul, het 'n gemodelleerde mediaan orgaanmislukking van **4 359 jaar** en 'n orgaan-alleen een-uit-100 000-merker van **7 617 jaar** bereik. Nadat agtergrondsterfte bygevoeg is, was die mediaan ongeveer 1 755 jaar en die stertmerker **7 132 jaar**.

Hierdie duisende jare is nie voorspellings oor longe of lewers nie. Werklike weefsels ervaar inflammasie, fibrose, vaskulêre skade, kanker, infeksie en wisselwerking met ander organe wat hierdie afgeskaalde model nie bevat nie.

Replacement changes the model's failure time

Organ-only clocks are kept separate from population survival after background mortality.

LARGELY NON-DIVIDING CELLS

Cortical neurons
population median 194 years
tail marker 557 years
Heart muscle cells
population median 208 years
tail marker 868 years
lost mature cells are not routinely replaced

REPLENISHING CELL POPULATIONS

Liver without progenitor support
organ-only median 37,664 years
Airway basal cells
organ-only median 4,359 years
replacement and replicative capacity delay failure

SIMULATION-WINDOW BOUNDARY

- With progenitor support, no modeled liver failed within 100,000 years: right-censored, not immortal.

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Selle wat grootliks nie deel nie en weefsels wat hulself aanvul, reageer verskillend op gemodelleerde selverlies. Orgaan-alleen-mislukkingstye word apart gehou van bevolkingsoorlewing nadat agtergrondsterfte bygevoeg is.

The Clean Paper CC BY 4.0

Vier gemodelleerde weefsels lewer slegs onder onafhanklikheid 156 jaar

Die outeurs het daarna neurone, kardiomiosiete, hepatosiete en respiratoriese basale selle gekombineer. Die liggaam is as 'n **betroubaarheidstelsel** voorgestel: as enige vereiste komponent faal, faal die gemodelleerde organisme. Die gevriesde agtergrond risiko van ouderdom 30 het in plek gebly.

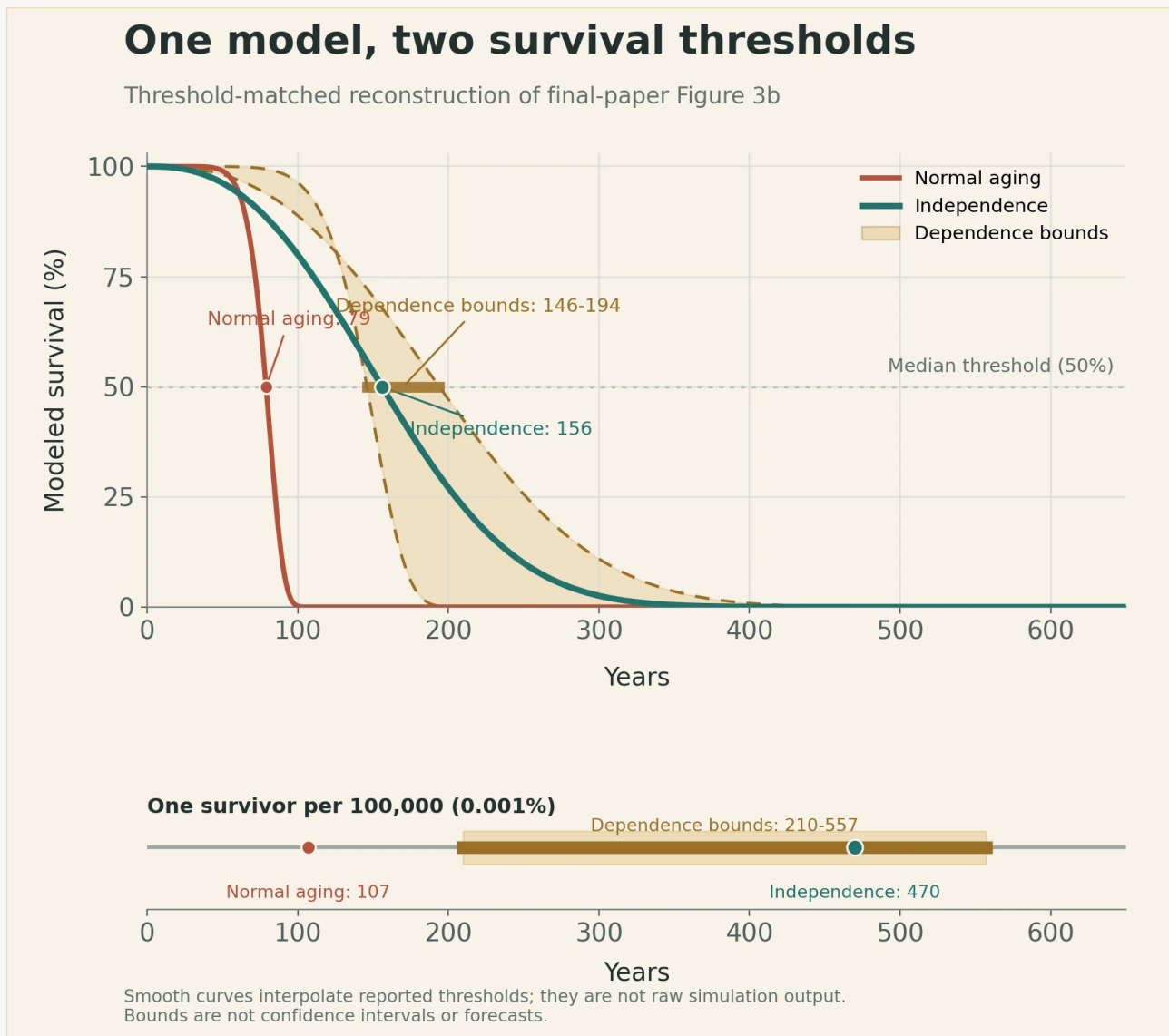
Om die vier weefselmodelle te kombineer, het die outeurs die liggaam as 'n seriestelsel behandel: die gemodelleerde organisme het slegs oorleef terwyl elke vereiste weefselkomponent bly werk het. Onder **wedersydse onafhanklikheid** sou kennis van wanneer een weefsel faal nie die misluktingswaarskynlikheid van 'n ander verander nie, sodat die vier oorlewingswaarskynlikhede vermenigvuldig kon word. Met daardie aanname was die gemodelleerde mediaanleef tyd **156 jaar**. Die een-uit-100 000-merker was **470 jaar**.

Onafhanklikheid is wiskundig gerieflik, maar organe is nie onafhanklike masjiene nie. Hulle deel bloedtoevoer, inflammasie, hormone, senuwees en sistemiese stres. Mislukking in een kan toestande in 'n ander verander.

Om te toon wat onbekende afhanklikheid kan doen, het die outeurs **Fréchet-grense** bereken:

wiskundige uiterste grense vir 'n gekombineerde oorlewingskromme wanneer die oorlewingskromme vir elke komponent bekend is maar hul afhanklikheid nie. Die gevolglike mediaanreeks was **146 tot 194 jaar**. Die een-uit-100 000-reeks was **210 tot 557 jaar**.

Daardie reekse is nie vertrouensintervalle rondom 'n voorspelling nie. Die boonste waarde stem ooreen met volkome belynde mislukkingsstye. Met meer as twee komponente stem die onderste Fréchet-grens moontlik glad nie met enige haalbare gesamentlike patroon ooreen nie. Die grense toon hoeveel die antwoord kan beweeg wanneer die model die dele ken maar nie hoe hul mislukkings saam beweeg nie.



Die blougroen kromme is die vierweefselresultaat onder onafhanklikheid. Die amberkleurige omhulsel verbind drempelpassende rekonstruksies van die wiskundige afhanklikheidsgrense, terwyl die roesbruin kromme die artikel se verwysing vir normale veroudering gee. Omdat die finale brondata vir die krommes nie gepubliseer is nie, interpoleer die gladde lyne die gerapporteerde 50%- en 0,001%-kruisings; hulle is nie 'n heruitvoering van die simulase nie. Die grense is wiskundige perke, nie vertrouensintervalle of voorspellings nie.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0

One reference case, two different uncertainties

Dependence and parameter sensitivity are not the same calculation.

INDEPENDENCE

four organ-failure times assumed mutually independent
median 156 years
tail marker 470 years

DEPENDENCE BOUNDS

same component curves; unknown joint failure pattern
median 146-194 years
tail marker 210-557 years

PARAMETER SENSITIVITY

300 sampled parameter sets; uncertain chance that one mutation kills a cell
some organ clocks can shift by one or two orders of magnitude

WHAT THESE RANGES ARE NOT

- Frechet bounds are mathematical outer limits, not confidence intervals
- none of the values is a forecast of reachable human lifespan

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Die onafhanklikheidsresultaat is een verwysingsgeval. Afhanklikheidsgrense is wiskundige buiteperke, en 300 parameterstelle toon bykomende onsekerheid oor hoe dikwels 'n mutasie veronderstel word om 'n sel dood te maak.

The Clean Paper CC BY 4.0

Wat is 'n afhanklikheidsgrens?

Veronderstel vier komponente het elk 'n bekende kans om op 'n gegewe tyd steeds te werk, maar ons weet nie of hulle geneig is om saam te faal nie. Fréchet-grense gee die breedste wiskundig toegelate reeks vir die gekombineerde resultaat sonder om 'n spesifieke afhanklikheidspatroon te kies. Dit is veiligheidsrelings rondom ontbrekende inligting, nie foutstawe uit herhaalde menslike waarnemings nie.

Die waarskynlikheid van 'n dodelike mutasie is 'n groot onsekerheid

Een modelinset is besonder moeilik: die kans dat 'n nuwe mutasie vir 'n sel dodelik sal wees.

Die bylaag het die ontleding oor **300 parameterstelle** herhaal. Vir sowel enkelnukleotiedmutasies as kort invoegings of skrappings het die aangenome kans dat een mutasie 'n sel doodmaak 'n gemeenskaplike onderste grens van $1,94 \times 10^{-7}$ gehad. Die selspesifieke boonste grense was $2,25 \times 10^{-4}$ vir neurone, $1,08 \times 10^{-4}$ vir kardiomyosiete, $1,02 \times 10^{-4}$ vir hepatosiete, $1,60 \times 10^{-4}$ vir lewervoorloperselle en $1,77 \times 10^{-4}$ vir lugwegbasale selle. Waardes is onafhanklik op 'n logaritmiese skaal

gemonster, sodat hulle met ordes van grootte eerder as 'n klein persentasie kon wissel.

Die verandering van hierdie onseker insette het sommige weefselmislukkingsouderdomme met faktore van ongeveer 10 tot 100 verskuif. Tog het elke getoetste parameterstel dieselfde breë volgorde behou: nie-delende weefsels het vroeër mutasiebeperk geword as weefsels wat hulself aanvul. Daardie stabiele volgorde ondersteun die vergelyking tussen weefselipes, maar sê nie watter presiese leeftydskatting korrek is nie.

Sensitiwiteitsontleding beantwoord: “Bly die gevolgtrekking staan wanneer onseker insette beweeg?” Dit onthul nie watter insetwaarde waar is nie.

Die model verwyder biologie wat gewoonlik eerste sou opdaag

Die scenario sluit slegs vier selbevolkings in. Dit behandel dodelike mutasies as onafhanklike gebeure op selvlak en stel orgaanmislukking met gekose bevolkingsdrempels voor. Dit laat subdodelike disfunksie weg, waarin 'n sel oorleef maar swak werk. Dit laat uitbreiding van beskadigde klone weg wat gesonde selle verdring. Dit vereenvoudig wisselwerking tussen organe.

Kanker word ook tersyde gestel. Die model neem aan dat kwaadaardige transformasies deur immuunbewaking opgeruim word, sodat kanker nie met ouderdom toeneem nie. Progressiewe inflammatoriese, endokriene, vaskulêre en neurale terugvoer is afwesig.

Daar is ook 'n dieper teenfeitelike probleem. Mutasietempo's is uit werklike weefsels binne werklik verouderende liggame beraam. Die model plaas daardie tempo's dan in 'n liggaam waar oksidatiewe stres en ander progressiewe verouderingsprosesse verwyder is. Geen bevolking bestaan waarin daardie gekombineerde aanname direk bekragtig kan word nie.

Om weggelate maniere van mislukking by te voeg, kan 'n voorgestelde boonste grens slegs vroeër laat aanbreek. Dit sou die gerapporteerde ouderdomme nie makliker bereikbaar maak nie.

Waarvoor die groot getalle eintlik dien

Vooruit gelees lyk dit asof die artikel van 1 759 jaar afwaarts na 156 beweeg. Agteruit gelees word die doel duideliker.

Die basislyn van 1 759 jaar is doelbewus absurd. Dit skep 'n wêreld waarin ouderdom die meeste risiko's nie meer verhoog nie. Mutasiegedrewe verlies in die gemodelleerde brein en hart trek daardie wêreld dan terug na 'n reeks wat steeds verder as waargenome menslike oorlewing lê, maar ver onder die kunsmatige basislyn.

Daardie gaping ondersteun 'n beperkte idee: die ophoping van somatiesse mutasies kan 'n betekenisvolle beperking bly, selfs al verdwyn baie ander progressiewe verouderingsprosesse. Dit stel nie vas dat

mutasies die enkele oorsaak van veroudering is nie. Dit sê nie dat die uitskakeling van mutasies die gerapporteerde ouderdomme sou lewer nie. Die studie modelleer nóg 'n ingryping nóg die skade en afruilings van veranderde mutasietempo's.

Die waarde van die oefening is nie 'n belofte van uiterste lewe nie. Dit is 'n manier om te vra watter mislukkings oorbly nadat die voor die hand liggende verwyder is.

Kortliks

Hierdie studie het 'n demografiese en weefselbetroubaarheidsmodel gebruik om te vra hoe mutasiegedrewe selverlies leeftyd kan beperk in 'n teenfeitelike wêreld waarin byna elke ander progressiewe verouderingsproses uitgeskakel is. Agtergrondsterfte is vir altyd op die hedendaagse Switserse vlak van ouderdom 30 gevries. Slegs vier gemodelleerde selbevolkings is gekombineer, en geen oorplanting of mutasieverminderende ingryping is toegelaat nie. Onder 'n onafhanklikheidsaanneme het die model 'n mediaanleefyd van 156 jaar en 'n een-uit-100 000-oorlewingsmerker van 470 jaar opgelewer. Toe die outeurs enige wiskundig moontlike verhouding tussen weefselmislukkings toegelaat het, het die uiterste grense daardie waardes verbreed tot 146-194 en 210-557 jaar. Neurone en hartspierselle het vroeër bottelnekke as die gemodelleerde lewer- en lugwegbevolkings geword. Dit is voorwaardelike simulatie-uitsette, nie waargenome menslike perke, behandelingsvoorspellings of bewys dat mense tot daardie ouderdomme kan leef nie.

Nugtere beoordeling

Wat die artikel toon: In 'n doelbewus afgeskaalde model word mutasiegedrewe verlies in selle wat grootliks nie deel nie, baie vroeër 'n belangrike bottelnek as 'n gevriesde lae agtergrondsterfterisiko. Die presiese uitsette hang af van die orgaanmodel, afhanklikheidsaannemes en parameters vir dodelike mutasies.

Wat nuttig maar voorwaardelik is: Die geïntegreerde mediaan is 156 jaar onder wedersydse onafhanklikheid. Met dieselfde komponentkrommes maar onbekende afhanklikheid gee die wiskundige uiterste grense 146-194 jaar. Die model se een-uit-100 000-merker is 470 jaar onder onafhanklikheid en 210-557 oor die grense.

Wat dit nie toon nie: Dat mense tot 194 of 557 jaar kan leef; dat daardie ouderdomme harde biologiese perke is; dat somatiese mutasies die enigste oorsaak van veroudering is; dat enige behandeling die ander verouderingsprosesse kan verwyder; of dat die vermindering van mutasies die gemodelleerde uitkoms sou lewer.

Belangrikste beperkings: Vier selbevolkings staan vir 'n hele liggaam; agtergrondsterfte word vir altyd op ouderdom 30 gevries; kanker en ander progressiewe verouderingsmeganismes word deur aanname verwyder; orgaanwisselwerking word vereenvoudig; mutasietempo's kom uit werklik verouderende weefsels; verskeie mislukkingsdrempels en dodelike waarskynlikhede is modelkeuses;

en die sentrale teenfeitelike scenario kan nie in 'n gelykwaardige menslike bevolking getoets word nie.

Hoeveel vertroue behoort 'n algemene leser te hê? Hoë vertroue dat die gerapporteerde getalle uit die gestelde model en parameterkeuses volg. Matige vertroue in die kwalitatiewe kontras tussen nie-delende en aanvullende weefsels binne daardie aannames. Baie lae vertroue dat enige hoofouderdom 'n bereikbare menslike leeftyd voorspel.

Bronne

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press

<https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6>

Computational Aging Lab, model and analysis code

<https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation>