The Clean Paper

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

En model fjernede næsten alle progressive aldringsprocesser. Somatiske mutationer afsluttede alligevel tankeeksperimentet

Modellen siger ikke, at mennesker kan leve til 194 år. Den fastfryser baggrundsdødeligheden ved 30-årsalderen, udelukker næsten enhver anden progressiv aldringsmekanisme og spørger, hvornår mutationsdrevet celletab i fire modellerede væv ville medføre svigt. De store tal er betingede resultater, ikke opnåelige aldre eller behandlingsprognoser.

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

En model fjernede næsten alle progressive aldringsprocesser. Somatiske mutationer afsluttede alligevel tankeeksperimentet

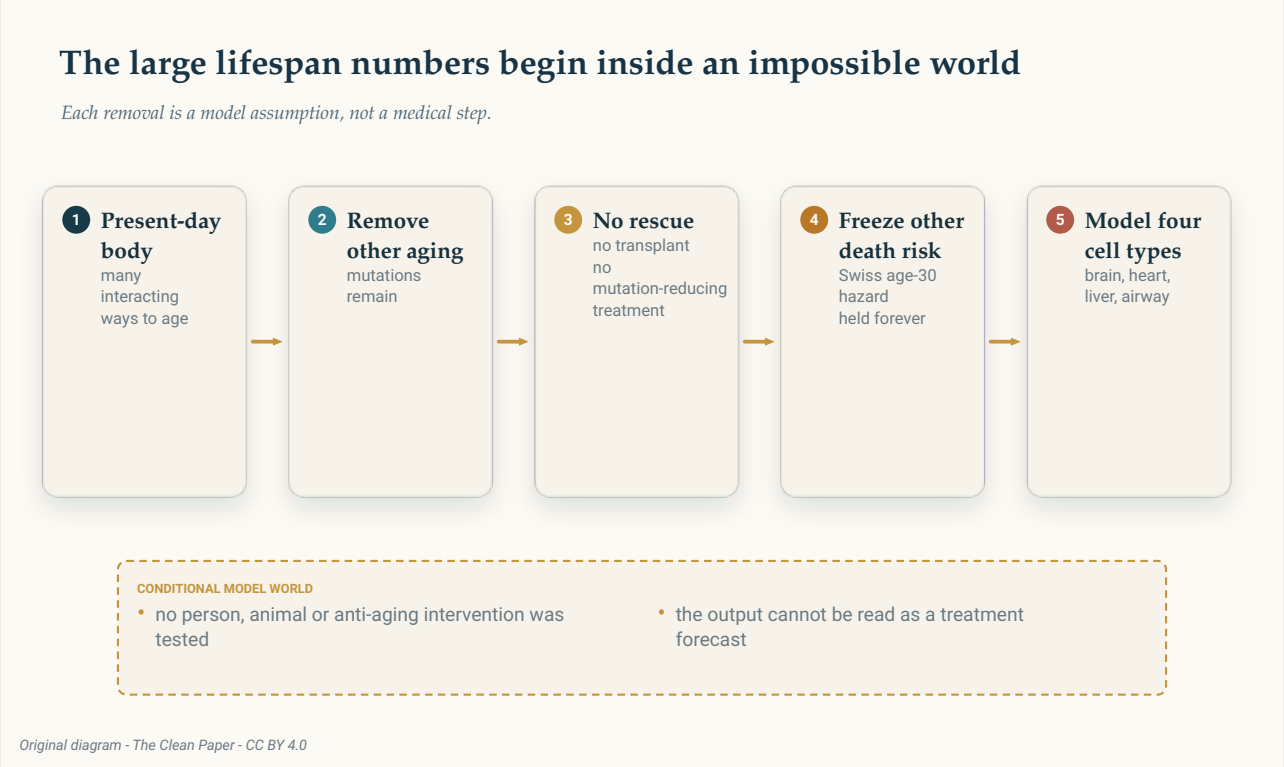
Forestil dig en menneskekrop, hvor næsten alle kendte aldringsprocesser er slået fra. Blodkarrene forværres ikke gradvist. Proteiner mister ikke løbende kvalitet. Inflammation, kræft og andre aldersrelaterede former for svigt stiger ikke med alderen. Ingen organer transplanteres, og ingen behandling bremser ophobningen af DNA-ændringer inde i cellerne.

Hvad ville svigte først derefter?

Et nyt computermodelleringsstudie kombinerer matematiske overlevelseskurver for befolkninger med datasimuleringer af mutationsdrevet celletab i fire væv. Det giver ét betinget svar: Det gradvise tab af celler efter skadelige **somatiske mutationer** kan til sidst blive en flaskehals, især i hjernen og hjertet. En somatisk mutation er en DNA-ændring, som én kropscelle får i løbet af livet. Den nedarves ikke gennem æg- eller sædceller, og de fleste af disse ændringer hverken dræber cellen eller forårsager sygdom.

Studiets mest opsigtsvækkende resultat er en modelleret medianlevetid på mellem **146 og 194 år**, afhængigt af hvordan svigt i fire væv får lov til at hænge sammen. Men det er ikke et skøn over, hvor længe mennesker kan leve i dag. Det er ikke et forventet resultat af en behandling. Ingen mennesker, dyr eller anti-aldringsbehandlinger blev testet.

Tallet kommer fra en bevidst urealistisk modelverden. Pointen er netop at forstå, hvad der sker i den.



Modellen fjerner næsten alle progressive aldringsprocesser, før den spørger, hvad mutationsdrevet celletab ville gøre. Dette er en betinget modelverden, ikke en behandlingsplan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Først bygges en befolkning, der næsten ikke ældes

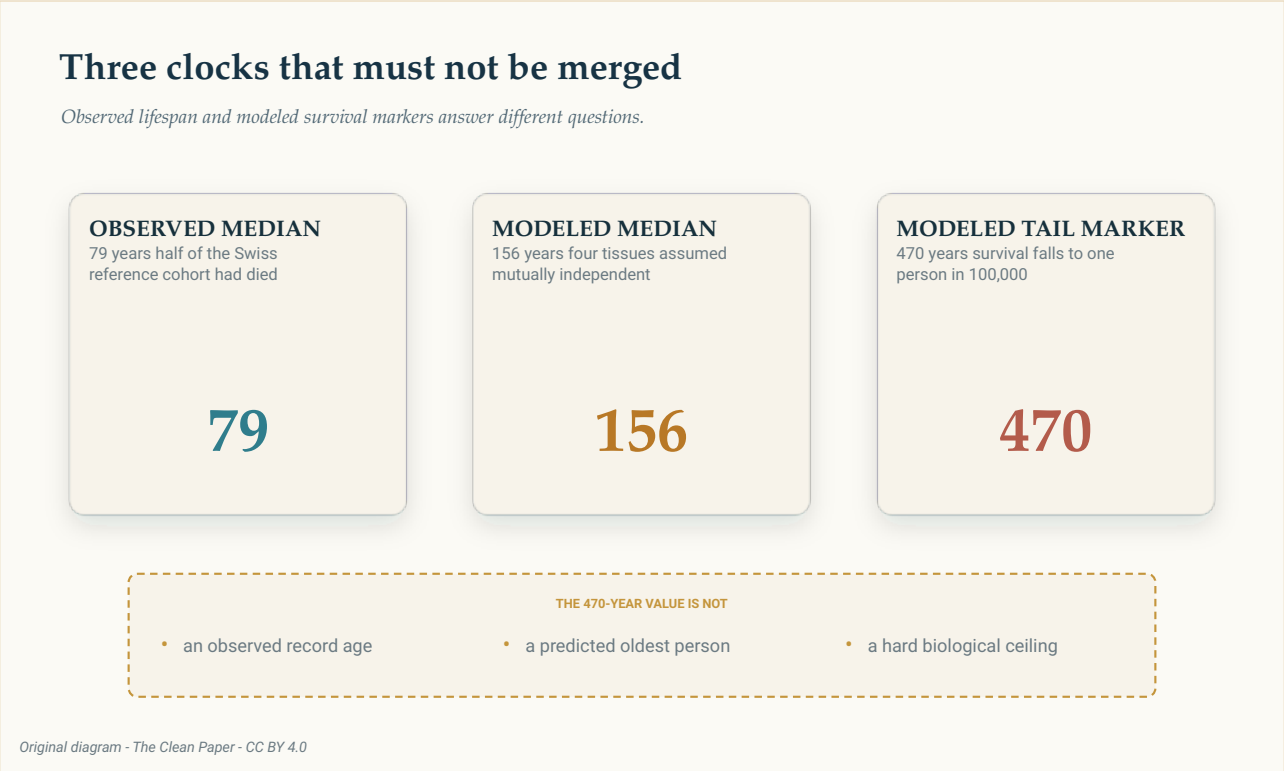
Forfatterne begyndte med dødelighedsdata fra Schweiz. De fastfrøs den årlige dødsrisiko på det niveau, der blev målt omkring 30-årsalderen, og holdt derefter denne lave risiko konstant for altid. I virkeligheden stiger dødeligheden kraftigt med alderen. I denne grundmodel gør den ikke.

Selv denne forenklede befolkning mister stadig mennesker til **baggrundsdødelighed**: alle dødsårsager uden for den mutationsproces, der modelleres. Men fordi risikoen aldrig stiger, strækkes regnestykket ud over ekstraordinære tidsrum. Den modellerede median for resterende levetid er **1.759 år**. Det punkt, hvor kun én ud af 100.000 personer i startbefolkningen stadig er i live, nås ved **29.221 år**.

Ingen af tallene er biologiske påstande. De viser, hvad der sker, når en lav årlig risiko fra tidlig voksenalder ekstrapoleres uden ende.

Artiklen bruger flere ure, som ikke må blandes sammen:

- Den **observerede median** i den schweiziske referencebefolkning var 79 år.
- Den observerede rekord for menneskelig levetid, som artiklen brugte, var 122 år.
- En **modelleret median** er det tidspunkt, hvor halvdelen af en simuleret befolkning er død.
- Artiklens modellerede **maksimum** er ikke det ældst mulige menneske. Det er det tidspunkt, hvor overlevelsen falder til 0,001 procent, altså én overlevende for hver 100.000 personer, der begyndte.



Observeret levetid, en modelleret median og et modelleret overlevelsespunkt på én ud af 100.000 besvarer forskellige spørgsmål. 470-årsmærket er ikke en forventet rekordalder eller en hård biologisk grænse.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Hvorfor kalde én overlevende ud af 100.000 et »maksimum«?**
>
> En simulering med en glat overlevelseskurve når måske aldrig præcis nul. Forfatterne valgte derfor en meget lille overlevende andel, 0,001 procent, som et operationelt slutpunkt. Det gør det muligt at sammenligne forskellige modelkørsler på samme måde. Det betyder ikke, at biologien har en mur ved denne alder, og det identificerer ikke det ældst mulige individ.

Celler, der ikke let kan erstattes, bliver den tidlige flaskehals

Derefter tilføjer modellen mutationsdrevet celletab. En mutation regnes kun som dødelig, når den beskadiger nok essentielt genetisk materiale til, at cellen ikke længere fungerer. Sandsynligheden for dette er usikker og modelleres i stedet for at være målt for hver celle.

Forfatterne vurderede først to populationer af **postmitotiske celler**: modne celler, som ikke rutinemæssigt erstattes ved deling. Eksemplerne var kortikale neuroner og kardiomyocytter, muskelcellerne, der får hjertet til at trække sig sammen.

Da tab af neuroner blev lagt til den fastfrosne baggrundsrisiko, nåede den modellerede befolkning en median på **194 år** og én-ud-af-100.000-mærket ved **557 år**. Med tab af kardiomyocytter var værdierne **208 år** og **868 år**. Medianen for tiden til organsvigt for organet alene, før baggrundsdødelighed blev

lagt til, var omtrent 198 og 212 år.

Disse resultater viser ikke, at en virkelig hjerne eller et virkeligt hjerte har et nedtællingsur. De siger, at når næsten alle andre progressive problemer er fjernet inde i denne model, bliver tab af celler fra populationer med ringe rutinemæssig fornyelse vigtigt langt tidligere, end den konstante baggrundsrisiko ville blive alene.

Erstatning ændrer regnestykket

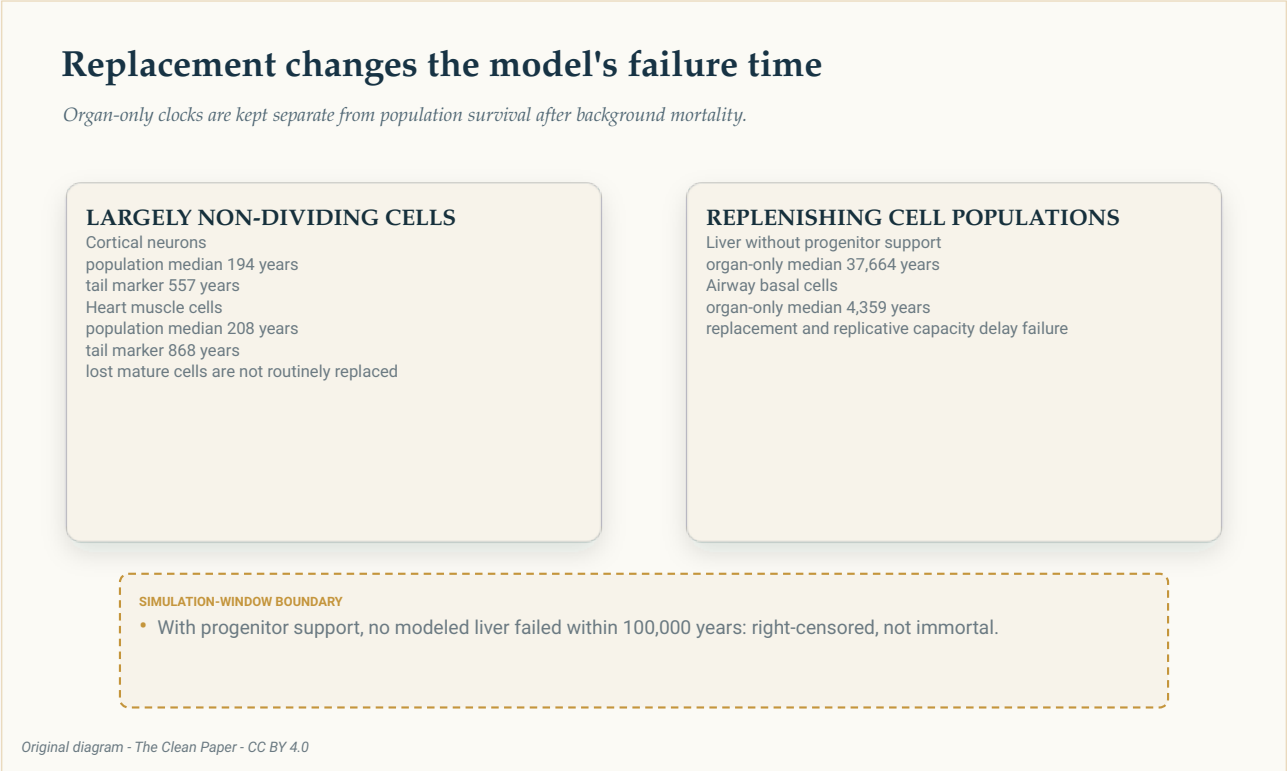
Delende væv opfører sig anderledes, fordi mistede celler kan erstattes.

For leverceller uden støtte fra en progenitorpopulation var den modellerede median for organsvigt **37.664 år**. Da den fastfrosne baggrundsrisiko blev lagt til, faldt befolkningsmedianen alligevel tilbage til **1.755 år**, tæt på grundmodellen uden aldring. Det mutationsdrevne leversvigt kom så sent, at baggrundsdødsfald dominerede først.

Da modellen gav leveren en progenitorpopulation, der kunne genopfylde celler, nåede ingen simuleret lever svigttærsklen inden for vinduet på **100.000 år**. Det er ikke en udødelig lever. Det er et højrecensureret resultat: observationen sluttede, før et modelleret svigt opstod.

Respiratoriske basalceller, som bidrager til at forny slimhinden i luftvejene, nåede en modelleret median for organsvigt på **4.359 år** og et organisoleret én-ud-af-100.000-mærke på **7.617 år**. Efter at baggrundsdødelighed blev lagt til, var medianen omtrent 1.755 år og halemærket **7.132 år**.

Disse tusinder af år er ikke forudsigelser om lunger eller lever. Virkelige væv udsættes for inflammation, fibrose, karskade, kræft, infektion og samspil med andre organer, som denne nedbarberede model ikke omfatter.



Celler, der kun i ringe grad deler sig, og væv, der fornyes, reagerer forskelligt på modelleret celletab. Tider til svigt i enkeltorganer holdes adskilt fra befolkningsoverlevelse, efter at baggrundsdødelighed er lagt til.

The Clean Paper CC BY 4.0

Fire modellerede væv giver kun 156 år under uafhængighed

Forfatterne kombinerede derefter neuroner, kardiomyocytter, hepatocytter og respiratoriske basalceller. Kroppen blev fremstillet som et **pålidelighedssystem**: Hvis en nødvendig komponent svigtede, svigtede den modellerede organisme. Den fastfrosne baggrundsrisiko fra 30-årsalderen blev bevaret.

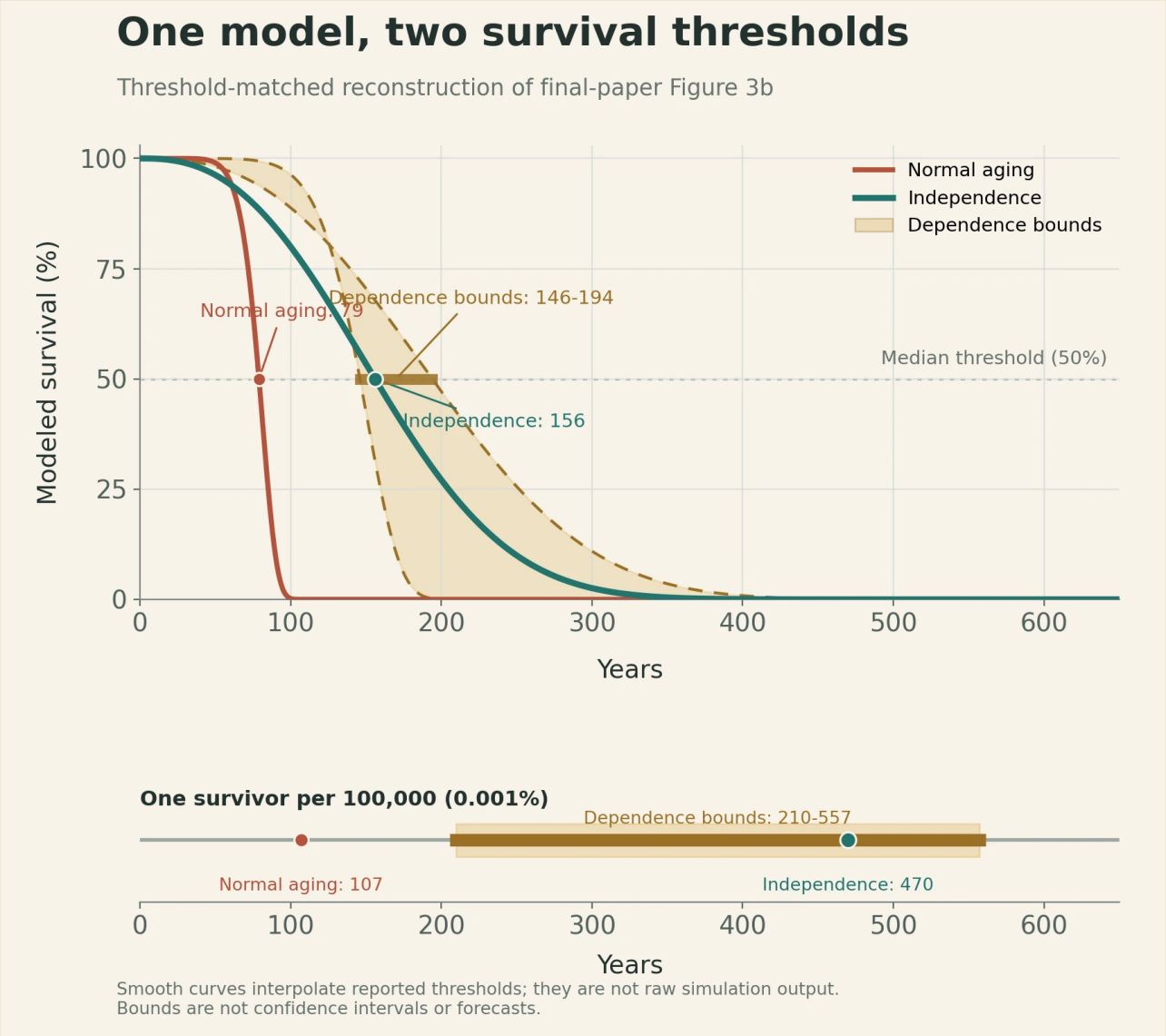
For at kombinere de fire vævsmodeller behandlede forfatterne kroppen som et seriesystem: Den modellerede organisme overlevede kun, så længe alle nødvendige vævskomponenter fortsatte med at fungere. Under **gensidig uafhængighed** ville viden om, hvornår ét væv svigtede, ikke ændre sandsynligheden for svigt i et andet, så de fire overlevelsessandsynligheder kunne multipliceres. Med denne antagelse var den modellerede medianlevetid **156 år**. Én-ud-af-100.000-mærket var **470 år**.

Uafhængighed er matematisk bekvemt, men organer er ikke uafhængige maskiner. De deler blodforsyning, inflammationssignaler, hormoner, nerver og systemisk stress. Svigt i ét organ kan ændre betingelserne i et andet.

For at vise, hvad ukendt afhængighed kan gøre, beregnede forfatterne **Fréchet-grænser**: matematiske ydergrænser for en kombineret overlevelseskurve, når overlevelseskurven for hver komponent

er kendt, men afhængigheden mellem dem ikke er det. Medianintervallet blev **146 til 194 år**. Intervallet for én ud af 100.000 blev **210 til 557 år**.

Disse intervaller er ikke konfidensintervaller omkring en prognose. Den øvre værdi svarer til perfekt samordnede svigttidspunkter. Med mere end to komponenter behøver den nedre Fréchet-grænse slet ikke at svare til noget opnåeligt fælles mønster. Grænserne viser, hvor meget svaret kan flytte sig, når modellen kender delene, men ikke hvordan deres svigt hænger sammen.



Den blågrønne kurve er resultatet for fire væv under uafhængighed. Den ravfarvede zone forbinder tærskeltilpassede rekonstruktioner af de matematiske afhængighedsgrænser, mens den rustfarvede kurve viser artiklens reference for normal aldring. Da de endelige kildedata til kurverne ikke er offentliggjort, interpolerer de glatte linjer de rapporterede krydsninger ved 50 procent og 0,001 procent; de er ikke en ny kørsel af simuleringen. Grænserne er matematiske ydergrænser, ikke konfidensintervaller eller prognoser.

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

Resultatet under uafhængighed er ét referencetilfælde. Afhængighedsgrænserne er matematiske ydergrænser, og 300 parametersæt viser yderligere usikkerhed i, hvor ofte en mutation antages at dræbe en celle.

The Clean Paper CC BY 4.0

Hvad er en afhængighedsgrænse?

Antag, at fire komponenter hver har en kendt sandsynlighed for stadig at fungere på et givet tidspunkt, men at vi ikke ved, om de har tendens til at svigte sammen. Fréchet-grænser giver det bredest matematisk tilladte interval for det samlede resultat uden at vælge et bestemt afhængighedsmønster. De sætter matematiske grænser for, hvad den manglende information tillader; de er ikke fejlmarginer fra gentagne observationer af mennesker.

Sandsynligheden for en dødelig mutation er en stor usikkerhed

Én modelparameter er særlig vanskelig: sandsynligheden for, at en ny mutation bliver dødelig for en celle.

Tillægget kørte analysen igen med **300 parametersæt**. For både enkeltbaseændringer og korte insertioner eller deletioner havde den antagne sandsynlighed for, at én mutation dræber en celle, en fælles nedre grænse på **1,94 × 10^-7**. De cellespecifikke øvre grænser var **2,25 × 10^-4** for neuroner, **1,08 × 10^-4** for kardiomyocytter, **1,02 × 10^-4** for hepatocytter, **1,60 × 10^-4** for leverprogenitorceller og **1,77 × 10^-4** for basalceller i luftvejene. Værdierne blev trukket uafhængigt på en logarit-

misk skala, så de kunne variere med størrelsesordener i stedet for nogle få procent.

Ændring af disse usikre parametre flyttede enkelte aldre for vævssvigt med faktorer på omtrent 10 til 100. Alligevel bevarede alle de afprøvede parametersæt den samme brede rækkefølge: Ikke-delende væv blev mutationsbegrænset tidligere end væv, der fornyes. Denne stabile rækkefølge støtter sammenligningen mellem vævstyper, men fortæller ikke, hvilket præcist levetidsskøn der er rigtigt.

En følsomhedsanalyse besvarer spørgsmålet: »Holder konklusionen, når usikre parametre flyttes?« Den afslører ikke, hvilken parameterværdi der er sand.

Modellen fjerner biologi, som normalt ville komme først

Scenariet omfatter kun fire cellepopulationer. Det behandler dødelige mutationer som uafhængige hændelser på celleniveau og repræsenterer organsvigt med valgte populationstærskler. Det udelader subletalt funktionstab, hvor en celle overlever, men fungerer dårligt. Det udelader udvidelse af beskadigede kloner, der udkonkurrerer raske celler. Det forenkler samspillet mellem organer.

Kræft er også sat til side. Modellen antager, at maligne celleforandringer fjernes af immunovervågningen, så kræft ikke stiger med alderen. Progressive inflammatoriske, endokrine, vaskulære og neurale tilbagekoblinger er fraværende.

Der findes også et dybere kontrafaktisk problem. Mutationsraterne blev anslået fra virkelige væv i virkelige aldrende kroppe. Derefter placerer modellen disse rater i en krop, hvor oxidativt stress og andre progressive aldringsprocesser er fjernet. Der findes ingen befolkning, hvor denne kombinerede antagelse kan valideres direkte.

At tilføje udeladte måder at svigte på kan kun få en foreslået øvre grænse til at komme tidligere. Det vil ikke gøre de rapporterede aldre lettere at nå.

Hvad de store tal egentlig skal bruges til

Læst forfra ser artiklen ud til at bevæge sig fra 1.759 år ned til 156. Læst bagfra bliver formålet tydeligere.

Grundmodellen på 1.759 år er bevidst absurd. Den etablerer en verden, hvor alder ikke længere øger de fleste risici. Mutationsdrevet tab i den modellerede hjerne og det modellerede hjerte trækker derefter denne verden tilbage mod et område, der stadig ligger over observeret menneskelig levetid, men langt under den kunstige grundmodel.

Dette gab støtter en snæver idé: Ophobning af somatiske mutationer kan stadig være en meningsfuld begrænsning, selv hvis mange andre progressive aldringsprocesser forsvandt. Det fastslår ikke, at mutationer er den eneste årsag til aldring. Det siger ikke, at eliminering af mutationer ville give de rapporterede aldre. Studiet modellerer hverken en intervention eller skaderne og afvejningerne ved

at ændre mutationsrater.

Værdien af øvelsen er ikke et løfte om ekstremt langt liv. Den er en måde at spørge, hvilke svigtformer der er tilbage, når de åbenlyse er fjernet.

Kort fortalt

Dette studie brugte en demografisk model og en pålidelighedsmodel for væv til at spørge, hvordan mutationsdrevet celletab kan begrænse levetiden i en kontrafaktisk verden, hvor næsten alle andre progressive aldringsprocesser er fjernet. Baggrundsdødeligheden blev for altid fastfrosset på det moderne schweiziske niveau ved 30-årsalderen. Kun fire modellerede cellepopulationer blev kombineret, og ingen transplantation eller mutationsreducerende intervention var tilladt. Under en antagelse om uafhængighed gav modellen en medianlevetid på 156 år og et overlevelsesmærke på én ud af 100.000 ved 470 år. Da forfatterne tillod enhver matematisk mulig sammenhæng mellem vævssvigt, udvidede ydergrænserne disse værdier til 146–194 og 210–557 år. Neuroner og hjertemuskelceller blev tidligere flaskehalse end de modellerede lever- og luftvejspopulationer. Det er betingede simuleringsresultater, ikke observerede menneskelige grænser, behandlingsprognoser eller bevis for, at mennesker kan leve til disse aldre.

Nøgtern vurdering

Hvad artiklen viser: I en bevidst nedbarberet model bliver mutationsdrevet tab i celler, der kun i ringe grad deler sig, en vigtig flaskehals langt tidligere end en fastfrosset, lav baggrundsrisiko for død. De præcise resultater afhænger af organmodellen, antagelserne om afhængighed og parametrene for dødelige mutationer.

Hvad der er nyttigt, men betinget: Den integrerede median er 156 år under gensidig uafhængighed. Med de samme komponentkurver, men ukendt afhængighed, giver matematiske ydergrænser 146–194 år. Modellens én-ud-af-100.000-mærke er 470 år under uafhængighed og 210–557 på tværs af grænserne.

Hvad den ikke viser: At mennesker kan leve til 194 eller 557 år; at disse aldre er hårde biologiske grænser; at somatiske mutationer er den eneste årsag til aldring; at nogen behandling kan fjerne de andre aldringsprocesser; eller at reduktion af mutationer ville give modelresultatet.

Vigtigste begrænsninger: Fire cellepopulationer repræsenterer en hel krop; baggrundsdødeligheden fastfryses ved 30-årsalderen for altid; kræft og andre progressive aldringsmekanismer fjernes ved antagelse; organsamspil forenkles; mutationsraterne stammer fra virkelige aldrende væv; flere svigttærskler og dødelighedssandsynligheder er modelvalg; og den centrale kontrafaktiske situation kan ikke testes i en tilsvarende menneskelig befolkning.

Hvor stor tillid bør en almindelig læser have? Høj tillid til, at de rapporterede tal følger af den angivne model og dens parametre. Moderat tillid til den kvalitative kontrast mellem ikke-delende

og fornyende væv inden for disse antagelser. Meget lav tillid til, at nogen overskriftsalder forudsiger en opnåelig menneskelig levetid.

Kilder

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