



The CLEAN PAPER

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

Model je uklonio gotovo svaki progresivni proces starenja. Somatske mutacije ipak su završile misaoni eksperiment

Model ne kaže da ljudi mogu živeti 194 godine. Pozadinsku smrtnost zamrzava na nivou dobi od 30 godina, isključuje gotovo sve druge progresivne mehanizme starenja i pita kada bi gubitak ćelija podstaknut mutacijama u četiri modelirana tkiva uzrokovao zatajenje. Njegovi veliki brojevi su uslovni rezultati, a ne dostižne dobi ili prognoze lečenja.

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 uklonio gotovo svaki progresivni proces starenja. Somatske mutacije ipak su završile misaoni eksperiment

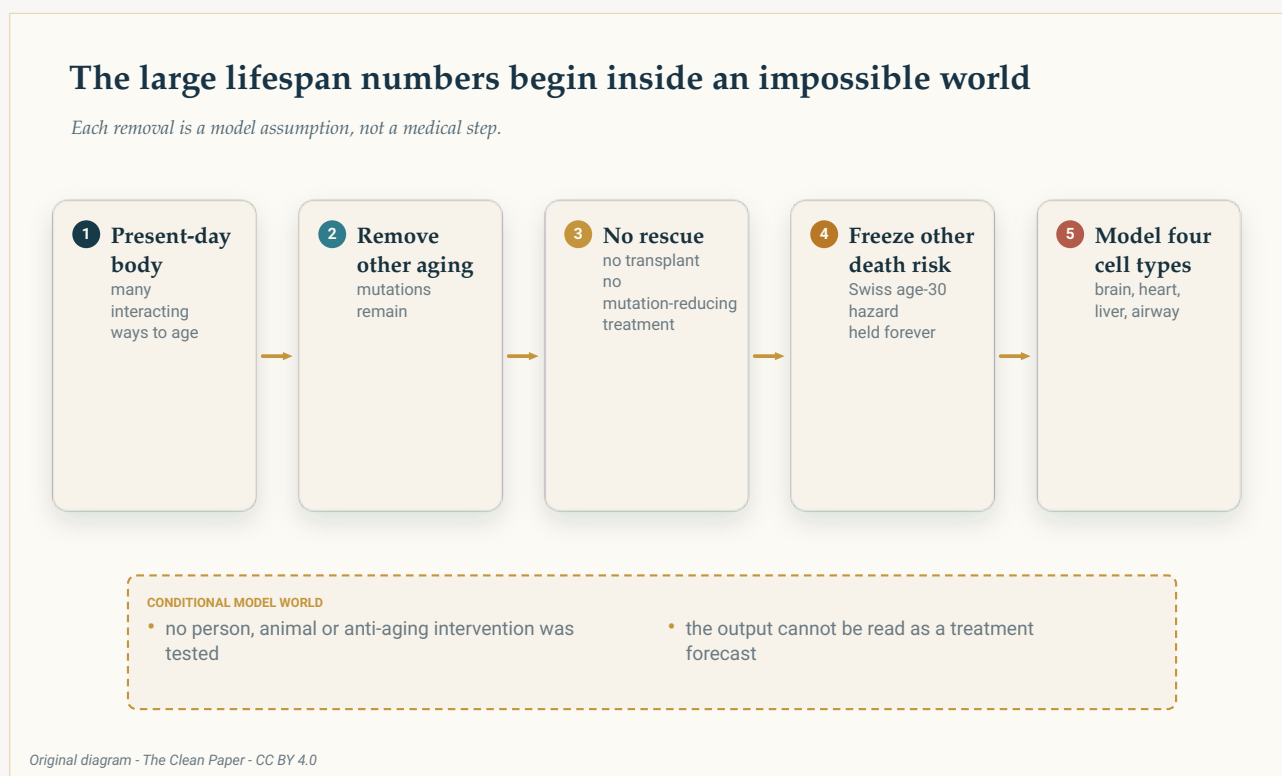
Zamislite ljudsko telo u kojem je gotovo svaki poznati proces starenja isključen. Krvne žile se ne pogoršavaju postupno. Proteini ne gube stalno kvalitet. Upala, rak i drugi kvarovi povezani s dobi ne rastu s godinama. Nijedan organ se ne presađuje i nijedan tretman ne usporava nakupljanje promena DNA unutar ćelija.

Šta bi sledeće zakazalo?

Nova studija računarskog modeliranja kombinuje matematičke krivulje preživljenja populacije s računarskim simulacijama gubitka ćelija podstaknutog mutacijama u četiri tkiva. Daje jedan uslovan odgovor: postupni gubitak ćelija nakon štetnih **somatskih mutacija** mogao bi na kraju postati usko grlo, naročito u mozgu i srcu. Somatska mutacija je promena DNA koju jedna telesna ćelija stekne tokom života. Ne nasleđuje se preko jajne ćelije ili spermatozoida, a većina takvih promena niti ubija ćeliju niti uzrokuje bolest.

Najcitiraniji rezultat studije modelirani je medijan životnog veka između **146 i 194 godine**, zavisno o tome kako se dozvoljava da kvarovi u četiri tkiva zavise jedni o drugima. Ali to nije procena koliko dugo ljudi danas mogu živeti. Nije predviđeni rezultat nekog tretmana. Nije testirana nijedna osoba, životinja ni intervencija protiv starenja.

Taj broj pripada namerno nemogućem svetu. Poenta rezultata je da pokaže šta se u takvom svetu događa.



Model uklanja gotovo svaki progresivni proces starenja pre nego što pita šta bi učinio gubitak ćelija podstaknut

mutacijama. To je uslovni svet modela, a ne plan lečenja.

The Clean Paper CC BY 4.0

Prvo izgradite populaciju koja gotovo ne stari

Autori su počeli s podacima o smrtnosti iz Švajcarske. Zamrznuli su godišnji rizik smrti na nivou izmerenoj oko 30. godine i zatim taj nizak rizik držali konstantnim zauvek. U stvarnom životu smrtnost snažno raste s dobi. U ovoj osnovnoj liniji ne raste.

Čak i ta pojednostavljena populacija i dalje gubi ljude zbog **pozadinske smrtnosti**: svih uzroka smrti izvan modeliranog procesa mutacija. Ali budući da se taj rizik nikada ne povećava, aritmetika se proteže do izvanrednih vremena. Modelirani medijan preostalog životnog veka iznosi **1.759 godina**. Tačka na kojoj od svakih 100.000 ljudi iz početne populacije ostane živ samo jedan dolazi nakon **29.221 godine**.

Nijedan broj nije biološka tvrdnja. Pokazuju što se dogodi kada se nizak godišnji rizik mladog odraslog čovjeka beskonačno ekstrapolira.

Rad koristi nekoliko „satova” koje se ne sme spojiti:

- **Opaženi medijan** u referentnoj švajcarskoj populaciji bio je 79 godina.
- Opaženi ljudski rekord dugovječnosti koji rad koristi bio je 122 godine.
- **Modelirani medijan** vreme je do kojeg je umrla polovica simulirane populacije.
- Modelirani **maksimum** rada nije najstarija moguća osoba. To je vreme kada preživljenje padne na 0,001%, odnosno jednog preživjelog na svakih 100.000 ljudi koji su počeli.

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

Opaženi životni vek, modelirani medijan i modelirani marker preživljenja jedan-na-100.000 odgovaraju na različita pitanja. Marker od 470 godina nije predviđena rekordna dob ni čvrsta biološka granica.

The Clean Paper CC BY 4.0

Why jedan preživjeli na 100.000 nazvati „maksimumom“?

Simulacija s glatkom krivuljom preživljenja možda nikada ne dostigne tačno nulu. Autori su zato izabrali vrlo malen preživjeli udeo, 0,001%, kao operativnu završnu tačku. Time se različite simulacije mogu dosledno upoređivati. To ne znači da biologija ima zid na toj dobi i ne identifikuje najstariju moguću osobu.

Ćelije koje se ne mogu lako nadomestiti postaju rano usko grlo

Sledeći model dodaje gubitak ćelija podstaknut mutacijama. Mutacija se računa kao smrtonosna samo kada ošteti dovoljno esencijalnog genetskog materijala da ćelija postane nefunkcionalna. Verovatnoća da će se to dogoditi nesigurna je i modelirana je, a nije izmerena za svaku ćeliju.

Autori su prvo razmatrali dve populacije **postmitotičkih ćelija**: zrelih ćelija koje se rutinski ne nadomeštaju diobom. Primeri su bili kortikalni neuroni i kardiomiociti, mišićne ćelije zbog kojih se srce steže.

Kada je gubitak neurona dodan zamrznutom pozadinskom riziku, modelirana populacija dostigla je

medijan od **194 godine** i marker jedan-na-100.000 pri **557 godina**. Za gubitak kardiomiocita vrednosti su bile **208 godina** i **868 godina**. Medijani zatajenja samog organa, pre dodavanja pozadinske smrtnosti, bili su oko 198 i 212 godina.

Ti rezultati ne pokazuju da stvarni mozak ili srce imaju ugrađen sat odbrojanja. Kažu da unutar ovog modela, kada se uklone gotovo svi drugi progresivni problemi, gubitak ćelija iz populacija s malo rutinske zamene postaje važan mnogo ranije nego što bi sam konstantni pozadinski rizik.

Obnavljanje menja aritmetiku

Tkiva čije se ćelije dele ponašaju se drugačije jer se izgubljene ćelije mogu nadomestiti.

Za jetrene ćelije bez potpore progenitorske populacije modelirani medijan zatajenja organa bio je **37.664 godine**. Ali nakon dodavanja zamrznutog pozadinskog rizika medijan populacije pao je nazad na **1.755 godina**, blizu osnovne linije bez starenja. Zatajenje jetre podstaknuto mutacijama događalo se toliko kasno da su pozadinske smrti dominirale pre njega.

Kada je model jetri dao progenitorsku populaciju sposobnu nadomeštati ćelije, nijedna simulirana jetra nije dostigla prag zatajenja unutar **100.000 godina**. To nije besmrtna jetra. To je desno cenzuriran rezultat: opažanje je završilo pre nego što se pojavilo modelirano zatajenje.

Respiratorne bazalne ćelije, koje pomažu obnavljati sluznicu disajnih puteva, dostigle su modelirani medijan zatajenja organa od **4.359 godina** i organ-specifični marker jedan-na-100.000 od **7.617 godina**. Nakon dodavanja pozadinske smrtnosti medijan je bio oko 1.755 godina, a marker u repu distribucije **7.132 godine**.

Te hiljade godina nisu predviđanja o plućima ili jetri. Stvarna tkiva trpe upalu, fibrozu, oštećenja krvnih žila, rak, infekcije i interakcije s drugim organima kojih u ovom ogoljenom modelu nema.

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

Ćelije koje se uglavnom ne dele i tkiva koja se obnavljaju različito reaguju na modelirani gubitak ćelija. Vremena zatajenja samog organa odvojena su od preživljenja populacije nakon dodavanja pozadinske smrtnosti.

The Clean Paper CC BY 4.0

Četiri modelirana tkiva daju 156 godina samo uz nezavisnost

Autori su zatim spojili neurone, kardiomiocyte, hepatocyte i respiratorne bazalne ćelije. Telo je prikazano kao **model pouzdanosti**: ako zakaže bilo koja nužna komponenta, zakaže modelirani organizam. Zamrznuti pozadinski rizik dobi 30 godina ostao je prisutan.

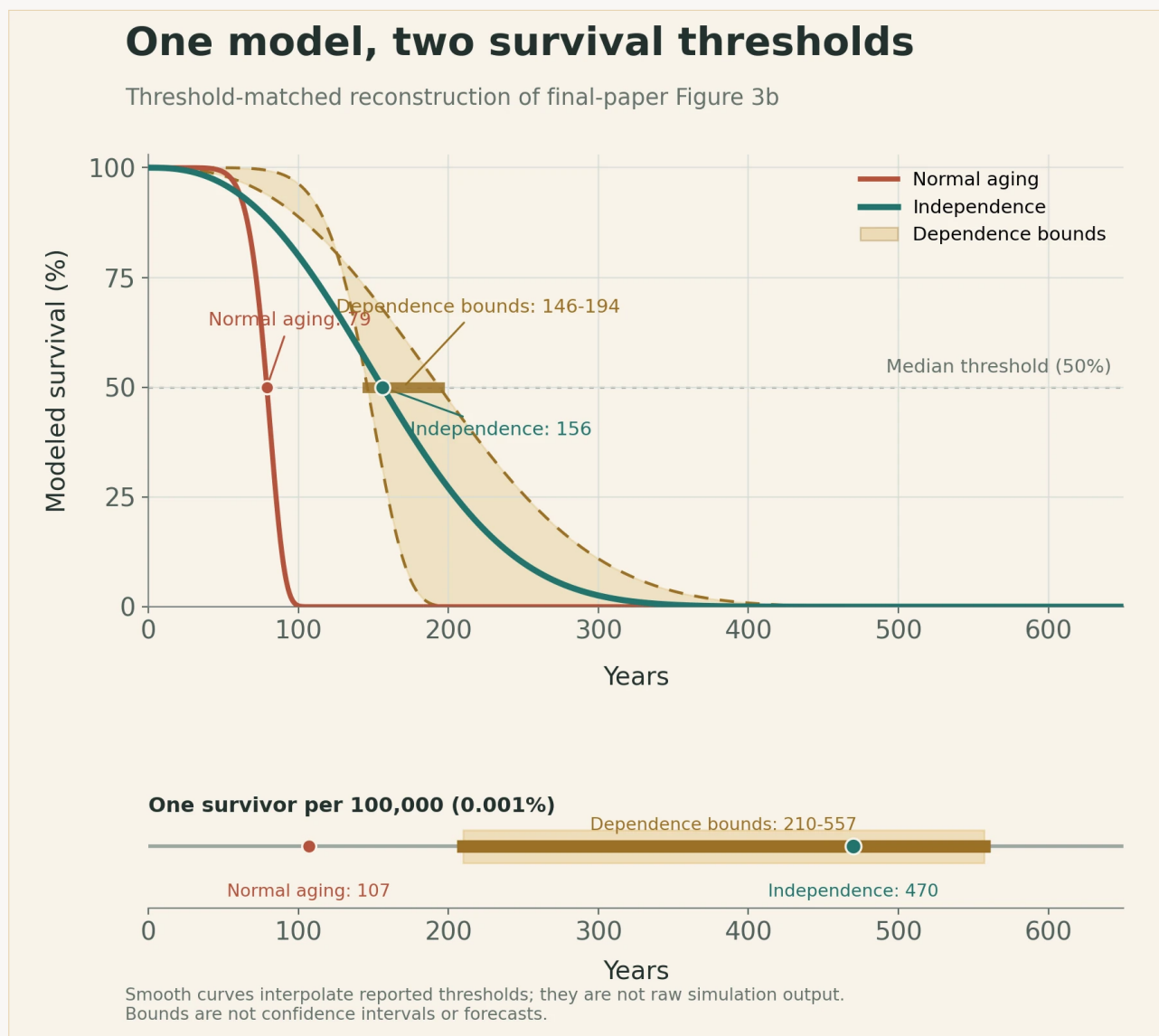
Za spajanje četiriju modela tkiva autori su telo tretirali kao serijski sistem: modelirani organizam preživljava samo dok sve potrebne tkivne komponente rade. Uz **međusobnu nezavisnost**, znanje o vremenu zatajenja jednog tkiva ne menja verovatnoća zatajenja drugoga, pa se četiri verovatnoće preživljenja mogu pomnožiti. Uz tu pretpostavku modelirani medijan životnog veka bio je **156 godina**. Marker jedan-na-100.000 bio je **470 godina**.

Nezavisnost je matematički praktična, ali organi nisu nezavisni strojevi. Dele krvnu opskrbu, upalu, hormone, živce i sistemski stres. Zatajenje jednog može promeniti uslove u drugome.

Kako bi pokazali što nepoznata zavisnost može učiniti, autori su izračunali **Fréchetove granice**: matematičke spoljašnje granice kombinovane krivulje preživljenja kada je krivulja svake komponente poznata, ali njihova međusobna zavisnost nije. Dobijeni raspon medijana bio je **146 do 194 godine**. Raspon markera jedan-na-100.000 bio je **210 do 557 godina**.

Ti rasponi nisu intervali pouzdanosti oko prognoze. Gornja vrednost odgovara savršeno usklađenim

vremenima zatajenja. S više od dveju komponenti donja Fréchetova granica možda uopšte ne odgovara ostvarivom zajedničkom obrascu. Granice pokazuju koliko se odgovor može pomeriti kada model poznaje delove, ali ne i način na koji njihova zatajenja putuju zajedno.



Tirkizna krivulja rezultat je za četiri tkiva uz nezavisnost. Jantarna ovojnica povezuje rekonstrukcije matematičkih granica zavisnosti usklađene po pragovima, dok krivulja boje hrđe prikazuje referentni slučaj normalnog starenja iz rada. Budući da konačni izvorni podaci krivulja nisu objavljeni, glatke linije interpoliraju prijavljene prelaze na 50% i 0,001%; nisu ponovo pokretanje simulacije. Granice su matematička ograničenja, a ne intervali pouzdanosti ili prognoze.

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 uz nezavisnost jedan je referentni slučaj. Granice zavisnosti matematička su spoljašnja ograničenja, a 300 skupova parametara prikazuje dodatnu nesigurnost u tome koliko često se pretpostavlja da mutacija ubija ćeliju.

The Clean Paper CC BY 4.0

What je granica zavisnosti?

Pretpostavimo da četiri komponente imaju poznatu verovatnoća da još rade u određenom vremenu, ali ne znamo imaju li sklonost zakazivati zajedno. Fréchetove granice daju najširi matematički dozvoljen raspon kombinovanog rezultata bez odabira posebnog obrasca zavisnosti. To su zaštitne ograde oko nedostajuće informacije, a ne granice greške iz ponovljenih opažanja ljudi.

Verovatnoća smrtonosne mutacije velika je nepoznanica

Jedan ulaz modela posebno je težak: verovatnoća da će nova mutacija biti smrtonosna za ćeliju.

Dodatak radu ponovo je pokrenuo analizu kroz **300 skupova parametara**. Za mutacije jedne baze i kratke insercije ili delecije pretpostavljena verovatnoća da jedna mutacija ubija ćeliju imala je zajedničku donju granicu $1,94 \times 10^{-7}$. Gornje granice specifične za ćeliju bile su $2,25 \times 10^{-4}$ za neurone, $1,08 \times 10^{-4}$ za kardiomiocite, $1,02 \times 10^{-4}$ za hepatocite, $1,60 \times 10^{-4}$ za progenitorske ćelije jetre i $1,77 \times 10^{-4}$ za bazalne ćelije disajnih puteva. Vrednosti su uzorkovane nezavisno na logaritamskoj skali, pa su se mogle razlikovati za redove veličine, a ne samo nekoliko postotaka.

Promena tih nesigurnih ulaza pomerila je neke dobi zatajenja tkiva za faktore od približno 10 do 100. Ipak, svaki ispitani skup parametara zadržao je isti opšti redosled: tkiva koja se ne dele postala su ograničena mutacijama ranije od tkiva koja se obnavljaju. Taj stabilni redosled podržava poređenje vrsta tkiva, ali nam ne govori koja je tačna procena životnog veka.

Analiza osetljivosti odgovara na pitanje: „Ostaje li zaključak kada se nesigurni ulazi pomeraju?” Ne otkriva koja je vrednost ulaza stvarna.

Model uklanjanja biologiju koja bi obično stigla prva

Scenarij uključuje samo četiri ćelijske populacije. Smrtonosne mutacije tretira kao nezavisne događaje na nivou ćelije, a zatajenje organa predstavlja izabranim pragovima populacije. Izostavlja subletalnu disfunkciju, u kojoj ćelija preživi ali radi loše. Izostavlja širenje oštećenih klonova koji nadmašuju zdrave ćelije. Pojednostavljuje interakcije među organima.

Rak je takođe ostavljen po strani. Model pretpostavlja da imunološki nadzor uklanja maligne transformacije, pa rak ne raste s dobi. Progresivne upalne, endokrine, vaskularne i neuronske povratne sprege odsutne su.

Postoji i dublji kontrafaktualni problem. Stope mutacija procenjene su iz stvarnih tkiva unutar stvarnih tela koja stare. Model zatim te stope postavlja u telo u kojem su oksidativni stres i drugi progresivni procesi starenja uklonjeni. Ne postoji populacija u kojoj se ta kombinovana pretpostavka može direktno validirati.

Dodavanje izostavljenih načina zatajenja moglo bi samo dovesti predloženu gornju granicu ranije. Ne bi prijavljene dobi učinilo lakše dostižnima.

Čemu zapravo služe veliki brojevi

Čita li se unapred, čini se da rad ide od 1.759 godina prema 156. Čita li se unazad, svrha postaje jasnija.

Osnovna vrednost od 1.759 godina namerno je apsurdna. Uspostavlja svet u kojem dob više ne povišuje većinu rizika. Gubitak ćelija podstaknut mutacijama u modeliranom mozgu i srcu zatim taj svet vraća prema rasponu koji je još uvek izvan opaženog ljudskog preživljenja, ali daleko ispod veštačke osnovne linije.

Taj jaz podržava usku ideju: nakupljanje somatskih mutacija moglo bi ostati značajno ograničenje čak i kada bi mnogi drugi progresivni procesi starenja nestali. Ne pokazuje da su mutacije jedini uzrok starenja. Ne kaže da bi uklanjanje mutacija omogućilo navedene dobi. Studija ne modelira ni intervenciju ni štete i kompromise menjanja stopa mutacija.

Vrednost vježbe nije obećanje ekstremno dugog života. To je način da se pita koji kvarovi ostaju nakon što se uklone očiti.

Kratak rezime

Studija je demografskim modelom i modelom pouzdanosti tkiva pitala kako bi gubitak ćelija podstaknut mutacijama mogao ograničiti životni vek u kontrafaktualnom svetu u kojem je gotovo svaki drugi progresivni proces starenja uklonjen. Pozadinska smrtnost zauvek je zamrznuta na savremenom švajcarskom nivou za dob 30 godina. Kombinovane su samo četiri modelirane ćelijske populacije, a transplantacija ili intervencija koja smanjuje mutacije nije dozvoljena. Uz pretpostavku nezavisnosti model je dao medijan životnog veka od 156 godina i marker jedan-na-100.000 od 470 godina. Kada su autori dozvolili bilo koji matematički moguć odnos među zatajenjima tkiva, spoljašnje granice proširile su vrednosti na 146-194 i 210-557 godina. Neuron i ćelije srčanog mišića postali su ranija uska grla od modeliranih populacija jetre i disajnih puteva. To su uslovni izlazi simulacije, a ne opažene ljudske granice, prognoze lečenja ili dokaz da ljudi mogu živeti do tih dobi.

Provera bez ulepšavanja

Šta rad pokazuje: U namerno ogoljenom modelu gubitak uglavnom nedelećih ćelija podstaknut mutacijama postaje važno usko grlo mnogo ranije od zamrznutog niskog pozadinskog rizika smrti. Tačni rezultati zavise o modelu organa, pretpostavkama o zavisnosti i parametrima smrtonosnih mutacija.

Šta je korisno, ali uslovno: Integrirani medijan iznosi 156 godina uz međusobnu nezavisnost. Uz iste krivulje komponenti, ali nepoznatu zavisnost, matematičke spoljašnje granice daju 146-194 godine. Marker jedan-na-100.000 iznosi 470 godina uz nezavisnost i 210-557 kroz granice.

Šta rad ne pokazuje: Da ljudi mogu živeti 194 ili 557 godina; da su te dobi čvrste biološke granice; da su somatske mutacije jedini uzrok starenja; da bilo koji tretman može ukloniti ostale procese starenja; ili da bi smanjenje mutacija proizvelo modelirani ishod.

Glavna ograničenja: Četiri ćelijske populacije predstavljaju celo telo; pozadinska smrtnost zauvek je zamrznuta na dobi 30 godina; rak i drugi progresivni mehanizmi starenja uklonjeni su pretpostavkom; interakcije organa pojednostavljene su; stope mutacija dolaze iz stvarnih tkiva koja stare; nekoliko pragova zatajenja i verovatnoće smrtonosnih mutacija izbori su modela; a centralna protučinjenična pretpostavka ne može se testirati u ekvivalentnoj ljudskoj populaciji.

Koliko poverenja treba da ima prosečan čitalac? Visoko poverenje da prijavljeni brojevi slede iz navedenog modela i izbora parametara. Umereno poverenje u kvalitativnu razliku između tkiva koja se ne dele i onih koja se obnavljaju unutar tih pretpostavki. Vrlo nisko poverenje da bilo koja naslovna dob predviđa dostižan ljudski životni vek.

Izvori

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>