The Clean Paper

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

Malli poisti lähes kaikki etenevät ikääntymisprosessit. Somaattiset mutaatiot päättivät silti ajatuskokeen

Malli ei sano, että ihmiset voisivat elää 194-vuotiaiksi. Se jäädyttää taustakuolleisuuden 30 vuoden ikään, sulkee pois lähes kaikki muut etenevät ikääntymismekanismit ja kysyy, milloin mutaatioiden aiheuttama solukato neljässä mallinnetussa kudoksessa aiheuttaisi vaurion. Suuret luvut ovat ehdollisia mallin tuloksia, eivät saavutettavia ikiä tai hoitoennusteita.

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

Malli poisti lähes kaikki etenevät ikääntymisprosessit. Somaattiset mutaatiot päättivät silti ajatuskokeen

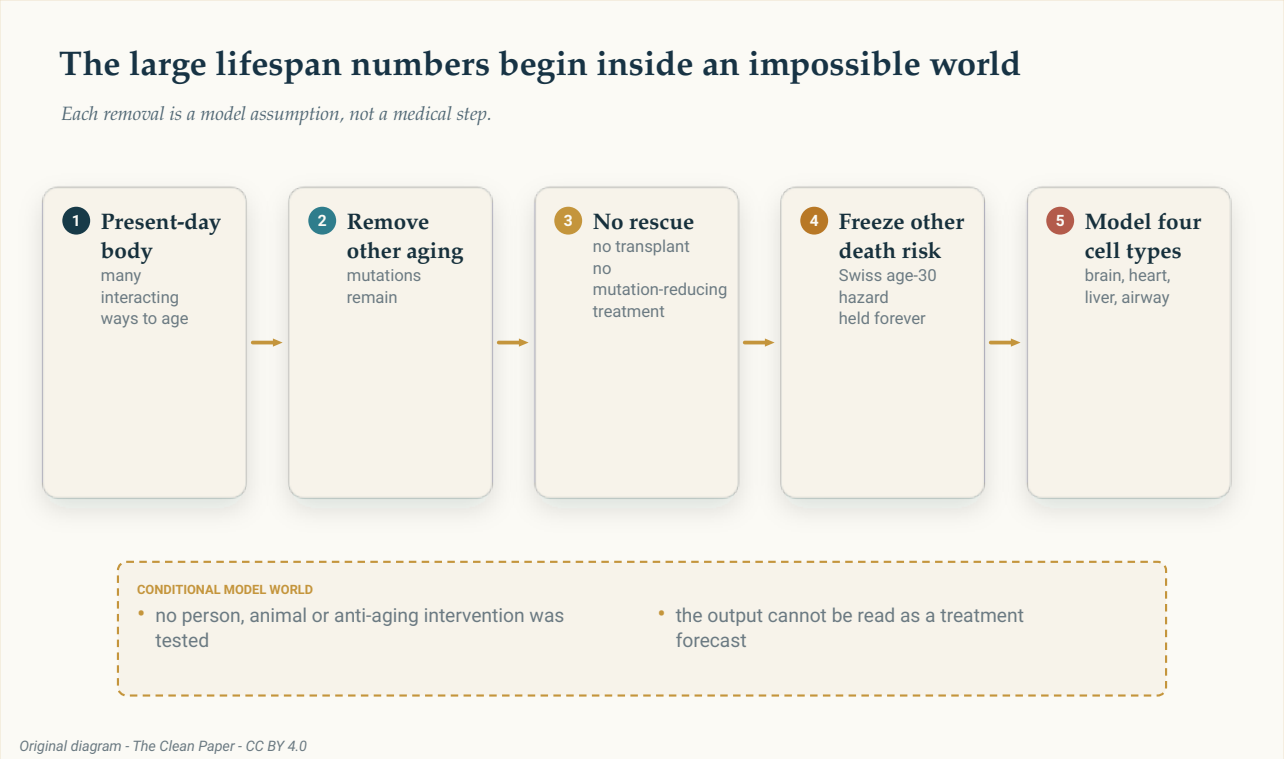
Kuvittele ihmiskeho, jossa lähes jokainen tuttu ikääntymisprosessi on kytketty pois. Verisuonet eivät rappeudu asteittain. Proteiinien laatu ei jatkuvasti heikkene. Tulehdus, syöpä ja muut ikään liittyvät häiriöt eivät lisäänny iän mukana. Yhtään elintä ei siirretä, eikä mikään hoito hidasta DNA-muutosten kertymistä soluihin.

Mikä pettäisi seuraavaksi?

Uusi laskennallinen mallinnustutkimus yhdistää matemaattiset väestön eloonjäämiskäyrät tietokonesimulaatioihin mutaatioiden aiheuttamasta solukadosta neljässä kudoksessa. Se antaa yhden ehdollisen vastauksen: haitallisten **somaattisten mutaatioiden** jälkeen tapahtuva vähittäinen solujen menetys voisi lopulta muodostua pullonkaulaksi, erityisesti aivoissa ja sydämessä. Somaattinen mutaatio on DNA-muutos, jonka yksi kehon solu saa elämän aikana. Se ei periydy munasolun tai siittiön kautta, ja useimmat tällaiset muutokset eivät tapa solua eivätkä aiheuta sairautta.

Tutkimuksen helpoimmin siteerattava tulos on mallinnettu mediaanielinikä **146–194 vuotta**, riippuen siitä, miten neljän kudoksen häiriöiden sallitaan riippua toisistaan. Tämä ei kuitenkaan ole arvio siitä, kuinka kauan ihmiset voivat nykyään elää. Se ei ole hoidon ennustettu tulos. Yhtään ihmistä, eläintä tai ikääntymistä hidastavaa interventiota ei testattu.

Luku kuuluu tarkoituksella mahdottomaan maailmaan. Juuri tämän maailman ymmärtäminen on tulos.



Malli poistaa lähes kaikki etenevät ikääntymisprosessit ennen kuin kysyy, mitä mutaatioiden aiheuttama

solukato tekisi. Tämä on ehdollinen mallimaailma, ei hoitosuunnitelma.

The Clean Paper CC BY 4.0

Ensin rakennetaan väestö, joka tuskin vanhenee

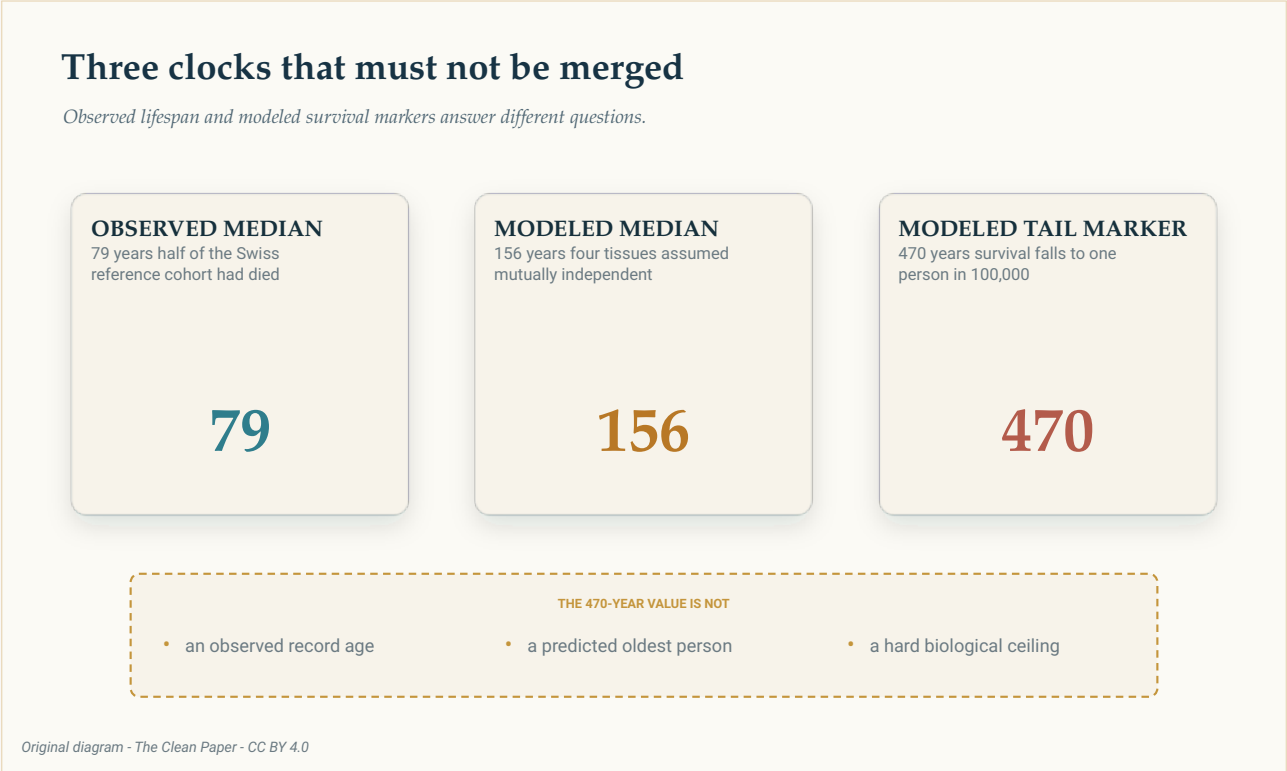
Kirjoittajat aloittivat Sveitsin kuolleisuustiedoista. He jäädyttivät vuosittaisen kuolemanriskin noin 30-vuotiaiden mitatulle tasolle ja pitivät tämän matalan riskin ikuisesti vakiona. Todellisessa elämässä kuolleisuus kasvaa jyrkästi iän mukana. Tässä lähtötilanteessa ei.

Jopa tämä yksinkertaistettu väestö menettää ihmisiä **taustakuolleisuudelle**: kaikille muille kuolinsyille kuin mallinnetulle mutaatioprosessille. Koska riski ei kuitenkaan koskaan kasva, aritmetiikka venyy poikkeuksellisen pitkälle. Mallinnettu jäljellä olevan eliniän mediaani on **1 759 vuotta**. Kohta, jossa alkupopulaation jokaista 100 000 ihmistä kohti on jäljellä vain yksi, saapuu **29 221 vuoden** kohdalla.

Kumpikaan luku ei ole biologinen väite. Ne näyttävät, mitä tapahtuu, kun matalaa varhaisaikuisuuden vuotuista riskiä jatketaan loputtomiin.

Artikkeli käyttää useita kelloja, joita ei pidä sekoittaa:

- Sen sveitsiläisessä vertailuväestössä **havaittu mediaani** oli 79 vuotta.
- Artikkelin käyttämä havaittu ihmisen pitkäikäisyysennätys oli 122 vuotta.
- **Mallinnettu mediaani** on aika, jolloin puolet simuloidusta väestöstä on kuollut.
- Artikkelin mallinnettu **maksimi** ei ole vanhin mahdollinen ihminen. Se on aika, jolloin eloonjäämisosuus putoaa 0,001 prosenttiin eli yhteen selviytyjään jokaista 100 000 lähtöhenkilöä kohti.



Havaittu elinikä, mallinnettu mediaani ja mallin 1/100 000:n eloonjäämisraja vastaavat eri kysymyksiin. 470 vuoden raja ei ole ennustettu ennätysikä eikä kova biologinen katto.

The Clean Paper CC BY 4.0

Miksi yhtä selviytyjää 100 000:sta kutsutaan ”maksimiksi”?

Sileällä eloonjäämiskäyrällä tehty simulaatio ei välttämättä koskaan saavuta täsmälleen nollaa. Kirjoittajat valitsivat siksi hyvin pienen elossa olevan osuuden, 0,001 %, operationaaliseksi päätepisteeksi. Näin eri malliajot voidaan verrata johdonmukaisesti. Se ei tarkoita, että biologiassa olisi seinä juuri tuossa iässä, eikä se määritä vanhinta mahdollista yksilöä.

Solut, jotka eivät helposti uusiudu, muodostavat varhaisen pullonkaulan

Seuraava malli lisää mutaatioiden aiheuttaman solukadon. Mutaatio lasketaan tappavaksi vain, jos se vaurioittaa riittävästi olennaista geneettistä materiaalia tehdäkseen solusta toimintakyvyttömän. Tämän tapahtuman todennäköisyys on epävarma, joten sitä mallinnetaan eikä mitata jokaiselle solulle.

Kirjoittajat tarkastelivat ensin kahta **postmitoottisten solujen** populaatiota: kypsiä soluja, joita ei normaalisti korvata jakautumalla. Esimerkkeinä olivat aivokuoren neuronit ja sydänlihassolut eli kardiomyosyytit.

Kun neuronikato lisättiin jäädytettyyn taustariskiin, malliväestön mediaani oli **194 vuotta** ja 1/100 000:n eloonjäämisraja **557 vuotta**. Kardiomyosyyttikadon vastaavat arvot olivat **208 vuotta** ja **868 vuotta**. Elinkohtaiset mediaanipettämisajat ennen taustakuolleisuuden lisäämistä olivat noin 198 ja 212 vuotta.

Nämä tulokset eivät osoita, että oikeissa aivoissa tai sydämessä olisi laskuri. Ne sanovat, että tämän mallin sisällä — kun lähes kaikki muut etenevät ongelmat on poistettu — solujen menettäminen populaatioista, joissa normaali uusiutuminen on vähäistä, alkaa vaikuttaa paljon aikaisemmin kuin vakioitu taustariski yksin.

Uusiutuminen muuttaa laskelman

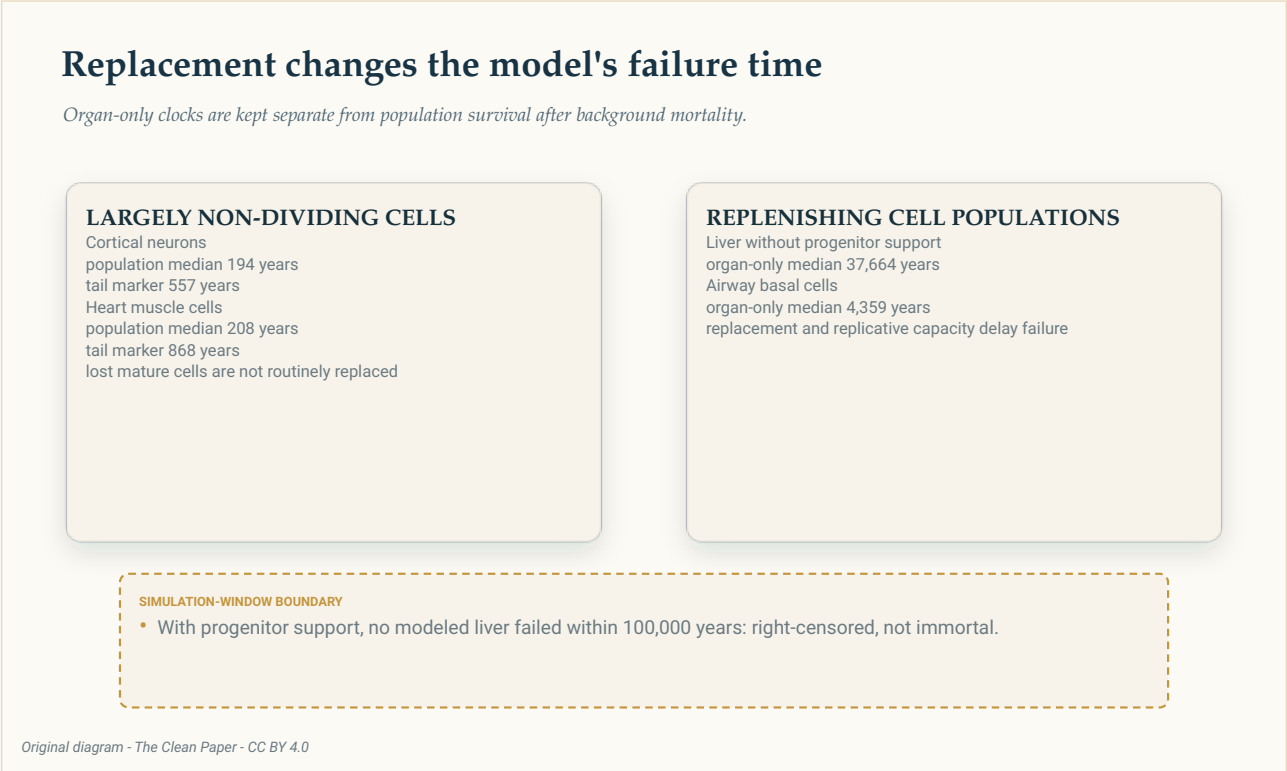
Jakautuvat kudokset käyttäytyvät eri tavoin, koska menetettyjä soluja voidaan korvata.

Maksasoluilla ilman progenitoripopulaation tukea mallinnettu elinvaurion mediaaniaika oli **37 664 vuotta**. Kun jäädytetty taustariski lisättiin, väestömediaani putosi kuitenkin takaisin **1 755 vuoteen**, lähelle ei-ikääntyvää lähtötilannetta. Mutaatiovetoinen maksavaurio tuli niin myöhään, että taustakuolemat hallitsivat ensin.

Kun malli antoi maksalle soluja täydentävän progenitoripopulaation, yksikään simuloitu maksa ei saavuttanut vauriokynnystä **100 000 vuoden aikaikkunassa**. Se ei ole kuolematon maksa. Kyse on oikealta sensuroidusta tuloksesta: havainto päättyi ennen mallinnettua vauriota.

Hengitysteiden tyvisolut, jotka auttavat uusiuttamaan hengitysteiden pintaa, saavuttivat mallinnetun elinvaurion mediaanin **4 359 vuodessa** ja elinkohtaisen 1/100 000:n eloonjäämisrajan **7 617 vuodessa**. Taustakuolleisuuden lisäämisen jälkeen mediaani oli noin 1 755 vuotta ja vastaava häntäjakauman raja **7 132 vuotta**.

Nämä tuhansien vuosien luvut eivät ole ennusteita keuhkoille tai maksalle. Oikeat kudokset kokevat tulehdusta, fibroosia, verisuonivaurioita, syöpää, infektioita ja vuorovaikutuksia muiden elinten kanssa, joita pelkistetty malli ei sisällä.



Vähän jakautuvat solut ja uusiutuvat kudokset reagoivat mallinnettuun solukatoon eri tavoin. Elinkohtaiset vaurioajat pidetään erillään väestön eloonjäämisestä taustakuolleisuuden lisäämisen jälkeen.

The Clean Paper CC BY 4.0

Neljä mallinnettua kudosta tuottaa 156 vuotta vain riippumattomuusoletuksella

Seuraavaksi kirjoittajat yhdistivät neuronit, kardiomyosyytit, hepatosyytit ja hengitysteiden tyvisolut. Keho kuvattiin **luotettavuusjärjestelmänä**: jos yksi tarvittava komponentti petti, mallinnettu organismi petti. Jäädytetty 30-vuotiaan taustariski pysyi mukana.

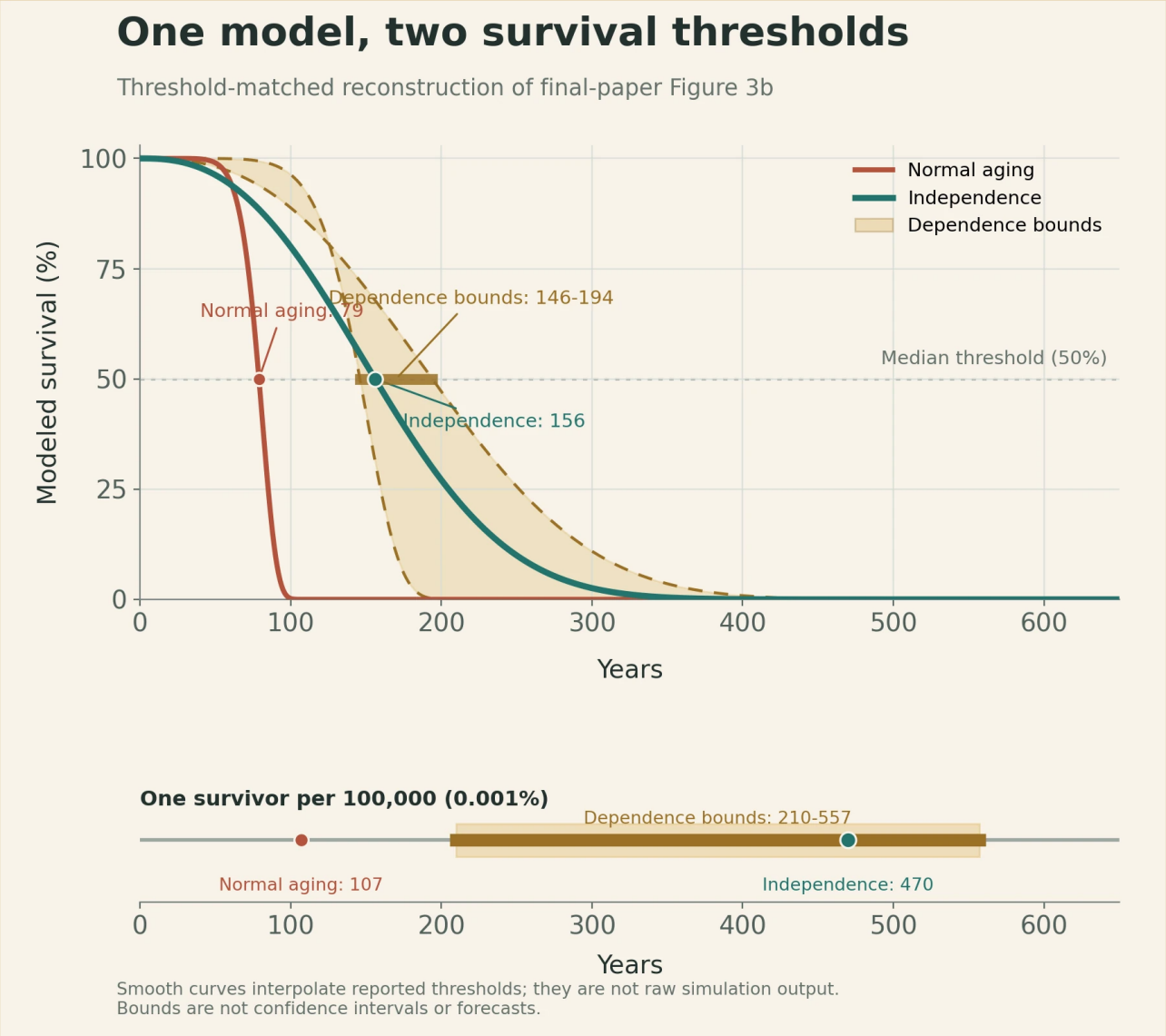
Neljä kudosmallia yhdistettiin sarjajärjestelmäksi: mallinnettu organismi selvisi vain niin kauan kuin jokainen vaadittu kudoskomponentti toimi. **Riippumattomuusoletuksessa** yhden kudoksen pettämisajan tunteminen ei muuta toisen pettämistodennäköisyyttä, joten neljä eloonjäämistodennäköisyyttä voidaan kertoa keskenään. Tällä oletuksella mallinnettu mediaanielinikä oli **156 vuotta**, ja 1/100 000:n eloonjäämisraja **470 vuotta**.

Riippumattomuus on matemaattisesti kätevä, mutta elimet eivät ole riippumattomia koneita. Niillä on yhteinen verenkierto, tulehdus, hormonit, hermot ja systeeminen stressi. Yhden elimen vaurio voi muuttaa toisen olosuhteita.

Näyttääkseen, mitä tuntematon riippuvuus voi tehdä, kirjoittajat laskivat **Fréchet-rajat**: yhdistetyn eloonjäämiskäyrän matemaattiset ulkorajat silloin, kun jokaisen komponentin eloonjäämiskäyrä

tunnetaan mutta niiden keskinäistä riippuvuutta ei. Näin saatu mediaanialue oli **146–194 vuotta**. 1/100 000:n eloonjäämisraja vaihteli **210–557 vuoden** välillä.

Nämä alueet eivät ole ennusteen luottamusvälejä. Yläarvo vastaa täydellisesti samansuuntaisia pettämisaikoja. Yli kahden komponentin tapauksessa alempi Fréchet-raja ei välttämättä vastaa mitään toteutettavissa olevaa yhteisjakaumaa. Rajat osoittavat, kuinka paljon vastaus voi liikkua, kun malli tuntee osat mutta ei sitä, miten niiden vauriot etenevät yhdessä.



Sinivihreä käyrä näyttää neljän kudoksen tuloksen riippumattomuusoletuksella. Meripihkanvärinen alue yhdistää kynnysarvoihin sovitetut matemaattisten riippuvuusrajojen rekonstruoinnit, ja ruosteenpunainen käyrä näyttää artikkelin normaalin ikääntymisen vertailun. Koska lopullisen lähdekäyrän raakadataa ei ole julkaistu, sileät viivat interpoloivat raportoidut 50 %:n ja 0,001 %:n leikkauspisteet; ne eivät ole simulaation uusinta-ajo. Rajat ovat matemaattisia rajoja, eivät luottamusvälejä tai ennusteita.

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

Riippumattomuustulos on yksi vertailutapaus. Riippuvuusrajat ovat matemaattisia ulkorajoja, ja 300 parametrisarjaa osoittaa lisäksi epävarmuutta siinä, kuinka usein mutaation oletetaan tappavan solun.

The Clean Paper CC BY 4.0

Mikä on riippuvuusraja?

Oletetaan, että neljän komponentin todennäköisyys olla yhä toiminnassa tiettynä aikana tunnetaan, mutta emme tiedä, tapaavatko ne pettää yhdessä. Fréchet-rajat antavat yhdistetylle tulokselle laajimman matemaattisesti sallitun alueen ilman tietyn riippuvuusrakenteen valintaa. Ne ovat puuttuvan tiedon suojakaiteita, eivät toistuvista ihmishavainnoista saatuja virhepalkkeja.

Tappavan mutaation todennäköisyys on suuri epävarmuus

Yksi mallin syöte on erityisen vaikea: todennäköisyys, että uusi mutaatio tappaa solun.

Lisämateriaali ajoi analyysin uudelleen **300 parametrisarjalla**. Sekä yhden emäksen mutaatioille että lyhyille insertioille tai deleetioille yhden mutaation oletetulla soluntappotodennäköisyydellä oli yhteinen alaraja **1,94 x 10^-7**. Solukohtaiset ylärajat olivat **2,25 x 10^-4** neuroneille, **1,08 x 10^-4** kardiomyosyyteille, **1,02 x 10^-4** hepatosyyteille, **1,60 x 10^-4** maksan progenitorisoluissa ja **1,77 x 10^-4** hengitysteiden tyvisoluissa. Arvot poimittiin riippumattomasti logaritmisella asteikolla, joten ne saattoivat vaihdella useita kertaluokkia eivätkä vain muutamaa prosenttia.

Näiden epävarmojen syötteiden muuttaminen siirsi joitakin kudosvaurioikien arvioita noin 10–100-

kertaisesti. Silti jokainen testattu parametrisarja säilytti saman yleisen järjestyksen: jakautumattomat kudokset muuttuivat mutaatiorajoitteisiksi aikaisemmin kuin uusiutuvat kudokset. Vakaa järjestys tukee kudostyyppien välistä vertailua, mutta ei kerro, mikä tarkka elinikäarvio on oikea.

Herkkyysanalyysi vastaa kysymykseen ”säilyykö johtopäätös, kun epävarmat syötteet muuttuvat?” Se ei paljasta, mikä syötearvo on tosi.

Malli poistaa biologian, joka tavallisesti ehtisi ensin

Skenaariossa on vain neljä solupopulaatiota. Tappavia mutaatioita käsitellään toisistaan riippumattomina solutason tapahtumina ja elinvaurio määritetään valituilla populaatiokynnyksillä. Malli jättää pois subletaalisen toimintahäiriön, jossa solu säilyy hengissä mutta toimii huonosti. Se jättää pois vaurioituneiden kloonien laajenemisen terveiden solujen kustannuksella. Elinten väliset vuorovaikutukset yksinkertaistetaan.

Myös syöpä sivuutetaan. Malli olettaa, että immuunivalvonta poistaa pahanlaatuiset transformaatiot, joten syöpäriski ei kasva iän mukana. Etenevät tulehdukselliset, endokriiniset, verisuoniperäiset ja hermostolliset palautekytkennät puuttuvat.

Mukana on vielä syvempi kontrafaktuaalinen ongelma. Mutaatioiden kertymisnopeudet arvioitiin oikeista kudoksista oikeissa ikääntyvissä kehoissa. Malli sijoittaa nämä nopeudet kuitenkin kehoon, josta oksidatiivinen stressi ja muut etenevät ikääntymisprosessit on poistettu. Sellaista väestöä ei ole olemassa, jossa yhdistetty oletus voitaisiin suoraan validoida.

Pois jätettyjen vaurioreittien lisääminen voisi vain tuoda ehdotettua ylärajaa aikaisemmaksi. Se ei tekisi raportoiduista iistä helpommin saavutettavia.

Mihin suuria lukuja oikeasti käytetään

Eteenpäin luettuna artikkeli näyttää kulkevan 1 759 vuodesta alas 156:een. Takaperin luettuna tarkoitus selkiytyy.

1 759 vuoden lähtötaso on tarkoituksella absurdi. Se rakentaa maailman, jossa ikä ei enää nosta useimpia riskejä. Mallinnettu mutaatiovetoinen solukato aivoissa ja sydämessä vetää tämän maailman takaisin alueelle, joka on yhä ihmisen havaittua elinikää pidempi mutta paljon keinotekoista lähtötilannetta lyhyempi.

Ero tukee kapeaa ajatusta: somaattisten mutaatioiden kertyminen voisi säilyä merkityksellisenä rajoitteena, vaikka monet muut etenevät ikääntymisprosessit katoaisivat. Se ei osoita, että mutaatiot olisivat ikääntymisen ainoa syy. Se ei sano, että mutaatioiden poistaminen tuottaisi raportoidut iät. Tutkimus ei mallinna interventiota eikä mutaationopeuden muuttamisen haittoja tai kompromisseja.

Harjoituksen arvo ei ole lupaus äärimmäisestä pitkäikäisyydestä. Se on tapa kysyä, mitkä viat jäävät jäljelle, kun ilmeiset on poistettu.

Tiivistelmä ilman turhaa koristelua

Tutkimuksessa käytettiin demografista ja kudosten luotettavuusmallia kysymään, miten mutaatioiden aiheuttama solukato voisi rajoittaa elinikää kontrafaktuaalisessa maailmassa, jossa lähes kaikki muut etenevät ikääntymisprosessit olisi poistettu. Taustakuolleisuus jäädytettiin ikuisesti nykyisen sveitsiläisen 30-vuotiaan tasolle. Vain neljä mallinnettua solupopulaatiota yhdistettiin, eikä elinsiirtoja tai mutaatioita vähentäviä interventioita sallittu. Riippumattomuusoletuksella malli tuotti mediaanieliniäksi 156 vuotta ja 1/100 000:n eloonjäämisrajaksi 470 vuotta. Kun kirjoittajat sallivat minkä tahansa matemaattisesti mahdollisen suhteen kudosvaurioiden välillä, ulkorajat laajensivat luvut 146–194 ja 210–557 vuoteen. Neuronit ja sydänlihassolut muodostuivat aikaisemmiksi pullonkauloiksi kuin mallinnetut maksa- ja hengitystiepopulaatiot. Nämä ovat ehdollisia simulaatiotuloksia, eivät havaittuja ihmisrajoja, hoitoennusteita tai näyttöä siitä, että ihmiset voisivat elää näihin ikiin.

Realistinen arvio

Mitä artikkeli osoittaa: Tarkoituksella pelkistetyssä mallissa mutaatioiden aiheuttama solukato vähän jakautuvissa soluissa muodostuu tärkeäksi pullonkaulaksi paljon aikaisemmin kuin jäädytetty matala taustakuoleman riski. Tarkat tulokset riippuvat elinmallista, riippuvuusoletuksista ja tappavan mutaation parametreista.

Mikä on hyödyllistä mutta ehdollista: Yhdistetty mediaani on 156 vuotta riippumattomuusoletuksella. Samoilla komponenttikäyrillä mutta tuntemattomalla riippuvuudella matemaattiset ulkorajat antavat 146–194 vuotta. Mallin 1/100 000:n eloonjäämisraja on 470 vuotta riippumattomuusoletuksella ja 210–557 vuotta sallittaessa kaikki matemaattisesti mahdolliset riippuvuusrakenteet.

Mitä se ei osoita: Että ihmiset voivat elää 194- tai 557-vuotiaiksi; että nämä iät ovat kovia biologisia rajoja; että somaattiset mutaatiot ovat ikääntymisen ainoa syy; että jokin hoito voi poistaa muut ikääntymisprosessit; tai että mutaatioiden vähentäminen tuottaisi mallinnetun lopputuloksen.

Tärkeimmät rajoitukset: Neljä solupopulaatiota edustaa koko kehoa; taustakuolleisuus jäädytetään 30 vuoden ikään ikuisesti; syöpä ja muut etenevät ikääntymismekanismit poistetaan oletuksella; elinten vuorovaikutuksia yksinkertaistetaan; mutaationopeudet tulevat oikeista ikääntyvistä kudoksista; useat vauriokynnykset ja tappavat todennäköisyydet ovat mallivalintoja; ja keskeistä kontrafaktuaalia ei voi testata vastaavassa ihmisväestössä.

Kuinka paljon luottamusta yleislukijan kannattaa antaa? Suuri luottamus siihen, että raportoidut luvut seuraavat ilmoitetusta mallista ja parametrivalinnoista. Kohtalainen luottamus jakautumattomien ja uusiutuvien kudosten laadulliseen eroon näiden oletusten sisällä. Hyvin pieni luottamus

siihen, että mikään otsikkoikä ennustaisi saavutettavaa ihmisen elinikää.

Lähteet

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