The Clean Paper

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

Sebuah model menghapus hampir semua proses penuaan progresif. Mutasi somatik tetap mengakhiri eksperimen pikirannya

Model ini tidak mengatakan manusia dapat hidup sampai 194 tahun. Ia membekukan mortalitas latar belakang pada tingkat usia 30 tahun, mengecualikan hampir semua mekanisme penuaan progresif lain, lalu menanyakan kapan kehilangan sel akibat mutasi pada empat jaringan model akan menyebabkan kegagalan. Angka-angka besarnya adalah keluaran bersyarat, bukan usia yang dapat dicapai atau ramalan terapi.

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

Sebuah model menghapus hampir semua proses penuaan progresif. Mutasi somatik tetap mengakhiri eksperimen pikiran itu

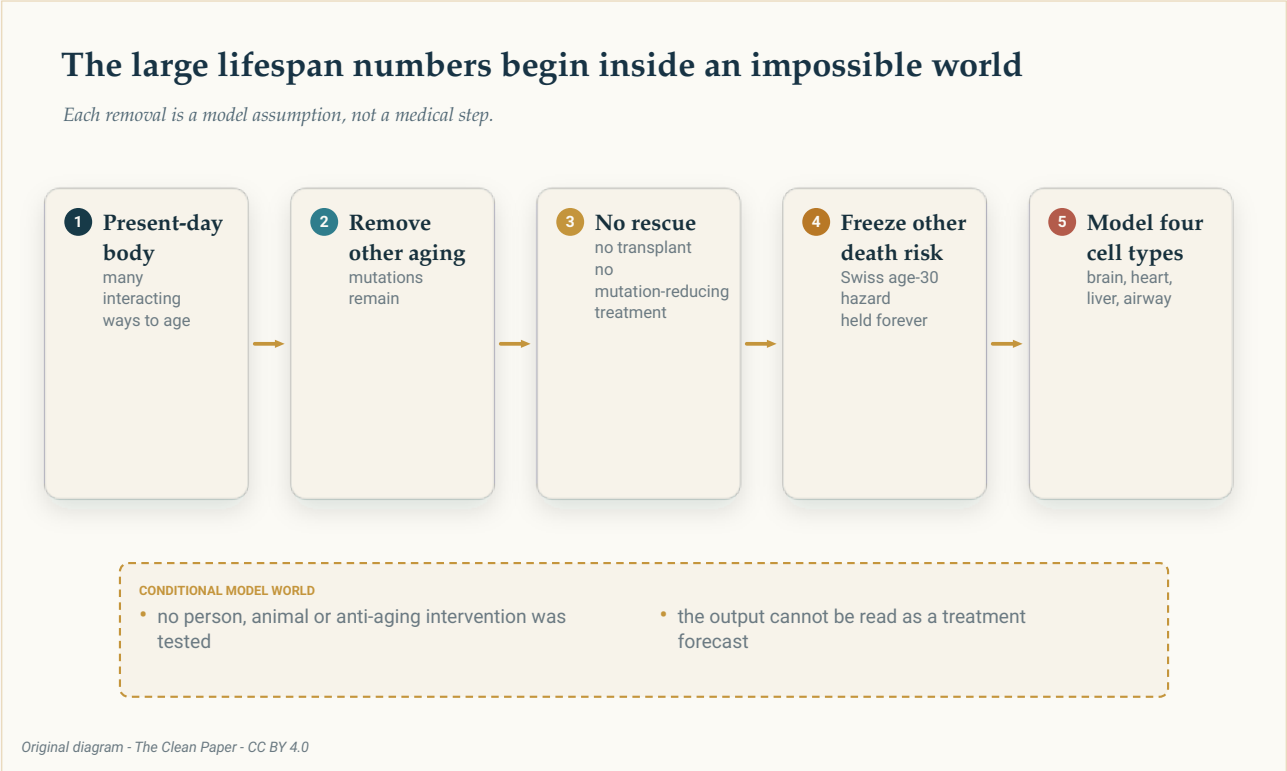
Bayangkan tubuh manusia tempat hampir setiap proses penuaan yang biasa kita kenal telah dimatikan. Pembuluh darah tidak terus memburuk. Kualitas protein tidak menurun secara bertahap. Inflamasi, kanker, dan kegagalan lain yang terkait usia tidak meningkat seiring usia. Tidak ada organ yang ditransplantasikan, dan tidak ada terapi yang memperlambat penumpukan perubahan DNA di dalam sel.

Apa yang akan gagal berikutnya?

Sebuah studi pemodelan komputasional baru menggabungkan kurva matematis kelangsungan hidup populasi dengan simulasi komputer tentang kehilangan sel yang digerakkan mutasi pada empat jaringan. Studi ini memberi satu jawaban bersyarat: kehilangan sel secara bertahap setelah **mutasi somatik** yang merusak pada akhirnya dapat menjadi hambatan, terutama di otak dan jantung. Mutasi somatik adalah perubahan DNA yang diperoleh satu sel tubuh selama hidup. Mutasi ini tidak diwariskan melalui sel telur atau sperma, dan sebagian besar perubahan semacam itu tidak membunuh sel ataupun menyebabkan penyakit.

Hasil yang paling mudah dikutip dari studi ini adalah median umur hasil model antara **146 dan 194 tahun**, bergantung pada bagaimana kegagalan empat jaringan diizinkan saling bergantung. Namun itu bukan perkiraan mengenai berapa lama manusia dapat hidup saat ini. Itu bukan hasil yang diprediksi dari suatu terapi. Tidak ada manusia, hewan, atau intervensi anti-penuaan yang diuji.

Angka tersebut berasal dari dunia yang sengaja dibuat mustahil. Memahami dunia itulah hasil sebenarnya.



Model menghapus hampir semua proses penuaan progresif sebelum menanyakan apa yang akan dilakukan kehilangan sel akibat mutasi. Ini adalah dunia model bersyarat, bukan jalur terapi.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pertama, bangun populasi yang nyaris tidak menua

Para penulis memulai dengan data mortalitas dari Swiss. Mereka membekukan risiko tahunan kematian pada tingkat yang diukur sekitar usia 30 tahun, lalu mempertahankan risiko rendah itu tetap sama selamanya. Dalam kehidupan nyata, mortalitas meningkat tajam seiring usia. Dalam skenario acuan ini, tidak demikian.

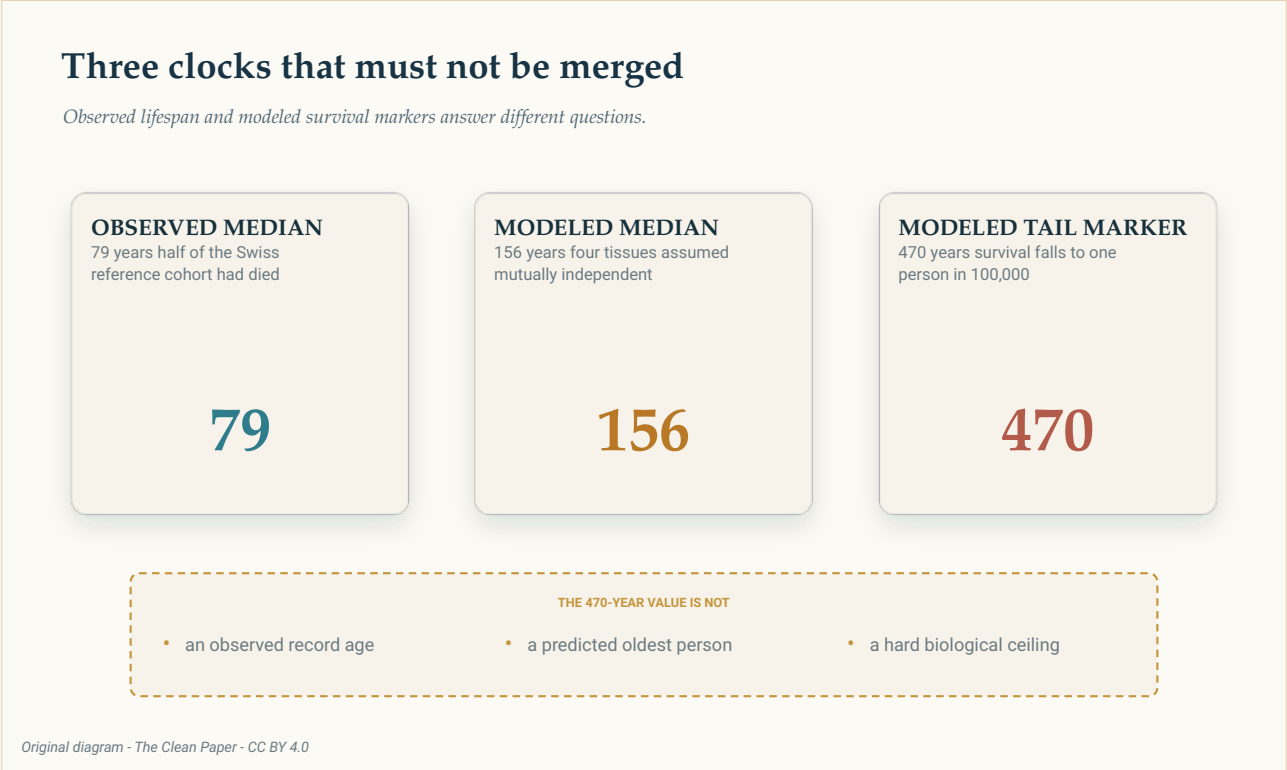
Bahkan populasi sederhana ini masih kehilangan orang akibat **mortalitas latar belakang**: semua penyebab kematian di luar proses mutasi yang sedang dimodelkan. Namun karena risiko itu tidak pernah meningkat, aritmetikanya memanjang ke rentang waktu yang luar biasa. Median sisa umur dalam model adalah **1.759 tahun**. Titik ketika hanya satu orang tetap hidup untuk setiap 100.000 orang dalam populasi awal terjadi pada **29.221 tahun**.

Tidak satu pun angka itu merupakan klaim biologis. Angka-angka tersebut menunjukkan apa yang terjadi ketika risiko tahunan rendah pada awal dewasa diekstrapolasikan tanpa batas.

Makalah menggunakan beberapa “jam” yang tidak boleh dicampur:

- **Median teramati** pada populasi referensi Swiss adalah 79 tahun.
- Rekor umur manusia teramati yang digunakan makalah adalah 122 tahun.

- **Median hasil model** adalah waktu ketika separuh populasi simulasi telah meninggal.
- **Maksimum hasil model** dalam makalah bukanlah manusia tertua yang mungkin. Ini adalah waktu ketika kelangsungan hidup turun menjadi 0,001%, atau satu penyintas untuk setiap 100.000 orang yang memulai.



Umur teramati, median hasil model, dan penanda kelangsungan hidup satu-dalam-100.000 menjawab pertanyaan yang berbeda. Penanda 470 tahun bukan umur rekor yang diprediksi ataupun batas biologis yang keras.

The Clean Paper CC BY 4.0

Mengapa satu penyintas dalam 100.000 disebut “maksimum”?

Simulasi dengan kurva kelangsungan hidup yang mulus mungkin tidak pernah benar-benar mencapai nol. Karena itu, para penulis memilih fraksi penyintas yang sangat kecil, 0,001%, sebagai titik akhir operasional. Ini memungkinkan perbandingan yang konsisten antara berbagai run model. Bukan berarti biologi memiliki dinding pada usia tersebut, dan bukan pula berarti titik itu mengidentifikasi individu tertua yang mungkin.

Sel yang tidak mudah mengganti dirinya menjadi hambatan lebih awal

Model berikutnya menambahkan kehilangan sel akibat mutasi. Mutasi dihitung mematikan hanya ketika merusak cukup banyak materi genetik esensial sehingga sel menjadi tidak berfungsi. Probabilitas terjadinya hal itu tidak pasti dan dimodelkan, bukan diukur pada setiap sel.

Para penulis pertama-tama mempertimbangkan dua populasi **sel pascamitosis**: sel matang yang tidak secara rutin diganti melalui pembelahan. Contohnya adalah neuron kortikal dan kardiomiosit, sel otot yang membuat jantung berkontraksi.

Dengan kehilangan neuron ditambahkan ke risiko latar belakang yang dibekukan, populasi model mencapai median **194 tahun** dan penanda satu-dalam-100.000 pada **557 tahun**. Dengan kehilangan kardiomiosit, nilainya **208 tahun** dan **868 tahun**. Median waktu kegagalan organ saja, sebelum mortalitas latar belakang ditambahkan, sekitar 198 dan 212 tahun.

Keluaran ini tidak menunjukkan bahwa otak atau jantung nyata memiliki jam hitung mundur. Keluaran tersebut mengatakan bahwa di dalam model ini, ketika hampir setiap masalah progresif lain telah dihapus, kehilangan sel dari populasi yang sedikit mengalami penggantian rutin menjadi penting jauh lebih awal daripada risiko latar belakang konstan sendirian.

Penggantian sel mengubah aritmetika

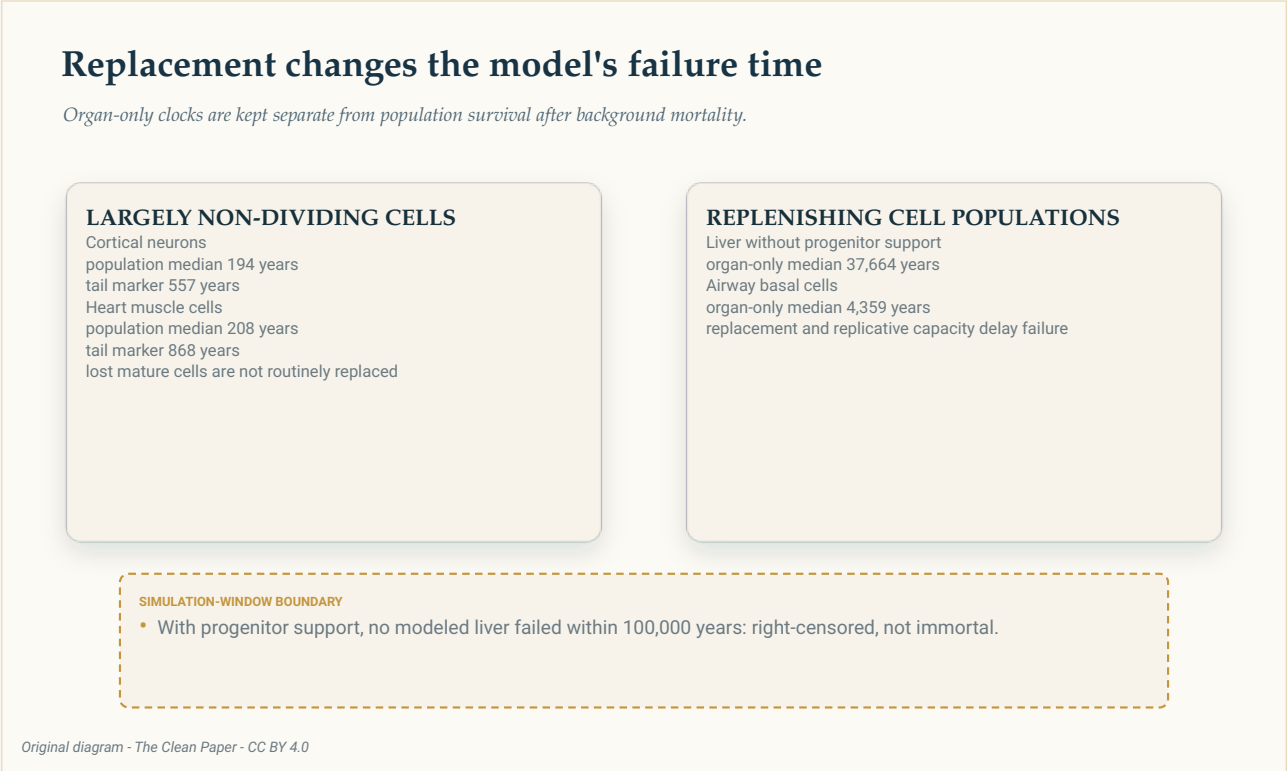
Jaringan yang membelah berperilaku berbeda karena sel yang hilang dapat digantikan.

Untuk sel hati tanpa dukungan populasi progenitor, median waktu kegagalan organ hasil model adalah **37.664 tahun**. Namun setelah risiko latar belakang yang dibekukan ditambahkan, median populasi kembali turun menjadi **1.755 tahun**, dekat dengan skenario acuan tanpa penuaan. Kegagalan hati akibat mutasi terjadi begitu lambat sehingga kematian latar belakang lebih dulu mendominasi.

Ketika model memberi hati populasi progenitor yang mampu mengganti sel, tidak ada hati simulasi yang mencapai ambang kegagalan selama **jendela 100.000 tahun**. Itu bukan hati yang abadi. Ini adalah hasil tersensor-kanan: pengamatan berakhir sebelum kegagalan model terjadi.

Sel basal respiratorik, yang membantu mengganti lapisan saluran napas, mencapai median kegagalan organ hasil model **4.359 tahun** dan penanda satu-dalam-100.000 untuk organ saja **7.617 tahun**. Setelah mortalitas latar belakang ditambahkan, median sekitar 1.755 tahun dan penanda ekornya **7.132 tahun**.

Angka ribuan tahun ini bukan prediksi tentang paru-paru atau hati. Jaringan nyata mengalami inflamasi, fibrosis, kerusakan vaskular, kanker, infeksi, serta interaksi dengan organ lain yang tidak ada dalam model yang sengaja dilucuti ini.



Sel yang sebagian besar tidak membelah dan jaringan yang dapat mengganti sel merespons kehilangan sel hasil model secara berbeda. Waktu kegagalan organ saja dipisahkan dari kelangsungan hidup populasi setelah mortalitas latar belakang ditambahkan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Empat jaringan model menghasilkan 156 tahun hanya jika diasumsikan independen

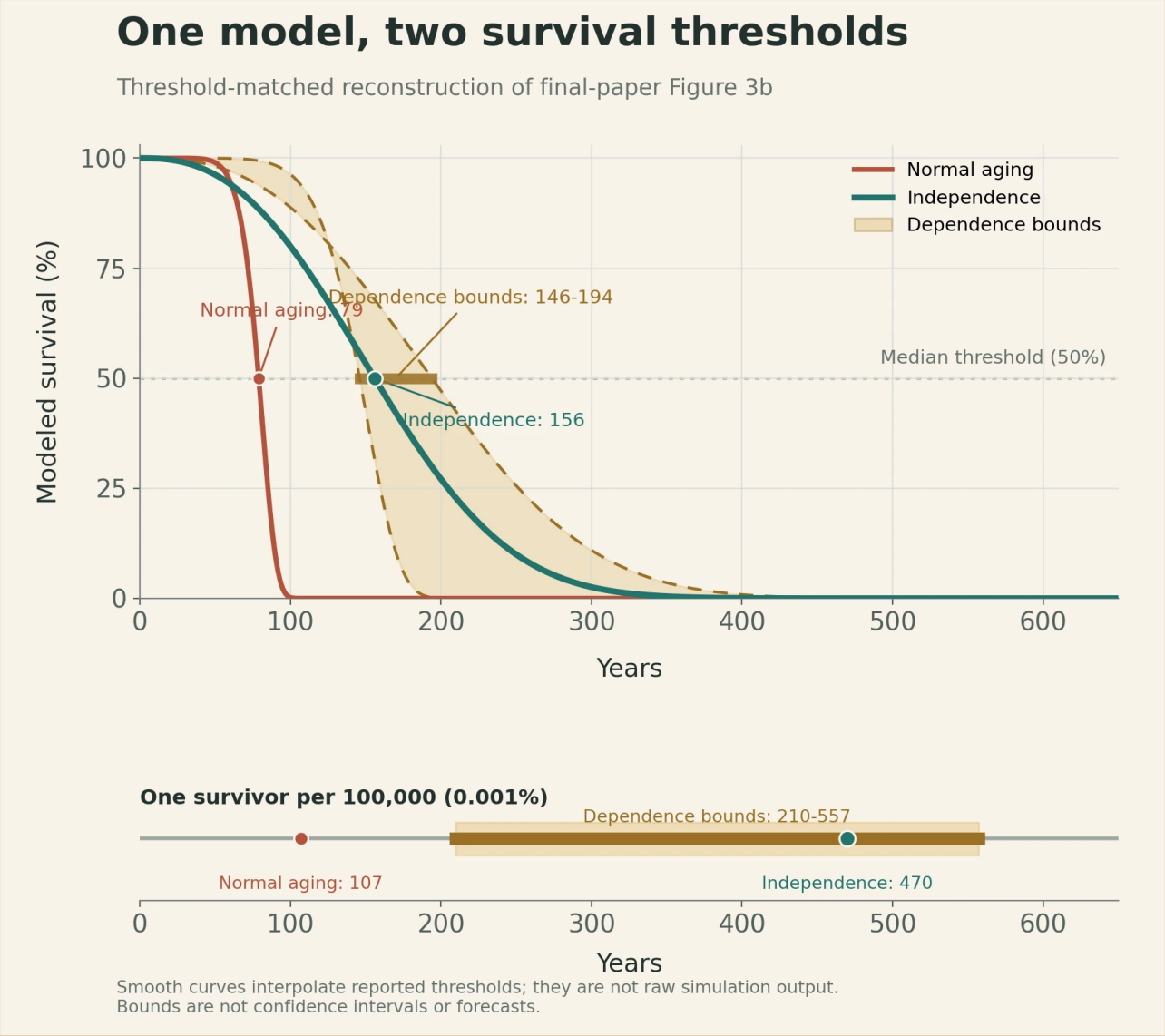
Para penulis kemudian menggabungkan neuron, kardiomiosit, hepatosit, dan sel basal respiratorik. Tubuh direpresentasikan sebagai **sistem keandalan**: jika satu komponen yang dibutuhkan gagal, organisme model dianggap gagal. Risiko latar belakang usia 30 tahun yang dibekukan tetap dipertahankan.

Untuk menggabungkan empat model jaringan, para penulis memperlakukan tubuh sebagai sistem seri: organisme model bertahan hanya selama setiap komponen jaringan yang diperlukan tetap bekerja. Jika diasumsikan **saling independen**, kegagalan satu jaringan tidak mengubah peluang kegagalan jaringan lain, sehingga keempat probabilitas kelangsungan hidup dapat dikalikan. Dengan asumsi ini, median umur hasil model adalah **156 tahun**. Penanda satu-dalam-100.000 adalah **470 tahun**.

Asumsi independensi memang memudahkan perhitungan, tetapi organ tubuh tidak bekerja secara terpisah. Mereka berbagi suplai darah, inflamasi, hormon, saraf, dan stres sistemik. Kegagalan satu organ dapat mengubah kondisi organ lain.

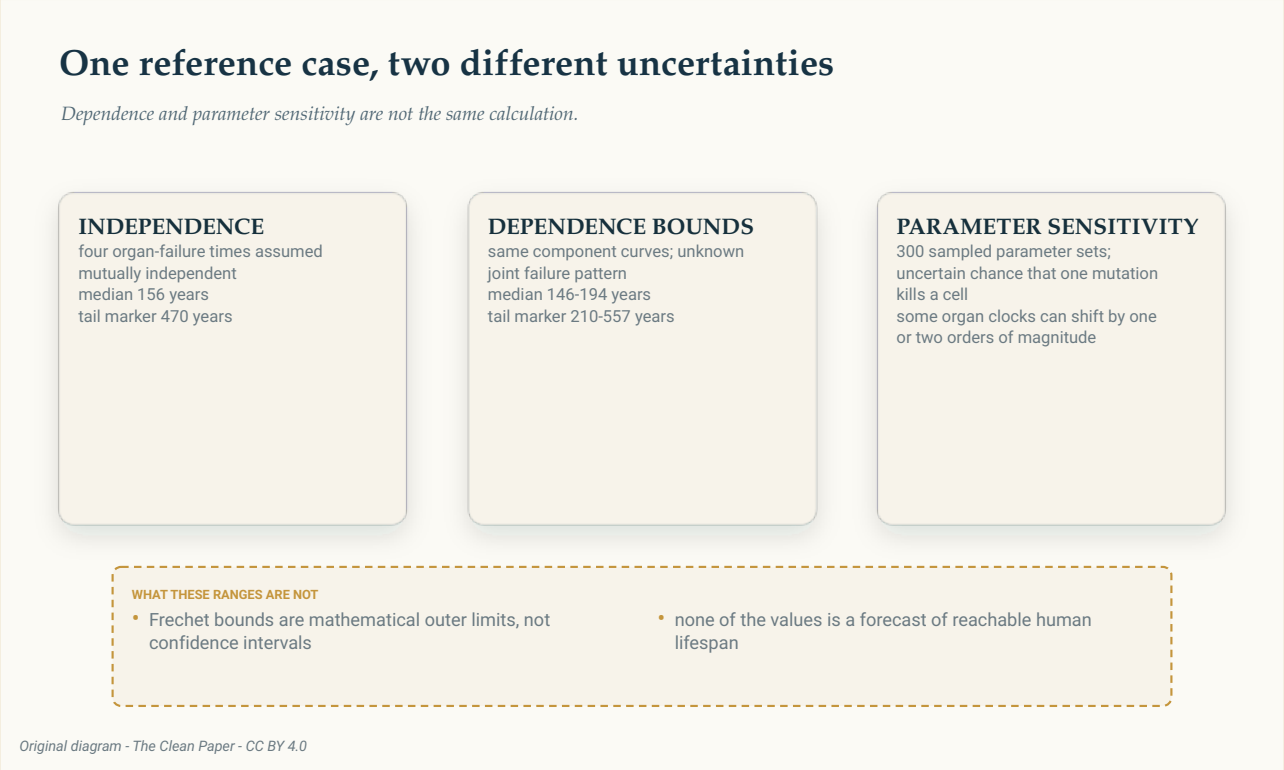
Untuk menunjukkan seberapa besar ketergantungan yang tidak diketahui dapat mengubah hasil, para penulis menghitung **batas Fréchet**: batas matematis terluar bagi kurva kelangsungan hidup gabungan ketika kurva tiap komponen diketahui, tetapi pola ketergantungan di antaranya tidak. Rentang median yang dihasilkan adalah **146 hingga 194 tahun**. Rentang satu-dalam-100.000 adalah **210 hingga 557 tahun**.

Rentang tersebut bukan interval kepercayaan untuk sebuah prediksi. Nilai atas berkorespondensi dengan waktu kegagalan yang selaras sempurna. Dengan lebih dari dua komponen, batas bawah Frechet bahkan mungkin tidak berkorespondensi dengan pola gabungan yang dapat dicapai. Batas itu menunjukkan seberapa jauh hasil dapat berubah ketika model mengetahui perilaku tiap komponen, tetapi tidak mengetahui bagaimana kegagalan mereka saling berkaitan.



Kurva teal adalah hasil empat jaringan di bawah independensi. Selubung amber menghubungkan rekonstruksi yang dicocokkan pada ambang dari batas ketergantungan matematis, sementara kurva rust memberikan referensi penuaan normal makalah. Karena data kurva sumber final tidak dipublikasikan, garis mulus menginterpolasi titik potong 50% dan 0,001% yang dilaporkan; ini bukan pengulangan simulasi. Batas tersebut adalah limit matematis, bukan interval kepercayaan atau ramalan.

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



Hasil independensi adalah satu kasus referensi. Batas ketergantungan merupakan limit luar matematis, dan 300 set parameter menunjukkan ketidakpastian tambahan dalam seberapa sering sebuah mutasi diasumsikan membunuh sel.

The Clean Paper CC BY 4.0

Apa itu batas ketergantungan?

Bayangkan empat komponen masing-masing memiliki peluang yang diketahui untuk tetap bekerja pada waktu tertentu, tetapi kita tidak tahu apakah mereka cenderung gagal bersama. Batas Frechet memberi rentang terluas yang diizinkan secara matematis untuk hasil gabungan tanpa memilih pola ketergantungan tertentu. Batas ini adalah pagar terhadap informasi yang hilang, bukan batang galat dari pengamatan manusia berulang.

Probabilitas mutasi mematikan adalah sumber ketidakpastian besar

Satu masukan model sangat sulit: peluang bahwa sebuah mutasi baru akan mematikan bagi sel.

Suplemen mengulang analisis pada **300 set parameter**. Untuk mutasi satu huruf maupun insersi atau delesi pendek, peluang yang diasumsikan bahwa satu mutasi membunuh sel memiliki batas bawah bersama **1,94 x 10^-7**. Batas atas spesifik sel adalah **2,25 x 10^-4** untuk neuron, **1,08 x 10^-4** untuk

kardiomiosit, **1,02 x 10^-4** untuk hepatosit, **1,60 x 10^-4** untuk sel progenitor hati, dan **1,77 x 10^-4** untuk sel basal saluran napas. Nilai diambil secara independen pada skala logaritmik, sehingga dapat berbeda beberapa orde magnitudo, bukan sekadar beberapa persen.

Mengubah masukan yang tidak pasti ini menggeser beberapa usia kegagalan jaringan dengan faktor kira-kira 10 hingga 100. Meski demikian, setiap set parameter yang diuji mempertahankan urutan luas yang sama: jaringan yang tidak membelah menjadi dibatasi mutasi lebih awal daripada jaringan yang dapat mengganti sel. Urutan yang stabil itu mendukung perbandingan antarjenis jaringan, tetapi tidak memberi tahu kita estimasi umur mana yang tepat.

Analisis sensitivitas menjawab, “Apakah kesimpulan bertahan ketika masukan yang tidak pasti digeser?” Ia tidak mengungkap nilai masukan mana yang benar.

Model menghapus biologi yang dalam kenyataan biasanya datang lebih dulu

Skenario ini hanya mencakup empat populasi sel. Ia memperlakukan mutasi mematikan sebagai kejadian tingkat sel yang independen dan merepresentasikan kegagalan organ dengan ambang populasi yang dipilih. Ia menghilangkan disfungsi subletal, ketika sel bertahan tetapi bekerja buruk. Ia menghilangkan ekspansi klon rusak yang mengalahkan sel sehat. Ia menyederhanakan interaksi antarorgan.

Kanker juga dikesampingkan. Model mengasumsikan transformasi ganas dibersihkan oleh pengawasan imun, sehingga kanker tidak meningkat seiring usia. Umpan balik inflamasi, endokrin, vaskular, dan neural yang progresif tidak ada.

Ada juga masalah kontrafaktual yang lebih dalam. Laju mutasi diperkirakan dari jaringan nyata di dalam tubuh nyata yang menua. Namun model kemudian menempatkan laju tersebut di dalam tubuh tempat stres oksidatif dan proses penuaan progresif lain telah dihapus. Tidak ada populasi yang memungkinkan premis gabungan itu divalidasi secara langsung.

Menambahkan cara-cara kegagalan yang dihilangkan hanya dapat membuat batas atas yang diusulkan datang lebih awal. Itu tidak akan membuat usia yang dilaporkan menjadi lebih mudah dicapai.

Untuk apa sebenarnya angka-angka besar itu

Dibaca maju, makalah tampak bergerak dari 1.759 tahun turun ke 156. Dibaca mundur, tujuannya menjadi lebih jelas.

Skenario acuan dengan median 1.759 tahun memang sengaja dibuat tidak realistis. Ia membangun dunia tempat usia tidak lagi menaikkan sebagian besar risiko. Kehilangan akibat mutasi di otak dan

jantung model kemudian menarik dunia itu kembali ke rentang yang masih melampaui kelangsungan hidup manusia yang teramati, tetapi jauh di bawah skenario buatan tersebut.

Kesenjangan itu mendukung gagasan yang sempit: akumulasi mutasi somatik dapat tetap menjadi batas bermakna bahkan jika banyak proses penuaan progresif lain menghilang. Ini tidak menetapkan bahwa mutasi adalah satu-satunya penyebab penuaan. Ini tidak mengatakan bahwa menghilangkan mutasi akan menghasilkan usia yang dilaporkan. Studi tidak memodelkan intervensi maupun bahaya dan pertukaran akibat mengubah laju mutasi.

Nilai latihan ini bukan janji umur yang ekstrem. Tujuannya adalah menanyakan kegagalan apa yang masih tersisa setelah penyebab yang lebih jelas disingkirkan.

Singkatnya

Studi ini menggunakan model demografis dan keandalan jaringan untuk menanyakan bagaimana kehilangan sel akibat mutasi dapat membatasi umur dalam dunia kontrafaktual tempat hampir semua proses penuaan progresif lain telah dihilangkan. Mortalitas latar belakang dibekukan selamanya pada tingkat Swiss kontemporer usia 30 tahun. Hanya empat populasi sel model yang digabungkan, dan tidak ada transplantasi atau intervensi pengurang mutasi yang diizinkan. Di bawah asumsi independensi, model menghasilkan median umur 156 tahun dan penanda kelangsungan hidup satu-dalam-100.000 sebesar 470 tahun. Ketika para penulis mengizinkan hubungan apa pun yang mungkin secara matematis di antara kegagalan jaringan, batas matematis terluar memperlebar rentang tersebut menjadi 146–194 dan 210–557 tahun. Neuron dan sel otot jantung menjadi hambatan lebih awal daripada populasi hati dan saluran napas dalam model. Ini adalah keluaran simulasi bersyarat, bukan batas manusia yang teramati, ramalan terapi, ataupun bukti bahwa manusia dapat hidup hingga usia tersebut.

Penilaian tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan makalah: Dalam model yang sengaja sangat disederhanakan, kehilangan akibat mutasi pada sel yang sebagian besar tidak membelah menjadi hambatan penting jauh lebih awal daripada risiko kematian latar belakang rendah yang dibekukan. Keluaran tepatnya bergantung pada model organ, asumsi ketergantungan, dan parameter mutasi mematikan.

Apa yang berguna tetapi bersyarat: Median gabungan adalah 156 tahun jika keempat jaringan diasumsikan saling independen. Dengan kurva komponen yang sama tetapi ketergantungan tidak diketahui, batas matematis terluar memberi rentang 146–194 tahun. Penanda satu-dalam-100.000 adalah 470 tahun di bawah independensi dan 210-557 di seluruh batas.

Apa yang tidak ditunjukkannya: Bahwa manusia dapat hidup hingga 194 atau 557 tahun; bahwa usia tersebut adalah batas biologis keras; bahwa mutasi somatik merupakan satu-satunya penyebab penuaan; bahwa terapi apa pun dapat menghilangkan proses penuaan lain; atau bahwa pengurangan

mutasi akan menghasilkan keluaran model tersebut.

Keterbatasan utama: Empat populasi sel mewakili seluruh tubuh; mortalitas latar belakang dibekukan pada usia 30 selamanya; kanker dan mekanisme penuaan progresif lain dihapus berdasarkan asumsi; interaksi organ disederhanakan; laju mutasi berasal dari jaringan yang benar-benar menua; beberapa ambang kegagalan dan probabilitas mematikan adalah pilihan model; dan kontrafaktual pusat tidak dapat diuji pada populasi manusia yang setara.

Seberapa besar keyakinan yang layak dimiliki pembaca umum? Tinggi bahwa angka-angka yang dilaporkan mengikuti model dan pilihan parameter yang dinyatakan. Sedang untuk perbedaan kualitatif antara jaringan yang tidak membelah dan jaringan yang dapat mengganti sel dalam asumsi tersebut. Sangat rendah bahwa angka usia apa pun dalam judul memprediksi umur manusia yang benar-benar dapat dicapai.

Sumber

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