The Clean Paper

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

Model odstranil téměř všechny postupné procesy stárnutí. Myšlenkový experiment nakonec ukončily somatické mutace

Model netvrdí, že lidé mohou žít 194 let. Zmrazí základní úmrtnost na úrovni věku 30 let, vyloučí téměř všechny ostatní progresivní mechanismy stárnutí a ptá se, kdy ztráta buněk vyvolaná mutacemi ve čtyřech modelovaných tkáních způsobí selhání. Velká čísla jsou podmíněné výstupy, nikoli dosažitelné věky nebo předpovědi léčby.

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 odstranil téměř všechny postupné procesy stárnutí. Myšlenkový experiment nakonec ukončily somatické mutace

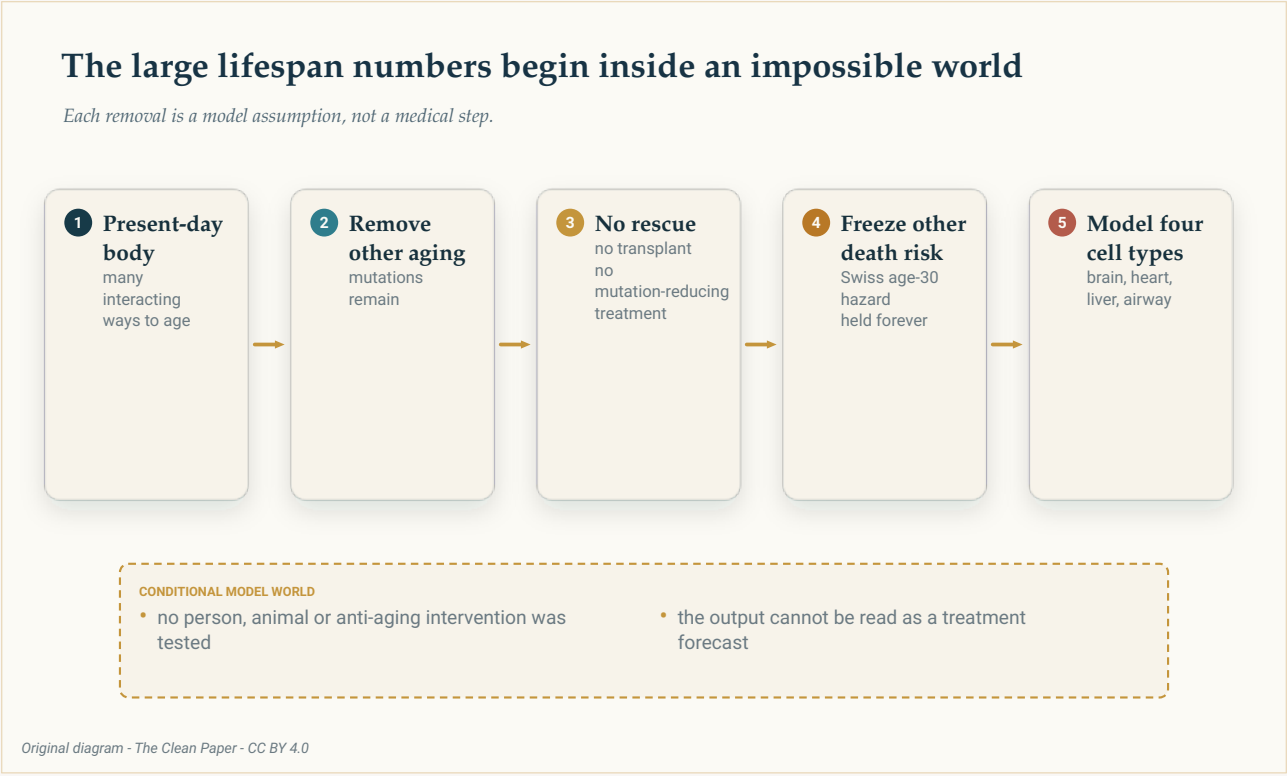
Představte si lidské tělo, v němž byly vypnuty téměř všechny známé procesy stárnutí. Cévy se postupně nezhoršují. Bílkoviny soustavně neztrácejí kvalitu. Zánět, rakovina a další selhání spojená s věkem nepřibývají. Žádný orgán není transplantován a žádná léčba nezpomaluje hromadění změn v DNA uvnitř buněk.

Co by selhalo potom?

Nová výpočetní studie kombinuje matematické křivky přežití populace s počítačovými simulacemi ztráty buněk vyvolané mutacemi ve čtyřech tkáních. Nabízí podmíněnou odpověď: postupná ztráta buněk po škodlivých **somatických mutacích** by se nakonec mohla stát úzkým hrdlem, zejména v mozku a srdci. Somatická mutace je změna DNA získaná jednou tělní buňkou během života. Nepřenáší se vajíčkem ani spermií a většina takových změn buňku neusmrtí ani nezpůsobí nemoc.

Nejcitovanějším výsledkem studie je modelovaný medián délky života mezi **146 a 194 lety**, podle toho, jak mohou selhání ve čtyřech tkáních na sobě záviset. Nejde však o odhad toho, jak dlouho mohou lidé žít dnes. Není to předpovězený výsledek léčby. Nebyl testován žádný člověk, zvíře ani zásah proti stárnutí.

Toto číslo platí jen v záměrně nemožném světě. Smyslem studie je právě ukázat, co se v takovém světě stane.



Model odstraní téměř všechny postupné procesy stárnutí a teprve potom se ptá, co by způsobila ztráta buněk vyvolaná mutacemi. Jde o podmíněný modelový svět, nikoli léčebný plán.

The Clean Paper CC BY 4.0

Nejprve vytvořte populaci, která téměř nestárne

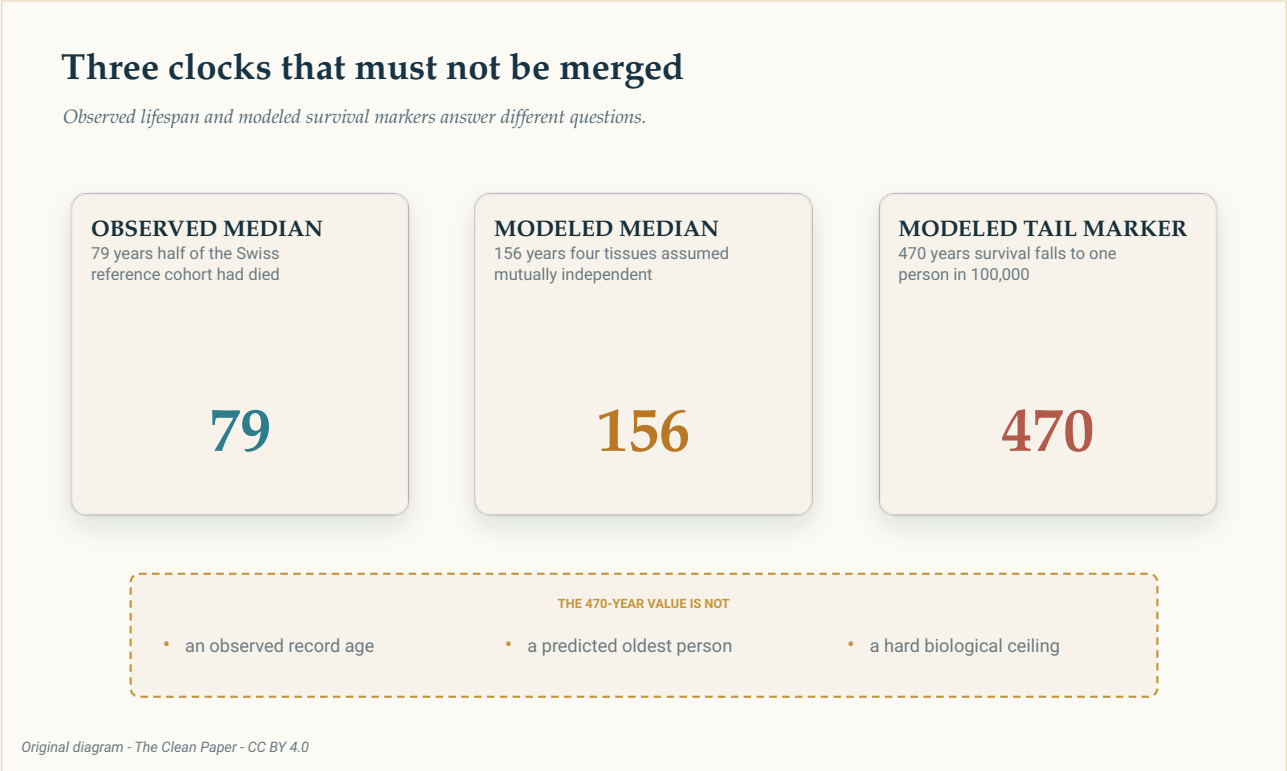
Autoři začali údaji o úmrtnosti ze Švýcarska. Zmrazili roční riziko úmrtí na úrovni naměřené kolem 30 let věku a tuto nízkou hodnotu pak drželi navždy. Ve skutečném životě úmrtnost s věkem prudce roste. V tomto výchozím modelu nikoli.

I tato zjednodušená populace stále ztrácí lidi kvůli **základní úmrtnosti**: všem příčinám smrti mimo modelovaný mutační proces. Protože však toto riziko nikdy neroste, výsledné časové škály se protáhnou do extrému. Modelovaný medián zbývající délky života je **1 759 let**. Bod, kdy z každých 100 000 osob ve výchozí populaci zůstává naživu jediný člověk, nastává po **29 221 letech**.

Ani jedno číslo není biologické tvrzení. Ukazují, co se stane, když je nízké roční riziko mladého dospělého extrapolováno na neomezenou dobu.

Článek používá několik časových měřítek, která se nesmějí slévat:

- **Pozorovaný medián** v referenční švýcarské populaci činil 79 let.
- Pozorovaný rekord lidské dlouhověkosti použitý v článku byl 122 let.
- **Modelovaný medián** je doba, do níž zemřela polovina simulované populace.
- Modelované **maximum** v článku není věk nejstarší možné osoby. Je to okamžik, kdy přežití klesne na 0,001 %, tedy na jednoho přeživšího z každých 100 000 osob na začátku.



Pozorovaná délka života, modelovaný medián a modelovaný ukazatel přežití jednoho ze 100 000 odpovídají na různé otázky. Hodnota 470 let není předpovězený rekordní věk ani pevný biologický strop.

The Clean Paper CC BY 4.0

Proč nazývat jednoho přeživšího ze 100 000 „maximem“?

Simulace s hladkou křivkou přežití nemusí nikdy dosáhnout přesně nuly. Autoři proto zvolili velmi malý přežívající podíl, 0,001 %, jako pracovní koncový bod. Umožňuje konzistentně porovnávat různé modelové běhy. Neznamená, že biologie obsahuje v tomto věku stěnu, a neurčuje nejstaršího možného jednotlivce.

Buňky, které se nedokážou snadno nahrazovat, se stávají prvním úzkým hrdlem

Další model přidává ztrátu buněk vyvolanou mutacemi. Mutace se počítá jako smrtelná pouze tehdy, když poškodí dostatek nezbytného genetického materiálu, aby se buňka stala nefunkční. Pravděpodobnost takového výsledku je nejistá a pro každou buňku je modelována, nikoli měřena.

Autoři nejprve uvažovali dvě populace **postmitotických buněk**: zralých buněk, které se běžně nenahrazují dělením. Příkladem byly korové neurony a kardiomyocyty, svalové buňky, které zajišťují stah srdce.

Po přidání ztráty neuronů k zmrazenému základnímu riziku dosáhla modelová populace mediánu

194 let a ukazatele jednoho ze 100 000 při **557 letech**. Po přidání ztráty kardiomyocytů činily hodnoty **208 let** a **868 let**. Mediány selhání samotných orgánů před přidáním základní úmrtnosti byly přibližně 198 a 212 let.

Tyto výstupy neukazují, že skutečný mozek nebo srdce obsahují odpočítávání. Říkají, že uvnitř tohoto modelu, po odstranění téměř všech ostatních postupných problémů, se ztráta buněk z populací s malou běžnou obnovou stává důležitou mnohem dříve než samotné stálé základní riziko.

Náhrada buněk mění aritmetiku

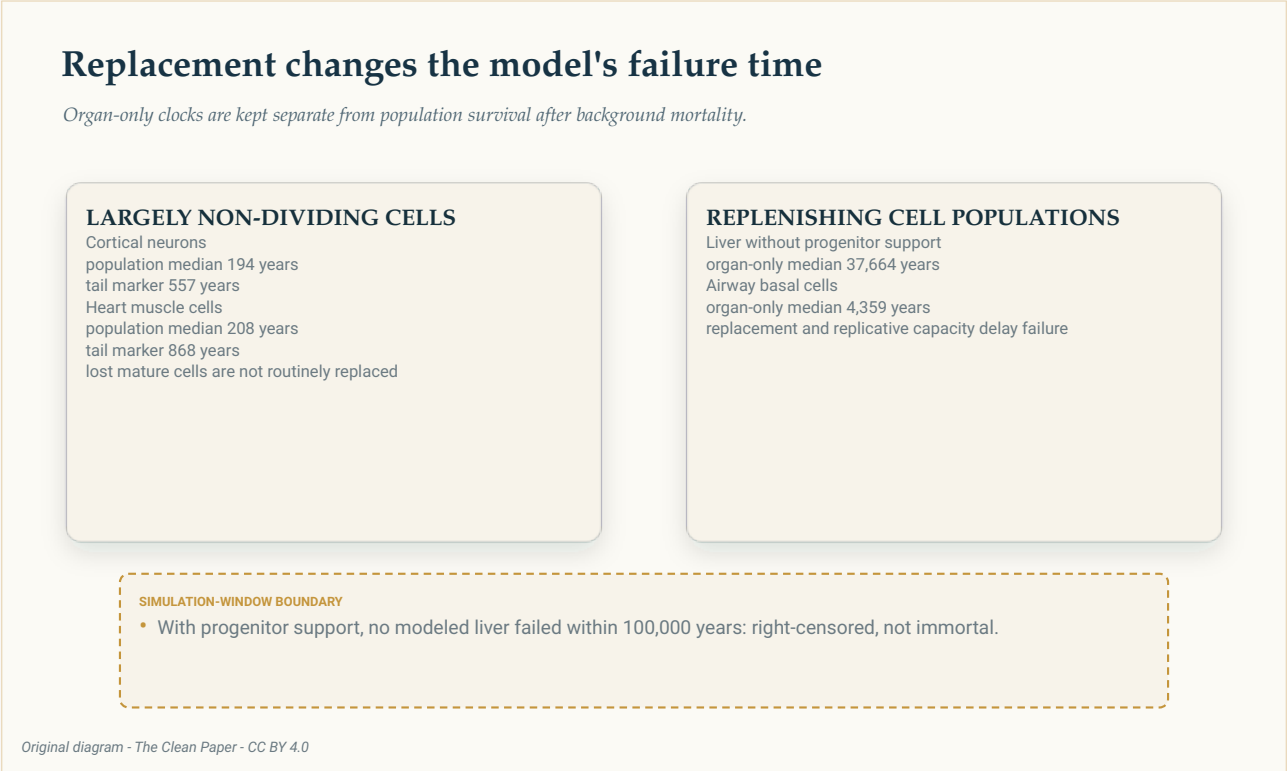
Dělící se tkáně se chovají jinak, protože ztracené buňky lze doplňovat.

U jaterních buněk bez podpory progenitorové populace byl modelovaný medián selhání orgánu **37 664 let**. Po přidání zmrazeného základního rizika však medián populace klesl zpět na **1 755 let**, tedy blízko nestárnoucího výchozího modelu. Mutačně vyvolané selhání jater přicházelo tak pozdě, že dříve převládla úmrtí na pozadí.

Když model játrům přidělil progenitorovou populaci schopnou buňky doplňovat, žádná simulovaná játra nedosáhla prahu selhání během **100 000letého okna**. Nejde o nesmrtelná játra. Výsledek je pravostranně cenzorovaný: pozorování skončilo dříve, než nastalo modelované selhání.

Bazální buňky dýchacích cest, které pomáhají obnovovat jejich výstelku, dosáhly modelovaného mediánu selhání orgánu **4 359 let** a ukazatele jednoho ze 100 000 pro samotný orgán při **7 617 letech**. Po přidání základní úmrtnosti činil medián přibližně 1 755 let a ukazatel v ocasu **7 132 let**.

Tyto tisíce let nejsou předpovědí pro plíce nebo játra. Skutečné tkáně zažívají zánět, fibrózu, cévní poškození, rakovinu, infekce a interakce s dalšími orgány, které tento očištěný model neobsahuje.



Převážně se nedělící buňky a doplňované tkáně reagují na modelovanou ztrátu buněk odlišně. Doby selhání samotných orgánů jsou odděleny od přežití populace po přidání základní úmrtnosti.

The Clean Paper CC BY 4.0

Čtyři modelované tkáně dávají 156 let pouze při nezávislosti

Autoři poté spojili neurony, kardiomyocyty, hepatocyty a bazální buňky dýchacích cest. Tělo bylo reprezentováno jako **systém spolehlivosti**: pokud selhala kterákoli nezbytná součást, selhal modelovaný organismus. Zmrazené riziko odpovídající věku 30 let zůstalo zachováno.

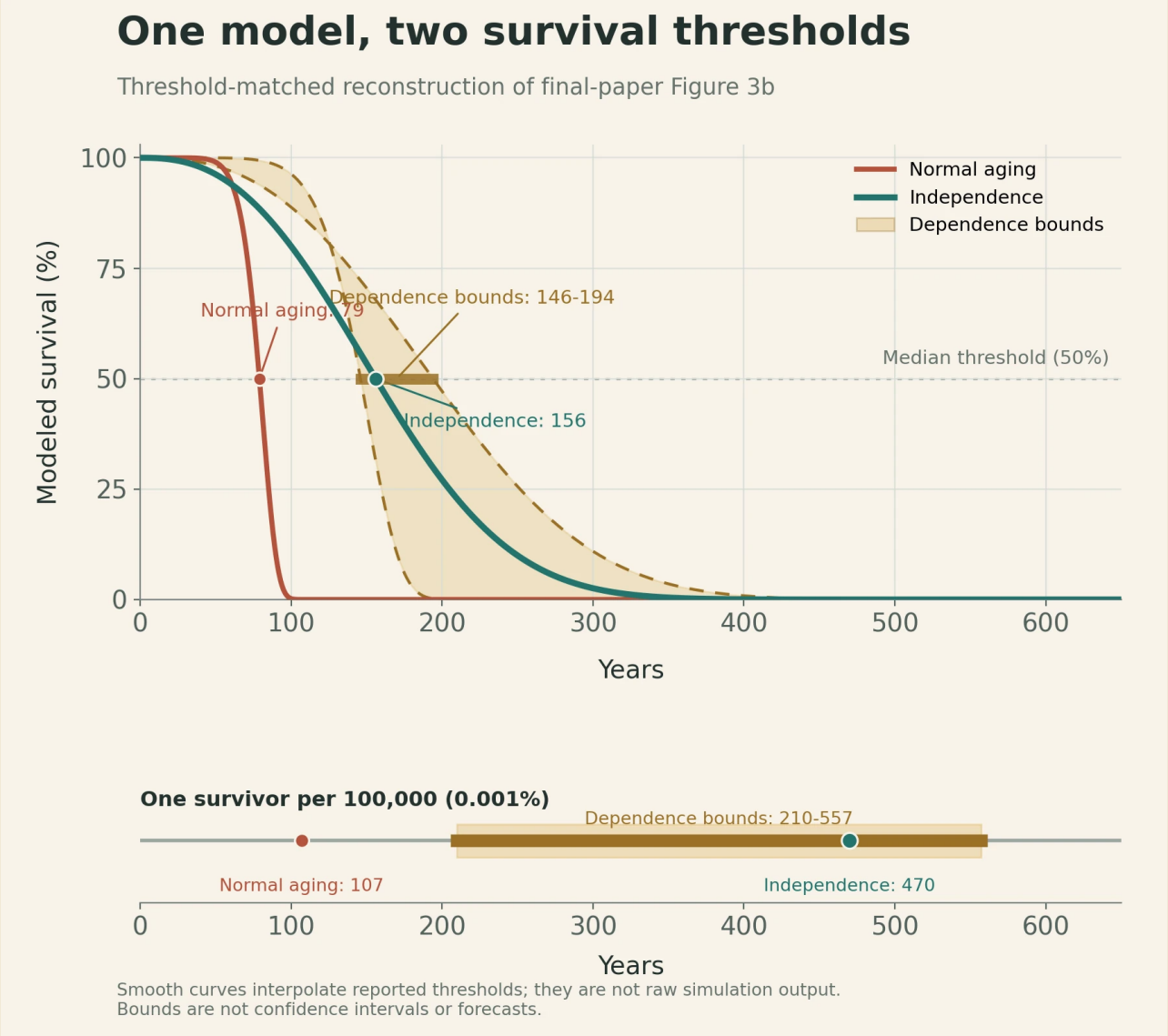
Při spojování čtyř tkáňových modelů zacházeli autoři s tělem jako se sériovým systémem: modelovaný organismus přežíval pouze tehdy, dokud fungovala každá požadovaná tkáňová složka. Při **vzájemné nezávislosti** by znalost času selhání jedné tkáně neměnila pravděpodobnost selhání jiné, takže čtyři pravděpodobnosti přežití bylo možné vynásobit. Za tohoto předpokladu činil modelovaný medián délky života **156 let**. Ukazatel jednoho ze 100 000 nastal při **470 letech**.

Nezávislost je matematicky pohodlná, orgány však nejsou nezávislé stroje. Sdílejí krevní zásobení, zánět, hormony, nervy a systémovou zátěž. Selhání jednoho může změnit podmínky v jiném.

Aby ukázali, co může způsobit neznámá závislost, vypočítali autoři **Fréchetovy meze**: nejširší matematicky přípustné meze kombinované křivky přežití, když známe křivku přežití každé složky, ale nevíme, jak jsou jejich selhání provázána. Výsledné rozpětí mediánu bylo **146 až 194 let**. Rozpětí ukazatele jednoho ze 100 000 bylo **210 až 557 let**.

Tato rozpětí nejsou intervaly spolehlivosti kolem předpovědi. Horní hodnota odpovídá dokonale

sladěným časům selhání. U více než dvou složek navíc dolní Fréchetova mez nemusí odpovídat žádnému dosažitelnému společnému rozdělení. Meze ukazují, jak široce se může výsledek měnit, když model zná jednotlivé části, ale nezná jejich vzájemnou závislost.



Tyrkysová křivka představuje výsledek čtyř tkání při nezávislosti. Jantarový obal spojuje rekonstrukce matematických mezí závislosti odpovídající uvedeným prahům, zatímco rezavá křivka ukazuje referenci běžného stárnutí v článku. Protože data finálních zdrojových křivek nejsou zveřejněna, hladké čáry interpolují uvedené průsečíky při 50 % a 0,001 %; nejde o nové spuštění simulace. Meze jsou matematická omezení, nikoli intervaly spolehlivosti nebo předpovědi.

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

Výsledek při nezávislosti je jeden referenční případ. Meze závislosti jsou nejširší matematické meze a 300 sad parametrů ukazuje další nejistotu v předpokládané pravděpodobnosti, že mutace buňku usmrtí.

The Clean Paper CC BY 4.0

Co je mez závislosti?

Představte si čtyři součásti, u nichž známe pravděpodobnost, že v daném čase stále fungují, ale nevíme, zda mají sklon selhávat společně. Fréchetovy meze dávají nejširší matematicky povolené rozpětí kombinovaného výsledku bez volby konkrétního vzorce závislosti. Vyjadřují, co matematika dovoluje při chybějící informaci o závislosti; nejsou to chybové úsečky z opakovaných pozorování lidí.

Pravděpodobnost smrtelné mutace je velkou nejistotou

Jeden vstup modelu je obzvláště obtížný: pravděpodobnost, že nová mutace bude pro buňku smrtelná.

Doplňkové materiály zopakovaly analýzu pro **300 sad parametrů**. Pro jednopísmenné mutace i krátké inzerce nebo delece měla předpokládaná pravděpodobnost, že jedna mutace buňku usmrtí, společnou dolní mez **1,94 x 10^-7**. Horní meze specifické pro jednotlivé buňky byly **2,25 x 10^-4** pro neurony, **1,08 x 10^-4** pro kardiomyocyty, **1,02 x 10^-4** pro hepatocyty, **1,60 x 10^-4** pro jaterní progenitorové buňky a **1,77 x 10^-4** pro bazální buňky dýchacích cest. Hodnoty byly nezávisle vzorkovány na logaritmické škále, takže se mohly lišit o řády, nikoli jen o malé procento.

Změna těchto nejistých vstupů posunula některé věky selhání tkání přibližně desetinásobně až stonásobně. Přesto každá testovaná sada parametrů zachovala stejné hrubé pořadí: nedělící se tkáně byly mutacemi omezeny dříve než tkáně schopné doplňování. Toto stabilní pořadí podporuje srovnání typů tkání, ale neříká, který přesný odhad délky života je správný.

Citlivostní analýza odpovídá na otázku: „Přežije závěr změny nejistých vstupů?“ Neodhaluje, která hodnota vstupu je pravdivá.

Model odstraňuje biologii, která by obvykle přišla dříve

Scénář zahrnuje pouze čtyři buněčné populace. Se smrtelnými mutacemi zachází jako s nezávislými událostmi na úrovni buněk a selhání orgánu reprezentuje zvolenými populačními prahy. Vynechává subletální dysfunkci, při níž buňka přežije, ale pracuje špatně. Vynechává expanzi poškozených klonů, které vytlačují zdravé buňky. Zjednodušuje interakce mezi orgány.

Stranou je odložena také rakovina. Model předpokládá, že maligní přeměny odstraňuje imunitní dohled, takže rakovina s věkem nepřibývá. Chybějí progresivní zánětlivé, endokrinní, cévní a nervové zpětné vazby.

Existuje i hlubší kontrafaktuální problém. Rychlosti mutací byly odhadnuty ze skutečných tkání uvnitř skutečných stárnoucích těl. Model však tyto rychlosti následně umisťuje do těla, z něhož byly odstraněny oxidační stres a další progresivní procesy stárnutí. Neexistuje populace, v níž by bylo možné tento spojený předpoklad přímo ověřit.

Přidání vynechaných způsobů selhání by mohlo navrženou horní mez pouze posunout dříve. Neusnadnilo by dosažení uvedených věků.

K čemu velká čísla ve skutečnosti slouží

Při čtení dopředu se zdá, že článek postupuje od 1 759 let dolů ke 156. Při čtení pozpátku se jeho účel vyjasní.

Výchozí hodnota 1 759 let je záměrně absurdní. Vytváří svět, v němž věk už nezvyšuje většinu rizik. Mutačně vyvolaná ztráta v modelovaném mozku a srdci pak tento svět stáhne zpět k rozpětí, které stále přesahuje pozorované lidské přežití, ale je hluboko pod umělým výchozím stavem.

Tento rozdíl podporuje úzkou myšlenku: hromadění somatických mutací by mohlo zůstat významným omezením, i kdyby zmizelo mnoho dalších postupných procesů stárnutí. Neprokazuje, že mutace jsou jedinou příčinou stárnutí. Neříká, že odstranění mutací přinese uvedené věky. Studie nemodeluje žádný zásah ani újmy a kompromisy spojené se změnou rychlosti mutací.

Hodnotou cvičení není příslib extrémně dlouhého života. Je to způsob, jak se zeptat, která selhání zůstávají po odstranění těch zjevných.

Stručné shrnutí

Studie použila demografický model a model spolehlivosti tkání, aby se zeptala, jak může ztráta buněk vyvolaná mutacemi omezit délku života v kontrafaktuálním světě, kde byly odstraněny téměř všechny ostatní progresivní procesy stárnutí. Základní úmrtnost byla navždy zmrazena na současné švýcarské úrovni věku 30 let. Spojeny byly pouze čtyři modelované buněčné populace a nebyla povolena transplantace ani zásah snižující mutace. Za předpokladu nezávislosti model vytvořil medián délky života 156 let a ukazatel přežití jednoho ze 100 000 při 470 letech. Když autoři připustili jakýkoli matematicky možný vztah mezi selháními tkání, meze rozšířily hodnoty na 146–194 a 210–557 let. Neurony a buňky srdečního svalu se staly dřívějšími úzkými hrdly než modelované jaterní a dýchací populace. Jde o podmíněné výstupy simulace, nikoli pozorované lidské limity, předpovědi léčby nebo důkaz, že lidé mohou těchto věků dosáhnout.

Kontrola bez příkras

Co článek ukazuje: V záměrně očištěném modelu se ztráta buněk vyvolaná mutacemi v převážně nedělících se populacích stává důležitým úzkým hrdlem mnohem dříve než zmrazené nízké riziko úmrtí na pozadí. Přesné výstupy závisejí na modelu orgánů, předpokladech závislosti a parametrech smrtelných mutací.

Co je užitečné, ale podmíněné: Integrovaný medián činí 156 let při vzájemné nezávislosti. Se stejnými křivkami jednotlivých složek, ale neznámou závislostí dávají matematické meze 146–194 let. Modelovaný ukazatel jednoho ze 100 000 je 470 let při nezávislosti a 210–557 let napříč mezemi.

Co článek neukazuje: Že lidé mohou žít 194 nebo 557 let; že tyto věky jsou tvrdé biologické limity; že somatické mutace jsou jedinou příčinou stárnutí; že jakákoli léčba může odstranit ostatní procesy stárnutí; ani že snížení mutací vytvoří modelovaný výsledek.

Hlavní omezení: Čtyři buněčné populace zastupují celé tělo; základní úmrtnost je navždy zmrazena na věku 30 let; rakovina a další progresivní mechanismy stárnutí jsou odstraněny předpokladem; interakce orgánů jsou zjednodušeny; rychlosti mutací pocházejí ze skutečných stárnoucích tkání; několik prahů selhání a smrtelných pravděpodobností je volbou modelu; a ústřední kontrafaktuální situaci nelze otestovat v odpovídající lidské populaci.

Jak velkou důvěru by měl mít běžný čtenář? Vysokou důvěru, že uvedená čísla vyplývají z popsaného modelu a zvolených parametrů. Střední důvěru v kvalitativní rozdíl mezi nedělícími se a doplňovanými tkáněmi v rámci těchto předpokladů. Velmi nízkou důvěru, že jakýkoli titulkový věk předpovídá dosažitelnou lidskou délku života.

Zdroje

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