The Clean Paper

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

Egy modell szinte minden progresszív öregedési folyamatot eltávolított. A szomatikus mutációk így is véget vetettek a gondolatkísérletnek

A modell nem azt mondja, hogy az emberek 194 évig élhetnek. A háttérhalálozást 30 éves kori szinten rögzíti, szinte minden más progresszív öregedési mechanizmust kizár, majd azt kérdezi, mikor okozna meghibásodást a mutáció okozta sejtvesztés négy modellezett szövetben. A nagy számok feltételes eredmények, nem elérhető életkorok vagy kezelési előrejelzések.

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

Egy modell szinte minden progresszív öregedési folyamatot eltávolított. A szomatikus mutációk így is véget vetettek a gondolatkísérletnek

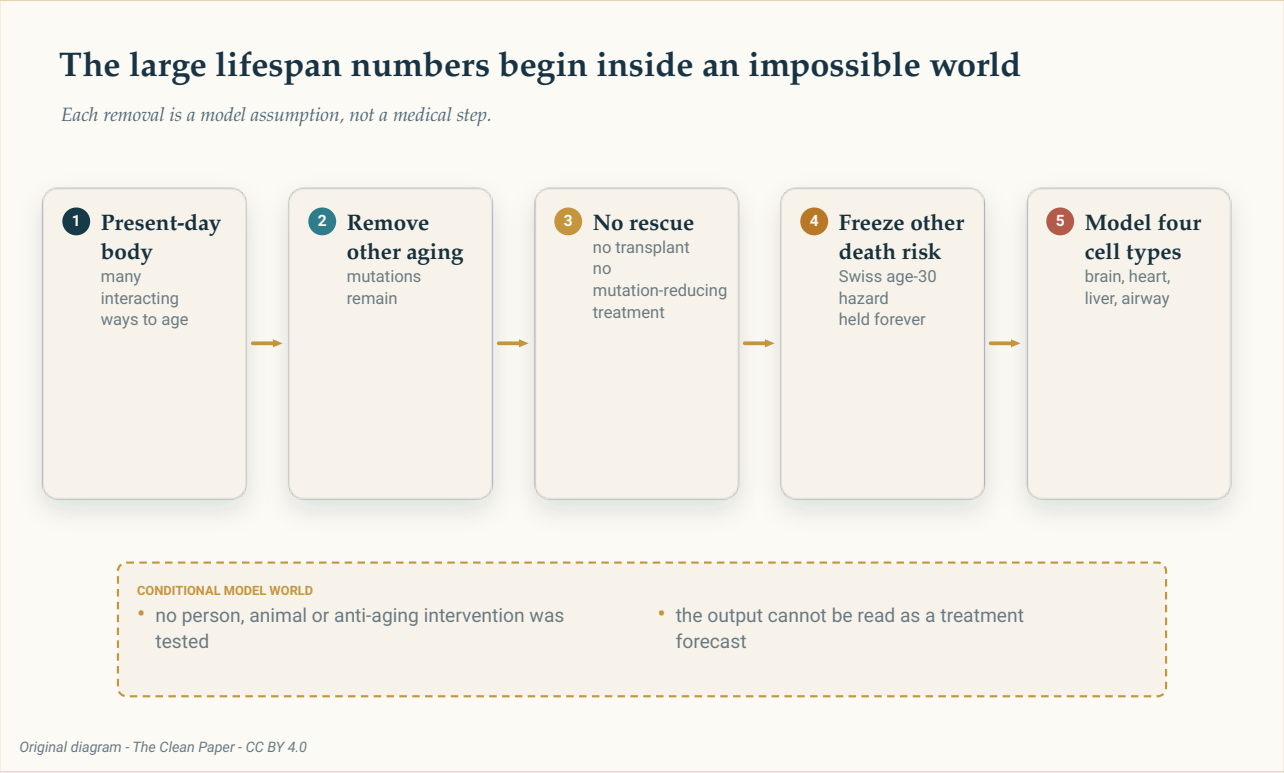
Képzeljünk el egy emberi testet, amelyben szinte minden ismerős öregedési folyamatot kikapcsoltak. Az erek nem romlanak fokozatosan. A fehérjék minősége nem hanyatlik folyamatosan. A gyulladás, a rák és más, életkorhoz kötött meghibásodások kockázata nem nő az életkorral. Szervátültetés nincs, és semmilyen kezelés nem lassítja a sejtekben felhalmozódó DNS-változásokat.

Mi hibásodna meg ezután?

Egy új modellezési tanulmány matematikai populációs túlélési görbéket kapcsol össze négy szövet mutáció okozta sejtvesztésének szimulációival. Egy feltételes következtetésre jut: a káros **szomatikus mutációk** utáni fokozatos sejtvesztés végül szűk keresztmetszetté válhat, különösen az agyban és a szívben. A szomatikus mutáció olyan DNS-változás, amelyet egy testi sejt az élet során szerez. Nem öröklődik petesejten vagy spermiumon keresztül, és az ilyen változások többsége sem a sejtet nem öli meg, sem betegséget nem okoz.

A tanulmány leginkább kiemelhető eredménye **146 és 194 év közötti modellezett medián élettartam**, attól függően, hogyan engedik egymástól függeni a négy szövet meghibásodását. Ez azonban nem becslés arra, meddig élhetnek ma az emberek. Nem valamely kezelés előre jelzett eredménye. Sem embert, sem állatot, sem öregedésgátló beavatkozást nem teszteltek.

A szám egy szándékosan irreális modellvilágból származik. A tanulmány eredménye éppen annak megmutatása, hogy ebben a világban mi válik korlátozó tényezővé.



A modell szinte minden progresszív öregedési folyamatot eltávolít, mielőtt megkérdezi, mit tenne a mutáció okozta sejtvesztés. Ez feltételes modellvilág, nem kezelési terv.

The Clean Paper CC BY 4.0

Először építsünk egy populációt, amely alig öregszik

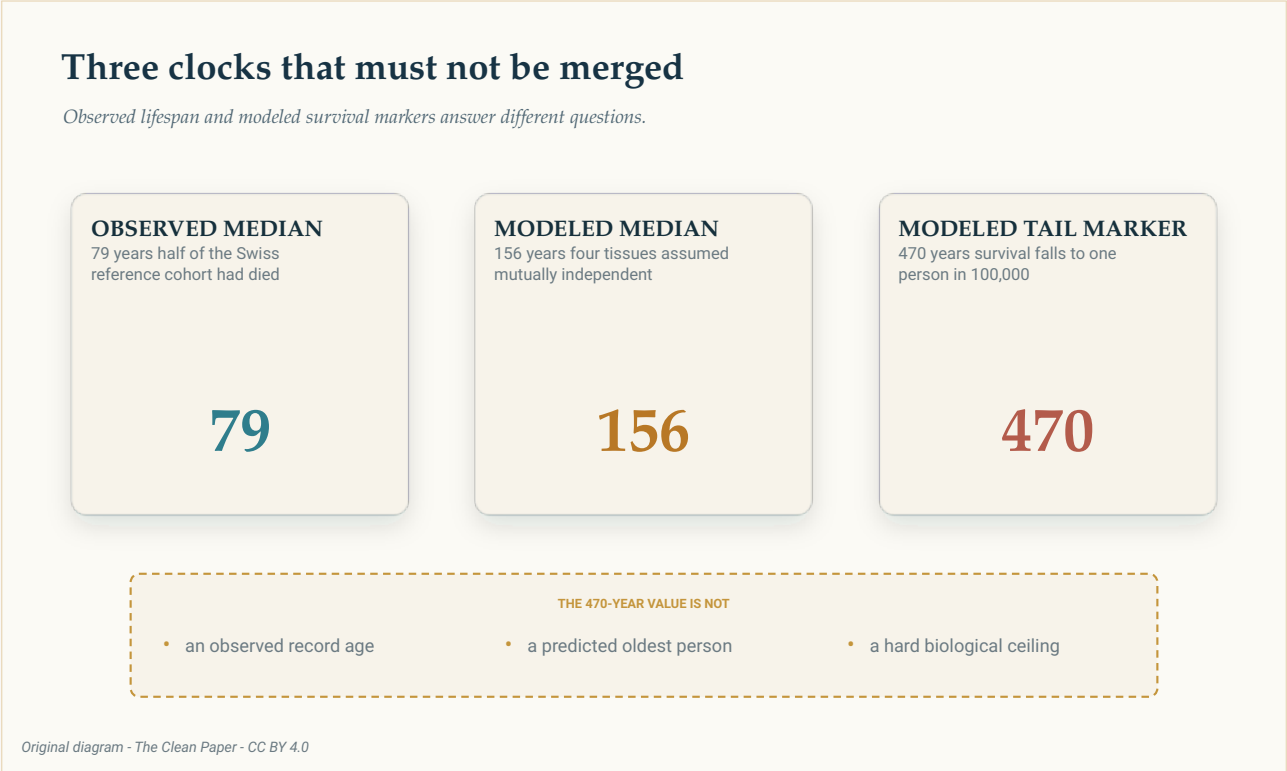
A szerzők svájci halálozási adatokból indultak ki. Az éves halálozási kockázatot a 30 éves kor körül mért szinten „befagyasztották”, majd ezt az alacsony kockázatot örökre állandónak vették. A valóságban a halálozás meredeken nő az életkorral. Ebben az alapmodellben nem.

Még ez az egyszerűsített populáció is veszít embereket **háttérhalálozás** miatt: minden olyan halálok következtében, amely kívül esik a modellezett mutációs folyamaton. De mivel ez a kockázat soha nem nő, a matematika rendkívüli időtávokra nyúlik. A modellezett medián hátralévő élettartam **1 759 év**. Az a pont, amikor a kiinduló populáció minden 100 000 tagjából csak egy marad életben, **29 221 évnél** érkezik el.

Egyik szám sem biológiai állítás. Azt mutatják, mi történik, ha egy alacsony, fiatal felnőttkori éves kockázatot korlátlan ideig extrapolálunk.

A tanulmány többféle „órát” használ, amelyeket nem szabad összemosni:

- A svájci referenciapopuláció **megfigyelt mediánja** 79 év volt.
- A tanulmány által használt megfigyelt emberi élettartamrekord 122 év volt.
- A **modellezett medián** az az időpont, amelyre egy szimulált populáció fele meghalt.
- A tanulmány modellezett **maximuma** nem a lehetséges legidősebb ember. Az az időpont, amikor a túlélés 0,001%-ra esik, vagyis minden 100 000 kiinduló emberből egy túlélő marad.



A megfigyelt élettartam, egy modellezett medián és egy modellezett 1/100 000-es túlélési küszöb három különböző kérdésre válaszol. A 470 éves jelző nem előre jelzett rekordéletkor vagy kemény biológiai plafon.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Miért nevezik „maximumnak" az egy túlélőt 100 000-ből?**
>
> Egy sima túlélési görbével dolgozó szimuláció lehet, hogy soha nem éri el pontosan a nullát. A szerzők ezért egy nagyon kicsi, 0,001%-os túlélési hányadot választottak működési végpontnak. Ez lehetővé teszi a különböző modellfuttatások következetes összehasonlítását. Nem jelenti azt, hogy a biológiában fal állna ennél az életkornál, és nem azonosítja a lehetséges legidősebb egyént.

A nehezen pótlódó sejtek válnak korai szűk keresztmetszetté

A következő modell mutáció okozta sejtvesztést ad hozzá. Egy mutáció csak akkor számít halálosnak, ha elegendő létfontosságú genetikai anyagot károsít ahhoz, hogy a sejt működésképtelenné váljon. Ennek valószínűsége bizonytalan, és nem minden sejtre külön mért adat, hanem modellezett mennyiség.

A szerzők először két **posztmitotikus sejtpopulációt** vizsgáltak: olyan érett sejteket, amelyeket rutinszerű sejtosztódás nem pótol. Példaként kérgi neuronokat és kardiomiocitákat, vagyis a szív összehúzódását végző izomsejteket használtak.

Ha a neuronvesztést hozzáadták a befagyasztott háttérkockázathoz, a modellezett populáció mediánja **194 év**, az 1/100 000-es túlélési küszöb pedig **557 év** lett. Kardiomiocita-vesztéssel ezek az értékek **208 év** és **868 év** voltak. A csak szervre vonatkozó medián meghibásodási idők, háttérhalálozás hozzáadása előtt, körülbelül 198 és 212 év voltak.

Ezek az eredmények nem mutatják meg, hogy egy valódi agyban vagy szívben visszaszámláló óra lenne. Azt mondják, hogy ebben a modellben, amikor szinte minden más progresszív problémát eltávolítunk, a kevéssé pótlódó sejtpopulációk vesztesége jóval korábban válik fontossá, mint önmagában az állandó háttérkockázat.

A pótlás megváltoztatja a matematikát

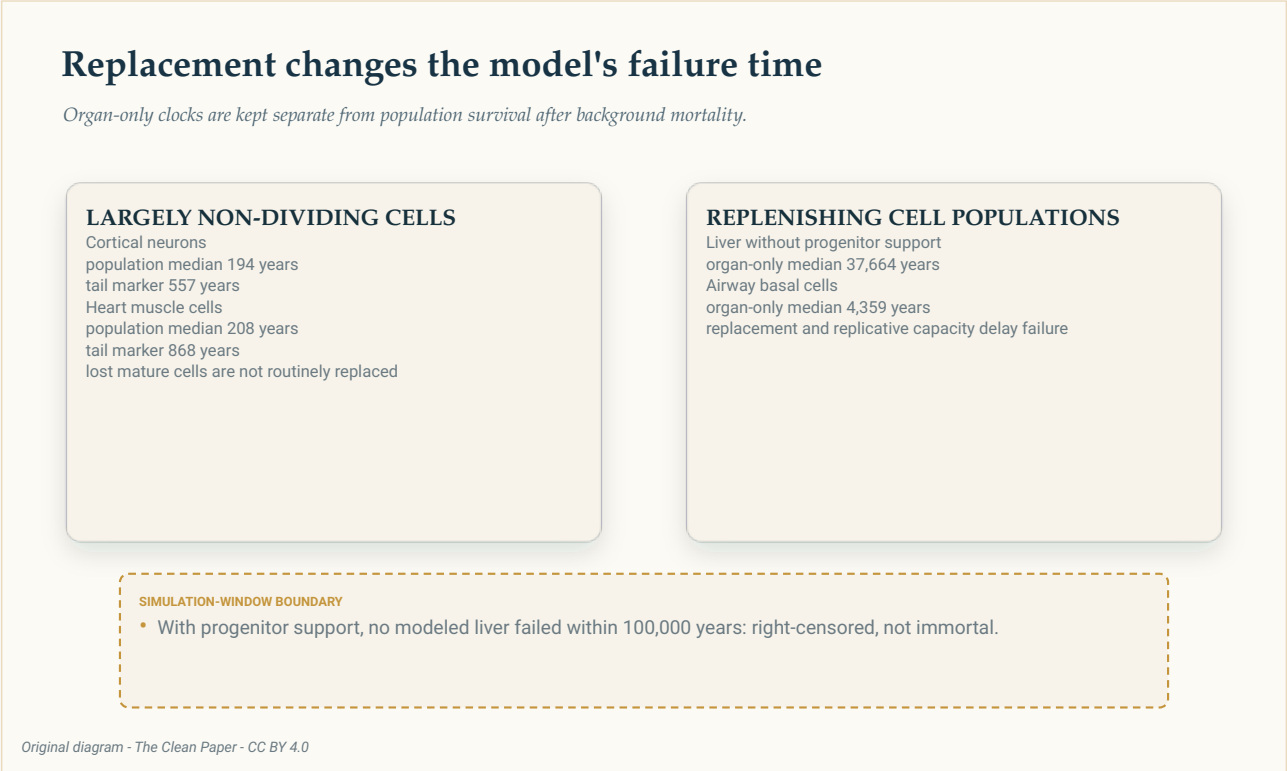
Az osztódó szövetek másként viselkednek, mert az elvesztett sejtek pótolhatók.

Progenitorpopuláció támogatása nélkül a májsejtek modellezett medián szervi meghibásodási ideje **37 664 év** volt. Ám a befagyasztott háttérkockázat hozzáadásával a populáció mediánja visszaesett **1 755 évre**, közel a nem öregedő alapmodellhez. A mutáció okozta májmeghibásodás olyan későn következett be, hogy előbb a háttérhalálozás dominált.

Amikor a modell progenitorpopulációt adott a májnak, amely képes pótolni a sejteket, egyetlen szimulált máj sem érte el a meghibásodási küszöböt a **100 000 éves időablakon belül**. Ez nem halhatatlan máj. Jobbról cenzorált eredmény: a megfigyelés véget ért, mielőtt modellezett meghibásodás bekövetkezett volna.

A légúti bazális sejtek, amelyek segítik a légúti hám pótlását, **4 359 éves** modellezett medián szervi meghibásodási időt és **7 617 éves** csak a szervre vonatkozó 1/100 000-es túlélési küszöböt értek el. A háttérhalálozás hozzáadásával a medián körülbelül 1 755 év, az 1/100 000-es túlélési küszöb pedig **7 132 év** lett.

Ezek az évezredek nem előrejelzések tüdőre vagy májra. A valódi szövetek gyulladást, fibrózist, érkárosodást, rákot, fertőzést és más szervekkel való kölcsönhatásokat tapasztalnak, amelyeket ez a lecsupaszított modell nem tartalmaz.



A nagyrészt nem osztódó sejtek és a pótlódó szövetek eltérően reagálnak a modellezett sejtvesztésre. A csak-szerv meghibásodási időket külön tartjuk a háttérhalálozás hozzáadása utáni populációs túléléstől.

The Clean Paper CC BY 4.0

Négy modellezett szövet csak függetlenség mellett ad 156 évet

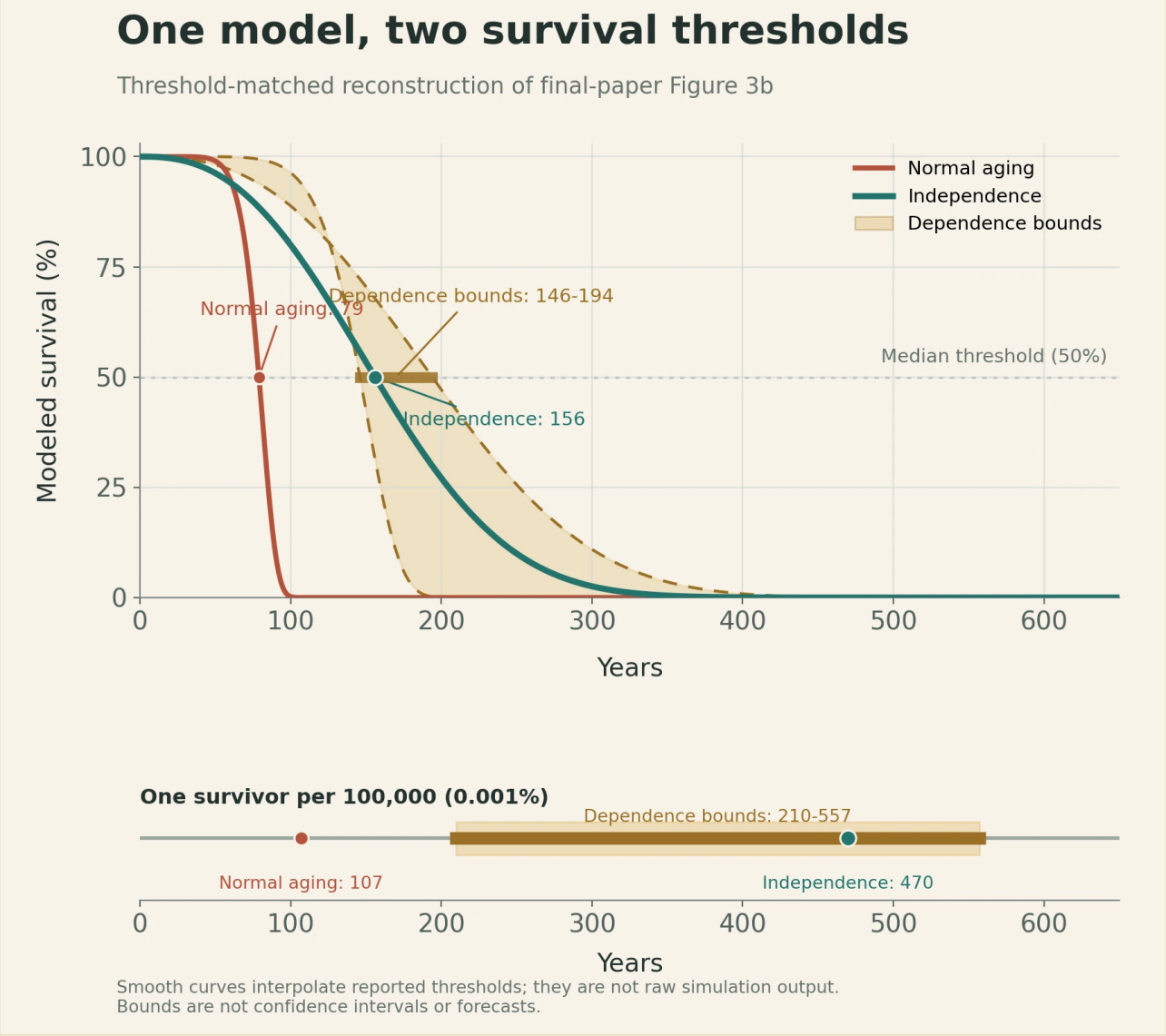
A szerzők ezután összevonták a neuronokat, kardiomiocitákat, hepatocitákat és légúti bazális sejteket. A testet **megbízhatósági rendszerként** írták le: ha bármely szükséges komponens meghibásodott, a modellezett szervezet is meghibásodott. A befagyasztott, 30 éves kori háttérkockázat továbbra is jelen volt.

A négy szövetmodell kombinálásához a szerzők a testet soros rendszerként kezelték: a modellezett szervezet csak addig élt túl, amíg minden szükséges szövetkomponens működött. **Kölcsönös függetlenség** mellett annak ismerete, hogy mikor hibásodik meg az egyik szövet, nem változtatná meg egy másik meghibásodási valószínűségét, így a négy túlélési valószínűség összeszorozható. Ezzel a feltételezéssel a modellezett medián élettartam **156 év** volt. Az 1/100 000-es túlélési küszöb **470 év** lett.

A függetlenség matematikailag kényelmes, de a szervek nem független gépek. Közös vérellátást, gyulladási folyamatokat, hormonokat, idegeket és szisztémás stresszt osztanak meg. Az egyik meghibásodása megváltoztathatja a másik körülményeit.

Annak bemutatására, mit okozhat az ismeretlen függőség, a szerzők **Fréchet-korlátokat** számoltak: egy kombinált túlélési görbe matematikai szélső korlátait akkor, ha minden komponens túlélési görbéje ismert, de a köztük levő függőség nem. Az így kapott mediántartomány **146–194 év**, az 1/100 000-es túlélési tartomány **210–557 év** volt.

Ezek a tartományok nem egy előrejelzés körüli konfidenciaintervallumok. A felső érték tökéletesen együtt mozgó meghibásodási időkhöz tartozik. Kettőnél több komponens esetén az alsó Fréchet-korlát akár olyan együttes mintázatnak is megfelelhet, amely egyáltalán nem valósítható meg. A korlátok azt mutatják, mennyit mozdulhat a válasz, ha a modell ismeri a részeket, de nem tudja, hogyan járnak együtt a meghibásodásaik.



A türkiz görbe a négy szövet függetlenség melletti eredménye. A borostyánszínű sáv a matematikai függőségi korlátok küszöbhöz illesztett rekonstrukcióit köti össze, a rozsdaszínű görbe pedig a tanulmány normál öregedési referenciáját mutatja. Mivel a végső forrásgörbe nyers adatait nem tették közzé, a sima vonalak a közölt 50%-os és 0,001%-os keresztezéseket interpolálják; nem a szimuláció újrafuttatásai. A korlátok matematikai határok, nem konfidenciaintervallumok vagy előrejelzések.

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

A függetlenségi eredmény egy referenciaeset. A függőségi korlátok matematikai külső határok, 300 paraméterkészlet pedig további bizonytalanságot mutat abban, milyen gyakran feltételezik, hogy egy mutáció megöl egy sejtet.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Mi az a függőségi korlát?**
>
> Tegyük fel, hogy négy komponensnél ismert annak esélye, hogy egy adott időpontban még működnek, de nem tudjuk, hajlamosak-e együtt meghibásodni. A Fréchet-korlátok megadják a kombinált eredmény matematikailag megengedett legszélesebb tartományát anélkül, hogy konkrét függőségi mintázatot választanánk. Hiányzó információ körüli védőkorlátok, nem ismételt emberi megfigyelésekből származó hibasávok.

A halálos mutáció valószínűsége nagy bizonytalanság

Az egyik modellbemenet különösen nehéz: annak esélye, hogy egy új mutáció halálos lesz a sejtre.

A kiegészítő anyag **300 paraméterkészlettel** futtatta újra az elemzést. Mind az egyetlen betűt érintő mutációk, mind a rövid inszerciók vagy deléciók esetén az egy mutáció sejthalált okozó feltételezett valószínűségének közös alsó határa **1,94 x 10^-7** volt. A sejttípus-specifikus felső határok **2,25 x 10^-4** neuronokra, **1,08 x 10^-4** kardiomiocitákra, **1,02 x 10^-4** hepatocitákra, **1,60 x 10^-4** májprogenitor-sejtekre és **1,77 x 10^-4** légúti bazális sejtekre adódtak. Az értékeket egymástól függetlenül, logaritmikus skálán mintavételezték, így nem néhány százalékkal, hanem nagyságrendekkel is eltérhettek.

E bizonytalan bemenetek változtatása egyes szöveti meghibásodási életkorokat körülbelül 10–100-szoros tényezővel mozdított el. Ennek ellenére minden vizsgált paraméterkészlet megtartotta ugyanazt az általános sorrendet: a nem osztódó szövetek korábban váltak mutációkorlátozottá, mint a pótlódó szövetek. Ez a stabil sorrend támogatja a szövettípusok közötti összehasonlítást, de nem mondja meg, melyik pontos élettartambecslés helyes.

Az érzékenységi elemzés arra válaszol, hogy „megmarad-e a következtetés, ha a bizonytalan bemeneteket elmozdítjuk?”. Nem árulja el, melyik bemeneti érték igaz.

A modell olyan biológiát távolít el, amely rendszerint hamarabb érkezne

A forgatókönyv mindössze négy sejtpopulációt tartalmaz. A halálos mutációkat független sejtszintű eseményekként kezeli, és választott populációs küszöbökkel reprezentálja a szervi meghibásodást. Kihagyja a szubletális diszfunkciót, amelyben a sejt túlél, de rosszul működik. Kihagyja a károsodott klónok terjeszkedését, amelyek kiszorítják az egészséges sejteket. Egyszerűsíti a szervek közötti kölcsönhatásokat.

A rákot is félreteszi. A modell feltételezi, hogy a rosszindulatú átalakulásokat az immunfelügyelet eltávolítja, így a rák kockázata nem nő az életkorral. Progresszív gyulladásos, endokrin, érrendszeri és idegrendszeri visszacsatolások hiányoznak.

Van egy mélyebb kontrafaktuális probléma is. A mutációs rátákat valódi, valóban öregedő testek szöveteiből becsülték. A modell azonban ezeket a rátákat egy olyan testbe helyezi, amelyből az oxidatív stresszt és más progresszív öregedési folyamatokat eltávolították. Nincs olyan populáció, amelyben ezt a kombinált feltevést közvetlenül ellenőrizni lehetne.

Ha további, kihagyott meghibásodási módokat adnánk hozzá, egy feltételezett felső határ csak korábban érkezhetne el. Nem tenné könnyebben elérhetővé a közölt életkorokat.

Mire valók valójában a nagy számok?

Előrefelé olvasva a tanulmány mintha 1 759 évről 156 év felé haladna. Visszafelé olvasva tisztább lesz a célja.

Az 1 759 éves alapérték szándékosan abszurd. Olyan világot hoz létre, amelyben az életkor már nem növeli a legtöbb kockázatot. A modellezett agyban és szívben felhalmozódó mutáció okozta sejtvesztés ezután ezt a világot egy olyan tartomány felé húzza vissza, amely még mindig meghaladja a megfigyelt emberi túlélést, de messze az mesterséges alapérték alatt van.

Ez a különbség egy szűk elképzelést támogat: a szomatikus mutációk felhalmozódása akkor is érdemi korlát maradhat, ha sok más progresszív öregedési folyamat eltűnne. Nem állapítja meg, hogy a

mutációk az öregedés egyetlen oka. Nem mondja, hogy a mutációk kiküszöbölése elhozná a közölt életkorokat. A tanulmány sem beavatkozást, sem a mutációs ráták megváltoztatásának kárait és kompromisszumait nem modellezi.

A gyakorlat értéke nem a szélsőséges élettartam ígérete. Hanem annak kérdezése, mely meghibásodások maradnak meg azután, hogy a nyilvánvalókat eltávolítottuk.

Röviden

A vizsgálat demográfiai és szöveti megbízhatósági modellel azt vizsgálta, hogyan korlátozhatná a mutáció okozta sejtvesztés az élettartamot egy olyan kontrafaktuális világban, amelyből szinte minden más progresszív öregedési folyamatot eltávolítottak. A háttérhalálozást örökre a mai svájci 30 éves kori szinten rögzítették. Csak négy modellezett sejtpopulációt kombináltak, és sem szervátültetést, sem mutációcsökkentő beavatkozást nem engedtek. Függetlenségi feltételezés mellett a modell 156 éves medián élettartamot és 470 éves 1/100 000-es túlélési küszöböt adott. Amikor a szerzők bármilyen matematikailag lehetséges kapcsolatot megengedtek a szöveti meghibásodások között, a külső korlátok ezeket 146–194, illetve 210–557 évre szélesítették. A neuronok és szívizomsejtek korábbi szűk keresztmetszetté váltak, mint a modellezett máj- és légúti populációk. Ezek feltételes szimulációs eredmények, nem megfigyelt emberi korlátok, kezelési előrejelzések vagy bizonyíték arra, hogy emberek elérhetik ezeket az életkorokat.

Tárgyilagos mérleg

Mit mutat a tanulmány: Egy szándékosan lecsupaszított modellben a nagyrészt nem osztódó sejtek mutáció okozta elvesztése jóval korábban válik fontos szűk keresztmetszetté, mint a befagyasztott, alacsony háttérhalálozási kockázat. A pontos eredmények a szervmodelltől, függőségi feltételezésektől és halálosmutáció-paraméterektől függenek.

Mi hasznos, de feltételes: Kölcsönös függetlenség mellett az integrált medián 156 év. Ugyanazokkal a komponensgörbékkel, de ismeretlen függőség mellett a matematikai külső korlátok 146–194 évet adnak. A modell 1/100 000-es túlélési küszöbe függetlenség mellett 470 év, a korlátok között pedig 210–557 év.

Mit nem mutat: Hogy az emberek 194 vagy 557 évig élhetnek; hogy ezek az életkorok kemény biológiai korlátok; hogy a szomatikus mutációk az öregedés egyetlen okai; hogy bármilyen kezelés képes eltávolítani a többi öregedési folyamatot; vagy hogy a mutációk csökkentése a modellezett kimenetet eredményezné.

Fő korlátok: Négy sejtpopuláció képvisel egy teljes testet; a háttérhalálozást örökre a 30 éves kori szinten rögzítik; a rákot és más progresszív öregedési mechanizmusokat feltételezésből eltávolítják; a szervi kölcsönhatásokat egyszerűsítik; a mutációs ráták valóban öregedő szövetekből származnak; több meghibásodási küszöb és halálos valószínűség modellválasztás; a központi kontrafaktuális felté-

tel pedig nem tesztelhető azzal egyenértékű emberi populációban.

Mennyi bizalma legyen egy általános olvasónak? Nagy bizalommal mondható, hogy a közölt számok a megadott modellből és paraméterválasztásokból következnek. Közepes bizalom indokolt a nem osztódó és pótlódó szövetek közötti kvalitatív különbségben ezeken a feltételezéseken belül. Nagyon alacsony bizalommal lehet bármely címben szereplő életkort elérhető emberi élettartamként értelmezni.

Források

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