



The CLEAN PAPER

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

Model je odstranil skoraj vsak napredujoči proces staranja. Somatske mutacije so kljub temu končale miselni eksperiment

Model ne pravi, da lahko ljudje živijo 194 let. Ozadno umrljivost zamrzne na ravni starosti 30 let, izključi skoraj vse druge napredujoče mehanizme staranja in vpraša, kdaj bi izguba celic zaradi mutacij v štirih modeliranih tkivih povzročila odpoved. Velike številke so pogojni izidi modela, ne dosegljive starosti ali napovedi zdravljenja.

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

Model je odstranil skoraj vse napredujoče procese staranja. Somatske mutacije so miselni poskus vseeno končale

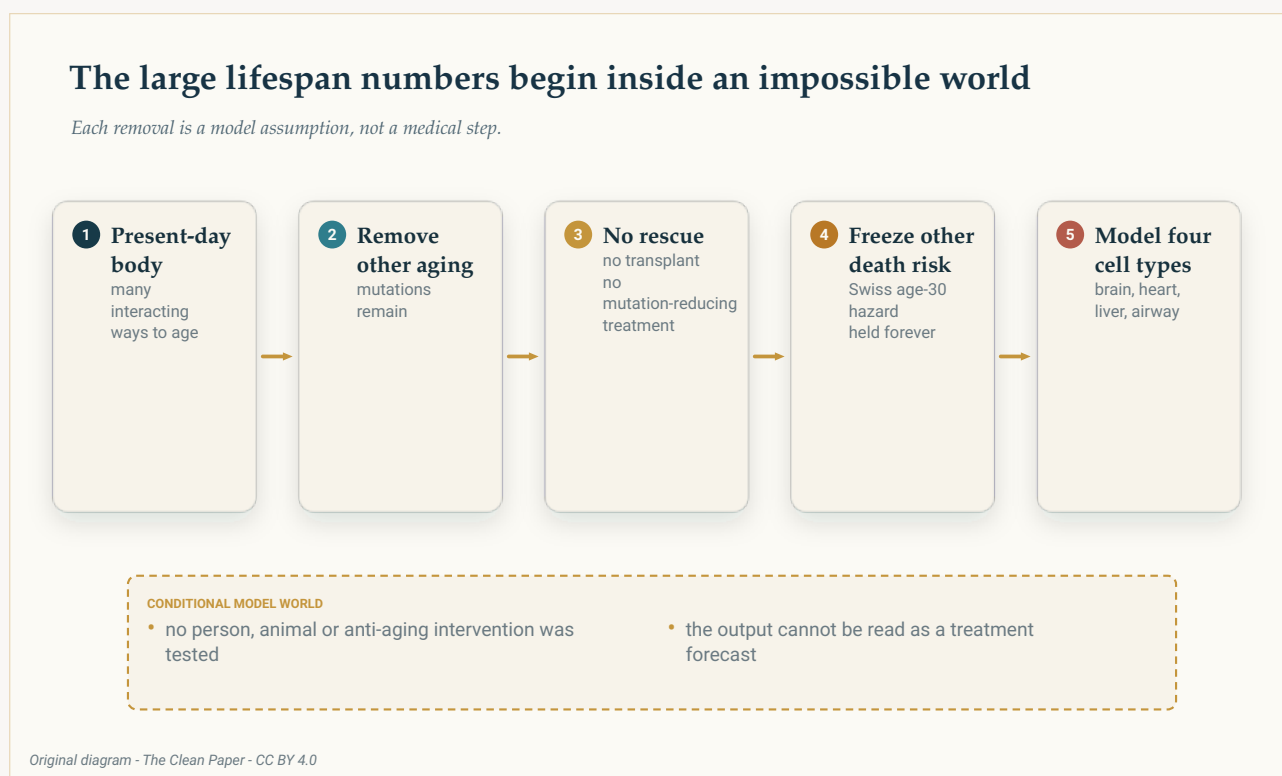
Predstavljajte si človeško telo, v katerem je skoraj vsak znani proces staranja izklopljen. Krvne žile se sčasoma ne slabšajo. Kakovost beljakovin ne upada. Vnetja, rak in druge s starostjo povezane okvare s starostjo ne postajajo pogostejše. Noben organ se ne presadi in nobeno zdravljenje ne upočasnjuje kopičenja sprememb DNK v celicah.

Kaj bi odpovedalo naslednje?

Nova računalniška modelna študija združuje matematične krivulje preživetja populacije z računalniškimi simulacijami izgube celic zaradi mutacij v štirih tkivih. Ponudi en pogojni odgovor: postopna izguba celic po škodljivih **somatskih mutacijah** bi lahko sčasoma postala ozko grlo, posebej v možganih in srcu. Somatska mutacija je sprememba DNK, ki jo med življenjem pridobi ena telesna celica. Ne deduje se prek jajčne celice ali semenčice, večina takih sprememb pa celice niti ne ubije niti ne povzroči bolezni.

Najbolj citiran rezultat študije je modelirana mediana življenjske dobe med **146 in 194 leti**, odvisno od tega, kako je dovoljeno, da so okvare štirih tkiv med seboj odvisne. Toda to ni ocena, kako dolgo lahko ljudje živijo danes. Ni napoved rezultata kakšnega zdravljenja. V študiji niso testirali nobene osebe, živali ali posega proti staranju.

Število pripada namenoma nemogočemu svetu. Bistvo rezultata je prav v tem, da pokaže, kaj se v takem svetu zgodi.



Model odstrani skoraj vse napredujoče procese staranja, preden vpraša, kaj bi povzročila izguba celic zaradi

mutacij. To je pogojni modelni svet, ne načrt zdravljenja.

The Clean Paper CC BY 4.0

Najprej zgradimo populacijo, ki se skoraj ne stara

Avtorji so začeli s podatki o umrljivosti iz Švice. Letno tveganje smrti so zamrznili na ravni, izmerjeni okoli 30. leta, nato pa to nizko tveganje ohranili nespremenjeno za vedno. V resničnem življenju umrljivost s starostjo strmo narašča. V tem izhodiščnem modelu ne.

Tudi ta poenostavljena populacija še vedno izgublja ljudi zaradi **osnovne umrljivosti**: vseh vzrokov smrti zunaj mutacijskega procesa, ki ga model preučuje. Ker pa se to tveganje nikoli ne poveča, aritmetika ustvari izjemno dolge čase. Modelirana mediana preostale življenjske dobe je **1.759 let**. Točka, pri kateri od vsakih 100.000 ljudi iz začetne populacije ostane živ le še eden, nastopi pri **29.221 letih**.

Nobeno od teh števil ni biološka trditev. Kažeta, kaj se zgodi, če nizko letno tveganje zgodnje odraslosti ekstrapoliramo v neskončnost.

Članek uporablja več časovnih mer, ki jih ne smemo zlivati skupaj:

- **Opazovana mediana** v švicarski referenčni populaciji je bila 79 let.
- Opazovani človeški rekord življenjske dobe, uporabljen v članku, je bil 122 let.
- **Modelirana mediana** je čas, do katerega umre polovica simulirane populacije.
- Modelirani **maksimum** v članku ni najstarejša možna oseba. To je čas, ko preživetje pade na 0,001 %, torej na enega preživelega na vsakih 100.000 začetnih ljudi.

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

Opazovana življenjska doba, modelirana mediana in modelirana meja enega preživelega na 100.000 odgovarjajo na različna vprašanja. Oznaka 470 let ni napoved rekordne starosti ali trda biološka meja.

The Clean Paper CC BY 4.0

Zakaj enega preživelega na 100.000 poimenovati »maksimum«?

Simulacija z gladko krivuljo preživetja morda nikoli ne doseže natanko nič. Avtorji so zato kot praktično končno točko izbrali zelo majhen preživel delež, 0,001 %. Tako lahko dosledno primerjajo različne teke modela. To ne pomeni, da biologija pri tej starosti vsebuje zid, in ne določa najstarejšega možnega posameznika.

Celice, ki se ne morejo zlahka nadomestiti, postanejo prvo ozko grlo

Naslednji model doda izgubo celic zaradi mutacij. Mutacija se šteje za smrtonosno le, če poškoduje dovolj nujnega genskega materiala, da celica ne more več delovati. Verjetnost, da se to zgodi, je negotova in je modelirana, ne izmerjena za vsako celico.

Avtorji so najprej obravnavali dve populaciji **postmitotičnih celic**: zrelih celic, ki se z delitvijo praviloma ne obnavljajo. Njuna primera sta bila kortikalni nevroni in kardiomiociti, mišične celice, zaradi katerih se srce krči.

Ko so k zamrznjenemu osnovnemu tveganju dodali izgubo nevronov, je modelirana populacija

dosegla mediano **194 let**, oznako enega preživelega na 100.000 pa pri **557 letih**. Pri izgubi kardiomiocitov sta bili vrednosti **208 let** in **868 let**. Mediani odpovedi samega organa, preden so dodali osnovno umrljivost, sta bili približno 198 in 212 let.

Ti izidi ne kažejo, da imajo resnični možgani ali srce vgrajeno odštevalno uro. Povedo le, da v tem modelu — ko so skoraj vsi drugi napredujoči problemi odstranjeni — izguba celic iz populacij z malo rutinskega nadomeščanja postane pomembna veliko prej kot stalno osnovno tveganje smrti samo po sebi.

Nadomeščanje spremeni aritmetiko

Tkiva, katerih celice se delijo, se obnašajo drugače, ker je izgubljene celice mogoče nadomestiti.

Za jetrne celice brez podpore progenitorske populacije je bila modelirana mediana odpovedi organa **37.664 let**. Ko pa je bilo dodano zamrznjeno osnovno tveganje, je mediana populacije padla nazaj na **1.755 let**, blizu izhodišča brez staranja. Mutacijsko povzročena odpoved jeter je nastopila tako pozno, da so prej prevladale druge smrti iz osnovnega tveganja.

Ko je model jetrom dodal progenitorsko populacijo, ki je lahko nadomeščala celice, nobena simulirana jetra niso dosegla meje odpovedi v **100.000-letnem oknu**. To niso nesmrtna jetra. Gre za desno cenzuriran rezultat: opazovanje se je končalo, preden je prišlo do modelirane odpovedi.

Bazalne celice dihal, ki pomagajo obnavljati sluznico dihalnih poti, so dosegle modelirano mediano odpovedi organa pri **4.359 letih**, oznako enega na 100.000 samo za organ pa pri **7.617 letih**. Po dodatku osnovne umrljivosti je bila mediana približno 1.755 let, repna oznaka pa **7.132 let**.

Te tisoče let niso napovedi za pljuča ali jetra. Resnična tkiva doživljajo vnetje, fibrozo, žilne poškodbe, rak, okužbe in interakcije z drugimi organi, ki jih ta ogoljeni model ne vsebuje.

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

Večinoma nedelječe se celice in tkiva, ki se lahko obnavljajo, se različno odzivajo na modelirano izgubo celic. Časi odpovedi samo organa so prikazani ločeno od preživetja populacije po dodatku osnovne umrljivosti.

The Clean Paper CC BY 4.0

Štiri modelirana tkiva dajo 156 let samo ob neodvisnosti

Avtorji so nato združili nevrone, kardiomiocite, hepatocite in bazalne celice dihal. Telo so predstavili kot **sistem zanesljivosti**: če je odpovedala katerakoli nujna komponenta, je odpovedal modelirani organizem. Zamrznjeno tveganje smrti pri 30 letih je ostalo v modelu.

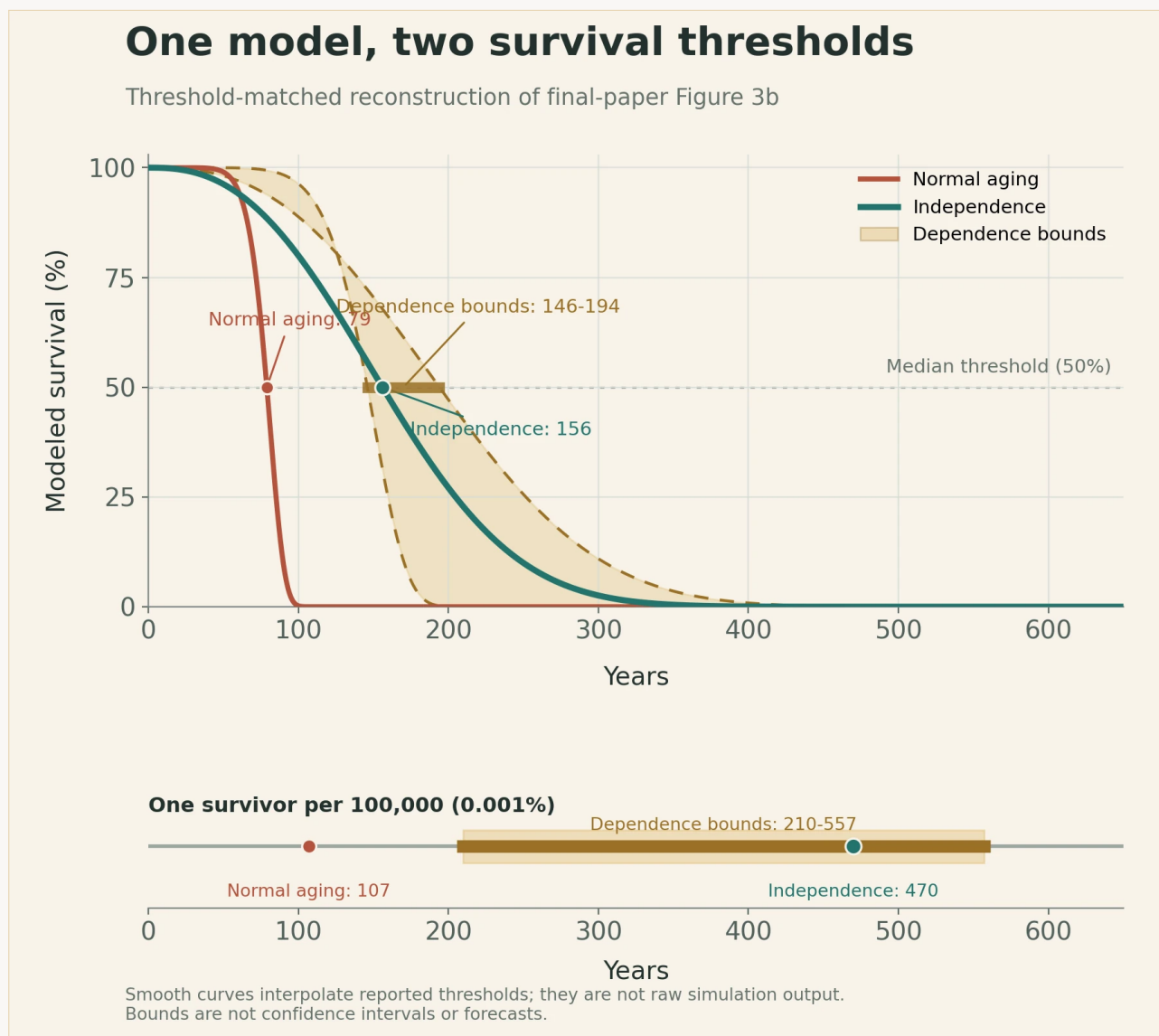
Za združitev štirih tkivnih modelov so telo obravnavali kot zaporedni sistem: modelirani organizem je preživel le, dokler je delovala vsaka zahtevana tkivna komponenta. Ob **medsebojni neodvisnosti** podatek o tem, kdaj odpove eno tkivo, ne spremeni verjetnosti odpovedi drugega, zato je mogoče štiri verjetnosti preživetja zmnožiti. S to predpostavko je bila modelirana mediana življenjske dobe **156 let**. Oznaka enega preživelega na 100.000 je bila pri **470 letih**.

Neodvisnost je matematično priročna, vendar organi niso neodvisni stroji. Delijo si krvni obtok, vnetne signale, hormone, živce in sistemski stres. Odpoved enega lahko spremeni pogoje v drugem.

Da bi pokazali, koliko lahko pomeni neznana odvisnost, so avtorji izračunali **Fréchetove meje**: matematične zunanje meje skupne krivulje preživetja, kadar poznamo krivuljo preživetja vsake komponente, ne poznamo pa njihove medsebojne odvisnosti. Nastali razpon mediane je bil **146 do 194 let**. Razpon oznake enega na 100.000 je bil **210 do 557 let**.

Ti razponi niso intervali zaupanja okoli napovedi. Zgornja vrednost ustreza popolnoma poravnanim

časom odpovedi. Pri več kot dveh komponentah spodnja Fréchetova meja morda sploh ne ustreza nobenemu dosegljivemu skupnemu vzorcu. Meje pokažejo, kako močno se lahko odgovor premakne, kadar model pozna posamezne dele, ne pa načina, kako njihove odpovedi potekajo skupaj.



Turkizna krivulja je rezultat za štiri tkiva ob predpostavki neodvisnosti. Jantarni ovoj povezuje rekonstrukcije matematičnih meja odvisnosti pri poravnanih pragih, rjasto rdeča krivulja pa prikazuje referenco normalnega staranja iz članka. Ker končni podatki izvornih krivulj niso objavljeni, gladke črte interpolirajo poročani presečišči pri 50 % in 0,001 %; niso ponovitev simulacije. Meje so matematične omejitve, ne intervali zaupanja ali napovedi.

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

Rezultat ob neodvisnosti je en referenčni primer. Meje odvisnosti so matematične zunanje omejitve, 300 naborov parametrov pa kaže dodatno negotovost glede predpostavljene verjetnosti, da mutacija ubije celico.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kaj je meja odvisnosti?

Predstavljajte si štiri komponente, za katere pri določenem času poznamo verjetnost, da še delujejo, ne vemo pa, ali navadno odpovedujejo skupaj. Fréchetove meje podajo najširši matematično dovoljeni razpon skupnega rezultata, ne da bi izbrali določen vzorec odvisnosti. So varovalne ograje okoli manjkajoče informacije, ne intervali napake iz ponovljenih opazovanj ljudi.

Verjetnost smrtonosne mutacije je velika negotovost

En vhod v model je posebej težaven: verjetnost, da bo nova mutacija za celico smrtonosna.

Dodatek je analizo ponovil za **300 naborov parametrov**. Za enonukleotidne mutacije in kratke insercije ali delecije je bila skupna spodnja meja predpostavljene verjetnosti, da ena mutacija ubije celico, $1,94 \times 10^{-7}$. Zgornje meje za posamezne tipe celic so bile $2,25 \times 10^{-4}$ za nevrone, $1,08 \times 10^{-4}$ za kardiomiocite, $1,02 \times 10^{-4}$ za hepatocite, $1,60 \times 10^{-4}$ za jetrne progenitorske celice in $1,77 \times 10^{-4}$ za bazalne celice dihalnih poti. Vrednosti so vzorčili neodvisno na logaritemski lestvici, zato so se lahko spreminjale za več velikostnih redov, ne le za nekaj odstotkov.

Spreminjanje teh negotovih vhodov je nekatere starosti odpovedi tkiva premaknilo za približno faktor

10 do 100. Kljub temu je vsak preizkušen nabor parametrov ohranil isti splošni vrstni red: nedelječa se tkiva so postala omejena z mutacijami prej kot tkiva, ki se obnavljajo. Ta stabilni vrstni red podpira primerjavo med tipi tkiv, ne pove pa, katera natančna ocena življenjske dobe je pravilna.

Analiza občutljivosti odgovarja na vprašanje: »Ali sklep preživi premik negotovih vhodov?« Ne razkrije, katera vhodna vrednost je resnična.

Model odstrani biologijo, ki bi običajno odpovedala prej

Scenarij vključuje samo štiri populacije celic. Smrtonosne mutacije obravnava kot neodvisne dogodke na ravni celic, odpoved organa pa predstavlja z izbranimi pragovi populacije. Izpusti subletalno disfunkcijo, pri kateri celica preživi, vendar deluje slabo. Izpusti širjenje poškodovanih klonov, ki izpodrinejo zdrave celice. Interakcije med organi močno poenostavi.

Rak je prav tako odložen na stran. Model predpostavlja, da imunski nadzor odstrani maligne transformacije, zato pojavnost raka s starostjo ne narašča. Napredujoče vnetne, endokrine, žilne in živčne povratne zanke so odsotne.

Obstaja tudi globlji protidejstveni problem. Stopnje mutacij so bile ocenjene iz resničnih tkiv v resničnih starajočih se telesih. Model nato iste stopnje postavi v telo, iz katerega so odstranjeni oksidativni stres in drugi napredujoči procesi staranja. Populacija, v kateri bi bilo mogoče to kombinirano predpostavko neposredno preveriti, ne obstaja.

Dodajanje izpuščenih načinov odpovedi bi lahko predlagano zgornjo mejo le premaknilo prej. Ne bi olajšalo doseganja poročanih starosti.

Čemu so velika števila dejansko namenjena

Če članek beremo naprej, se zdi, da se premika od 1.759 let navzdol proti 156. Če ga beremo nazaj, postane namen jasnejši.

Izhodišče 1.759 let je namenoma absurdno. Ustvari svet, v katerem starost ne zvišuje večine tveganj. Izguba celic zaradi mutacij v modeliranih možganih in srcu nato ta svet potegne nazaj v območje, ki je še vedno nad opazovanim človeškim preživetjem, vendar daleč pod umetnim izhodiščem.

Ta razlika podpira ozko idejo: kopičenje somatskih mutacij bi lahko ostalo pomembna omejitev, četudi bi številni drugi napredujoči procesi staranja izginili. Ne dokazuje, da so mutacije edini vzrok staranja. Ne pravi, da bi odstranjevanje mutacij omogočilo navedene starosti. Študija ne modelira niti posega niti škode in kompromisov spreminjanja stopnje mutacij.

Vrednost vaje ni obljuba izjemno dolgega življenja. Je način, kako vprašati, katere odpovedi ostanejo, ko odstranimo očitne.

Kratek povzetek

Študija je z demografskim modelom in modelom zanesljivosti tkiv vprašala, kako bi lahko izguba celic zaradi mutacij omejevala življenjsko dobo v protidejstvenem svetu, kjer so bili skoraj vsi drugi napredujoči procesi staranja odstranjeni. Osnovna umrljivost je bila za vedno zamrznjena na sodobni švicarski ravni pri 30 letih. Združene so bile samo štiri modelirane populacije celic, presaditve ali posegi, ki bi zmanjševali mutacije, pa niso bili dovoljeni. Ob predpostavki neodvisnosti je model dal mediano življenjske dobe 156 let in oznako enega preživelega na 100.000 pri 470 letih. Ko so avtorji dovolili katerokoli matematično možno odvisnost med odpovedmi tkiv, so zunanje meje vrednosti razširile na 146–194 oziroma 210–557 let. Nevroni in srčne mišične celice so postali zgodnejša ozka grla kot modelirani populaciji jeter in dihalnih poti. To so pogojni rezultati simulacije, ne opazovane človeške meje, napovedi zdravljenja ali dokaz, da ljudje lahko dosežejo te starosti.

Preverjanje brez olepševanja

Kaj članek pokaže: V namenoma ogoljenem modelu izguba zaradi mutacij v večinoma nedelječih se celicah postane pomembno ozko grlo veliko prej kot zamrznjeno nizko osnovno tveganje smrti. Natančni rezultati so odvisni od modela organa, predpostavk o odvisnosti in parametrov smrtonosnih mutacij.

Kaj je uporabno, vendar pogojno: Integrirana mediana je 156 let ob medsebojni neodvisnosti. Z istimi krivuljami komponent, vendar neznano odvisnostjo, matematične zunanje meje dajo 146–194 let. Oznaka enega na 100.000 je 470 let ob neodvisnosti in 210–557 let čez meje.

Česa članek ne pokaže: Da lahko ljudje živijo 194 ali 557 let; da so te starosti trde biološke meje; da so somatske mutacije edini vzrok staranja; da lahko katerokoli zdravljenje odstrani druge procese staranja; ali da bi zmanjševanje mutacij dalo modelirani rezultat.

Glavne omejitve: Štiri populacije celic predstavljajo celo telo; osnovna umrljivost je za vedno zamrznjena na ravni 30-letnika; rak in drugi napredujoči mehanizmi staranja so odstranjeni s predpostavko; interakcije med organi so poenostavljene; stopnje mutacij izvirajo iz resničnih starajočih se tkiv; več pragov odpovedi in smrtonosnih verjetnosti je izbira modela; osrednjega protidejstvenega scenarija pa ni mogoče preveriti v primerljivi človeški populaciji.

Koliko zaupanja naj ima splošni bralec? Veliko zaupanje, da navedena števila sledijo iz izbranega modela in parametrov. Zmerno zaupanje v kvalitativno razliko med nedelječimi se in obnavljajočimi se tkivi znotraj teh predpostavk. Zelo malo zaupanja, da katerakoli naslovna starost napoveduje dosegljivo človeško življenjsko dobo.

Viri

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>