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 živjeti 194 godine. Pozadinsku smrtnost zamrzava na nivou dobi od 30 godina, isključuje gotovo svaki drugi progresivni mehanizam starenja i pita kada bi gubitak ćelija uzrokovan mutacijama u četiri modelirana tkiva doveo do zatajenja. Njegovi veliki brojevi su uslovni rezultati, a ne dostižne dobi niti prognoze liječenja.

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

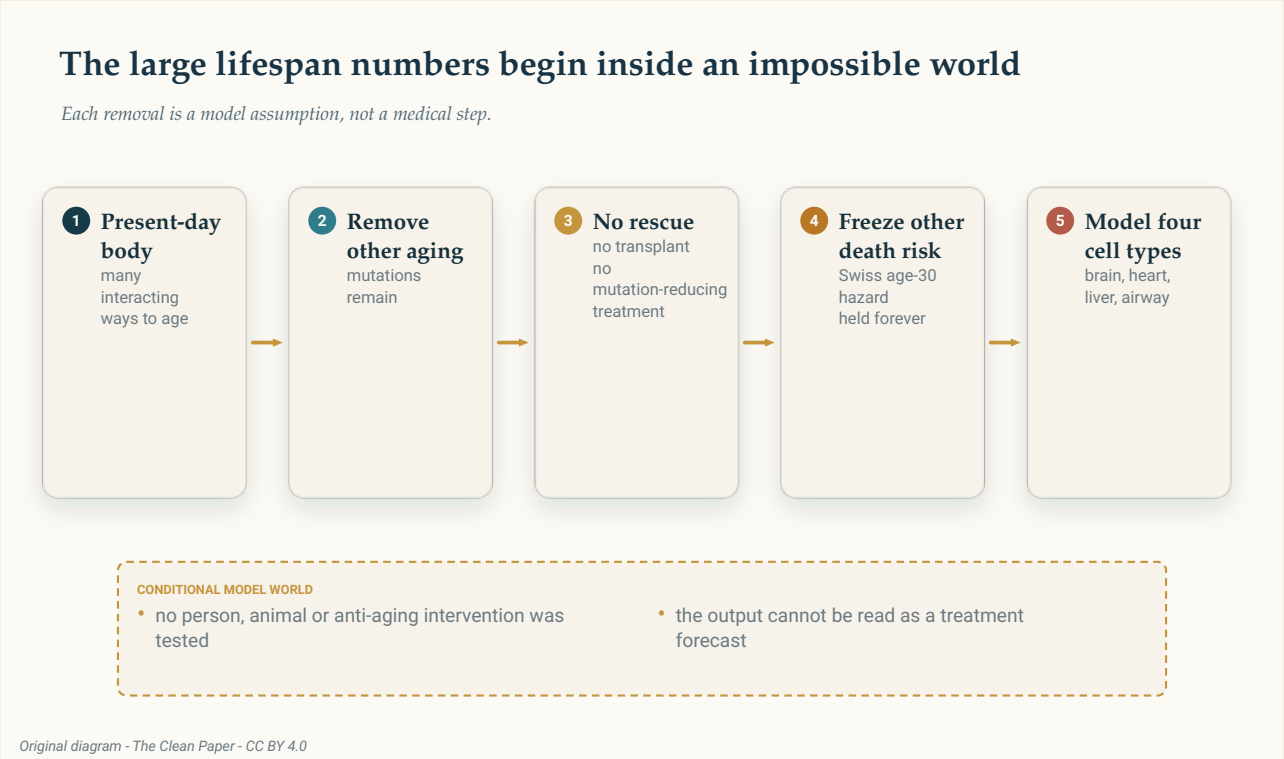
Zamislite ljudsko tijelo u kojem je gotovo svaki poznati proces starenja isključen. Krvne žile se ne pogoršavaju postupno. Proteini ne gube stalno kvalitet. Upala, rak i drugi kvarovi povezani s dobi ne rastu s godinama. Nijedan organ se ne presađuje i nijedan tretman ne usporava nakupljanje promjena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

Što bi sljedeće zakazalo?

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

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

Taj broj vrijedi samo u namjerno nerealističnom svijetu modela. Upravo je razumijevanje tog svijeta stvarni rezultat.



Model uklanja gotovo svaki progresivni proces starenja prije nego što pita što bi učinio gubitak ćelija potaknut

mutacijama. To je uslovni svijet modela, a ne plan liječenja.

The Clean Paper CC BY 4.0

Prvo izgradite populaciju koja gotovo ne stari

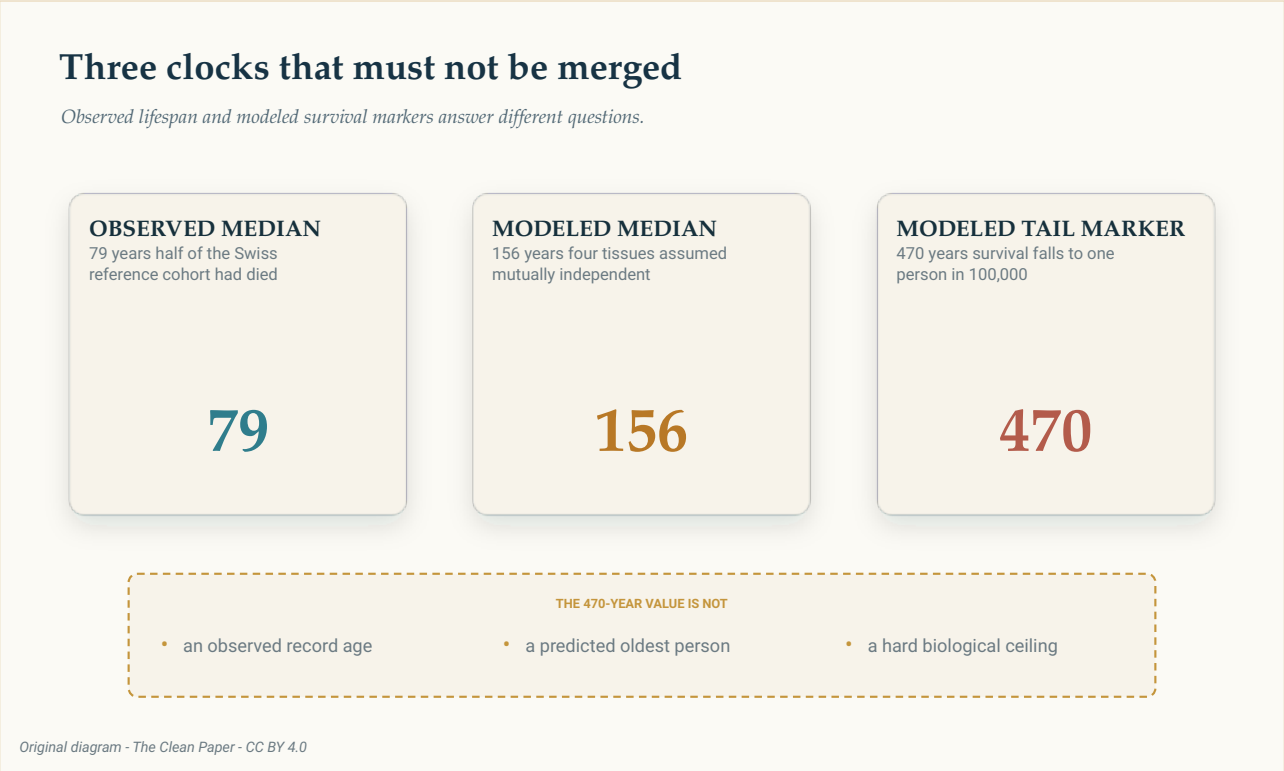
Autori su počeli s podacima o smrtnosti iz Švicarske. Zamrznuli su godišnji rizik smrti na razini izmjerenoj oko 30. godine i zatim taj nizak rizik držali konstantnim zauvijek. U stvarnom životu smrtnost snažno raste s dobi. U ovoj osnovnoj liniji ne raste.

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, računica se proteže na nevjerovatno duga perioda. Modelirani medijan preostalog životnog vijeka 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 smije spojiti:

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



Opaženi životni vijek, 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

Zašto jedan preživjeli na 100.000 nazvati „maksimumom"?

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

Ćelije koje se ne mogu lako nadomjestiti postaju rano usko grlo

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

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

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

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

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

Obnavljanje mijenja aritmetiku

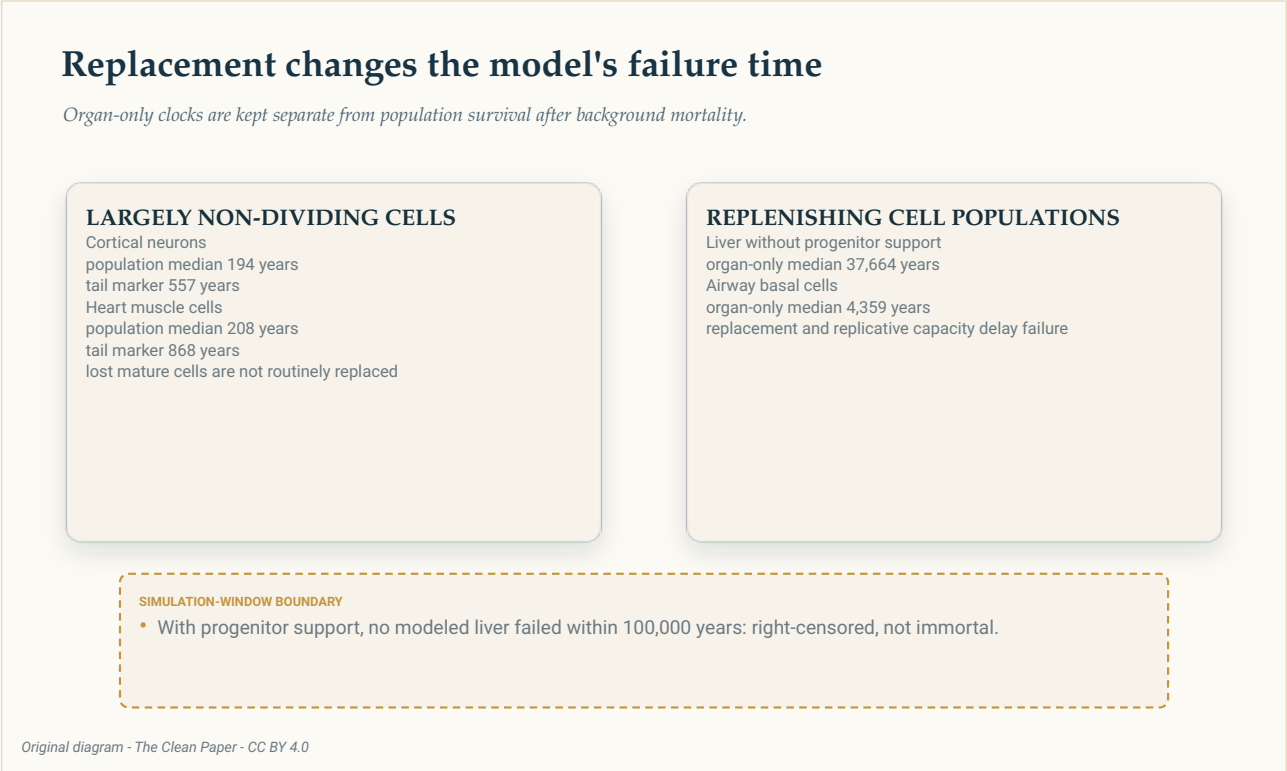
Tkiva čije se ćelije dijele ponašaju se drukčije jer se izgubljene ćelije mogu nadomjestiti.

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

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

Respiratorne bazalne ćelije, koje pomažu obnavljati sluznicu dišnih putova, dosegle 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.



Ćelije koje se uglavnom ne dijele i tkiva koja se obnavljaju različito reagiraju 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

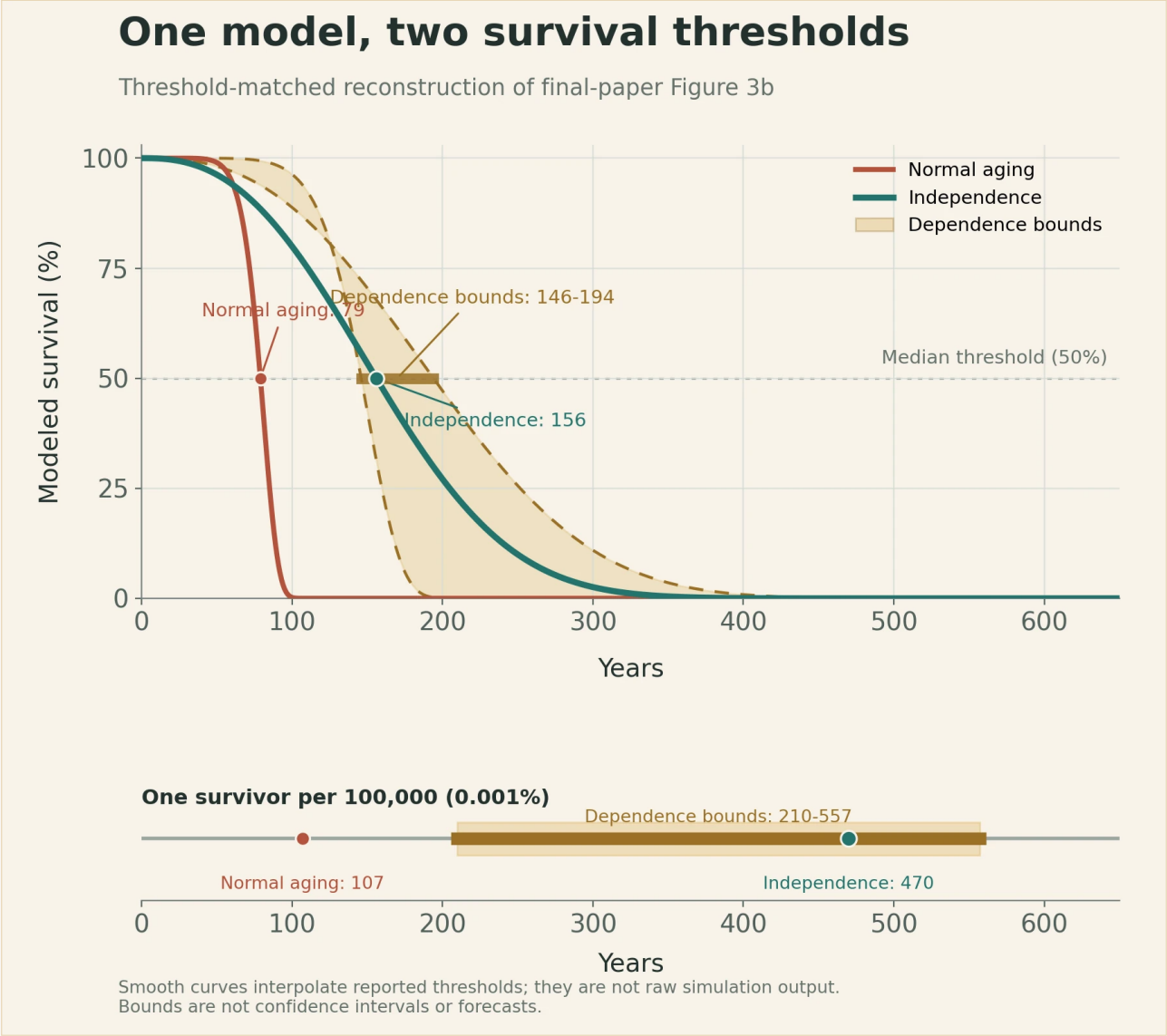
Autori su zatim spojili neurone, kardiomiocite, hepatocite i respiratorne bazalne ćelije. Tijelo je prikazano kao **sistem pouzdanosti**: ako zakaže bilo koja nužna komponenta, zakaže modelirani organizam. Zamrznuti pozadinski rizik dobi 30 godina ostao je prisutan.

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

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

Kako bi pokazali što nepoznata zavisnost može učiniti, autori su izračunali **Fréchetove granice**: matematičke vanjske 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 vrijednost odgovara savršeno usklađenim vremenima zatajenja. S više od dviju komponenti donja Fréchetova granica možda uopće ne odgovara ostvarivom zajedničkom obrascu. Granice pokazuju koliko se odgovor može pomaknuti kada model poznaje dijelove, 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 prijelaze na 50% i 0,001%; nisu ponovno 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

Rezultat uz nezavisnost jedan je referentni slučaj. Granice zavisnosti matematička su vanjska 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

Šta je granica zavisnosti?

Pretpostavimo da četiri komponente imaju poznatu vjerovatnoću da još rade u određenom vremenu, ali ne znamo imaju li sklonost zakazivati zajedno. Fréchetove granice daju najširi matematički dopušten raspon kombinovanog rezultata bez odabira posebnog obrasca zavisnosti. One omeđuju ono što je matematički moguće kada je međusobna zavisnost nepoznata; nisu granice greške dobijene ponovljenim opažanjima ljudi.

Vjerovatnoća smrtonosne mutacije velika je nepoznanica

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

Dodatak radu ponovno je pokrenuo analizu kroz **300 skupova parametara**. Za mutacije jedne baze i kratke insercije ili delecije pretpostavljena vjerovatnoća da jedna mutacija ubije ćeliju imala je zajedničku donju granicu **1,94 x 10^-7**. Gornje granice specifične za ćeliju bile su **2,25 x 10^-4** za neurone, **1,08 x 10^-4** za kardiomiocite, **1,02 x 10^-4** za hepatocite, **1,60 x 10^-4** za progenitorske ćelije jetre i **1,77 x 10^-4** za bazalne ćelije dišnih putova. Vrijednosti su uzorkovane nezavisno na logaritamskoj skali, pa su se mogle razlikovati za redove veličine, a ne samo nekoliko procenata.

Promjena tih nesigurnih ulaza pomaknula je neke dobi zatajenja tkiva za faktore od približno 10 do 100. Ipak, svaki ispitani skup parametara zadržao je isti opći redoslijed: tkiva koja se ne dijele postala su ograničena mutacijama ranije od tkiva koja se obnavljaju. Taj stabilni redoslijed podržava uporedbu vrsta tkiva, ali nam ne govori koja je tačna procjena životnog vijeka.

Analiza osjetljivosti odgovara na pitanje: „Ostaje li zaključak kada se nesigurni ulazi pomiču?" Ne otkriva koja je vrijednost ulaza stvarna.

Model uklanja biologiju koja bi obično stigla prva

Scenarij uključuje samo četiri ćelijske populacije. Smrtonosne mutacije tretira kao nezavisne događaje na razini ćelije, a zatajenje organa predstavlja odabranim 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 također ostavljen po strani. Model pretpostavlja da imunološki nadzor uklanja maligne transformacije, pa rak ne raste s dobi. Progresivne upalne, endokrine, vaskularne i neuralne povratne sprege odsutne su.

Postoji i dublji protučinjenični problem. Stope mutacija procijenjene su iz stvarnih tkiva unutar stvarnih tijela koja stare. Model zatim te stope postavlja u tijelo 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 unaprijed, čini se da rad ide od 1.759 godina prema 156. Čita li se unatrag, svrha postaje jasnija.

Osnovna vrijednost od 1.759 godina namjerno je apsurdna. Uspostavlja svijet u kojem dob više ne povisuje većinu rizika. Gubitak ćelija potaknut mutacijama u modeliranom mozgu i srcu zatim taj svijet vraća prema rasponu koji je još uvijek izvan opaženog ljudskog preživljenja, ali daleko ispod vještačke 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 mijenjanja stopa mutacija.

Vrijednost vježbe nije obećanje ekstremno dugog života. To je način da se pita koji kvarovi ostaju

nakon što se uklone očiti.

Kratak sažetak

Studija je demografskim modelom i modelom pouzdanosti tkiva pitala kako bi gubitak ćelija potaknut mutacijama mogao ograničiti životni vijek u protučinjeničnom svijetu u kojem je gotovo svaki drugi progresivni proces starenja uklonjen. Pozadinska smrtnost zauvijek je zamrznuta na savremenoj švicarskoj razini za dob 30 godina. Kombinirane su samo četiri modelirane ćelijske populacije, a transplantacija ili intervencija koja smanjuje mutacije nije dopuštena. Uz pretpostavku nezavisnosti model je dao medijan životnog vijeka od 156 godina i marker jedan-na-100.000 od 470 godina. Kada su autori dopustili bilo koji matematički moguć odnos među zatajenjima tkiva, vanjske granice proširile su vrijednosti na 146-194 i 210-557 godina. Neuroni i ćelije srčanog mišića postali su ranija uska grla od modeliranih populacija jetre i dišnih putova. To su uslovni izlazi simulacije, a ne opažene ljudske granice, prognoze liječenja ili dokaz da ljudi mogu živjeti do tih dobi.

Provjera bez uljepšavanja

Šta rad pokazuje: U namjerno ogoljenom modelu gubitak uglavnom nedijelećih ćelija potaknut 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 vanjske 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 živjeti 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 cijelo tijelo; pozadinska smrtnost zauvijek 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 vjerovatnoće smrtonosnih mutacija izbori su modela; a centralna protučinjenična pretpostavka ne može se testirati u ekvivalentnoj ljudskoj populaciji.

Koliko povjerenja treba imati opći čitalac? Visoko povjerenje da prijavljeni brojevi slijede iz navedenog modela i izbora parametara. Umjereno povjerenje u kvalitativnu razliku između tkiva koja se ne dijele i onih koja se obnavljaju unutar tih pretpostavki. Vrlo nisko povjerenje da bilo koja naslovna dob predviđa dostižan ljudski životni vijek.

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