The Clean Paper

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

Líkan fjarlægði nánast öll stigvaxandi öldrunarferli. Líkamsfrumustökkbreytingar enduðu samt hugsunartilraunina

Líkanið segir ekki að menn geti lifað í 194 ár. Það frystir bakgrunnsdánartíðni við þrítugt, útilokar nánast öll önnur stigvaxandi öldrunarferli og spyr hvenær frumumissir af völdum stökkbreytinga í fjórum líkanvefjum myndi valda bilun. Stóru tölurnar eru skilyrtar niðurstöður, ekki raunhæfur aldur eða meðferðarspár.

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

Líkan fjarlægði nánast öll stigvaxandi öldrunarferli. Líkamsfrumustökkbreytingar enduðu samt hugsunartilraunina

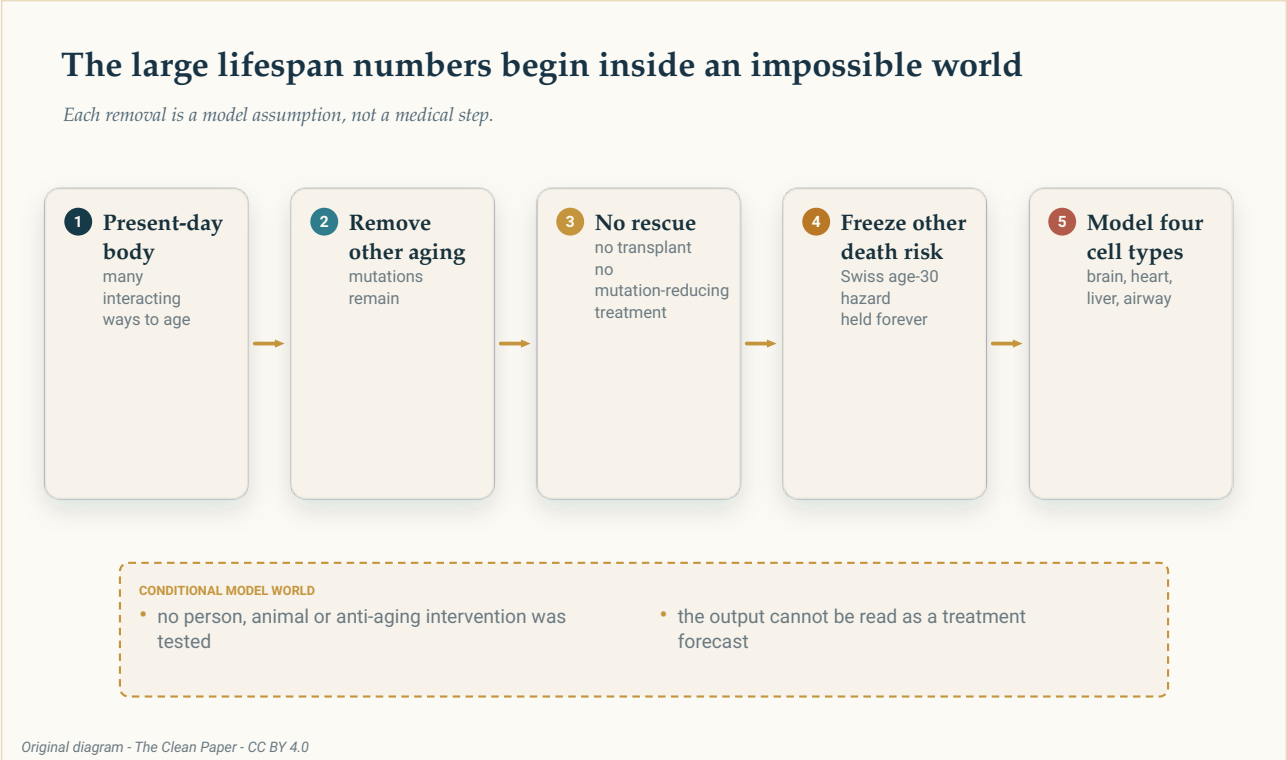
Ímyndið ykkur mannslíkama þar sem nánast öll kunnugleg öldrunarferli hafa verið slökkt. Æðar hrörna ekki smám saman. Prótein missa ekki stöðugt gæði. Bólga, krabbamein og aðrar aldurstengdar bilanir aukast ekki með aldri. Ekkert líffæri er ígrætt og engin meðferð hægir á uppsöfnun DNA-breytinga inni í frumum.

Hvað myndi bila næst?

Ný tölvulíkansrannsókn sameinar stærðfræðilegar lifunarkúrfur þýðis við tölvuhermanir á frumumissi knúnum af stökkbreytingum í fjórum vefjum. Hún gefur eitt skilyrt svar: hægfara tap frumna eftir skaðlegar **líkamsfrumustökkbreytingar** gæti að lokum orðið flöskuháls, sérstaklega í heila og hjarta. Líkamsfrumustökkbreyting er DNA-breyting sem ein líkamsfruma öðlast á ævinni. Hún erfist ekki með egg- eða sáðfrumu og flestar slíkar breytingar hvorki drepa frumuna né valda sjúkdómi.

Sú tala sem auðveldast er að vitna í úr rannsókninni er reiknað miðgildi líftíma á bilinu **146 til 194 ár**, eftir því hvernig gert er ráð fyrir að bilanir í vefjunum fjórum tengist. En þetta er ekki mat á því hversu lengi fólk getur lifað í dag. Þetta er ekki spáð niðurstaða meðferðar. Engin manneskja, dýr eða öldrunarmeðferð var prófuð.

Þessi tala á aðeins við um vísvitandi óraunhæft líkan. Það er einmitt tilgangurinn: að sjá hvað gerist þegar nánast öllum öðrum öldrunarferlum er haldið utan við reikninginn.



Líkanið fjarlægir nánast öll stigvaxandi öldrunarferli áður en það spyr hvað frumumissir vegna stökkbreytinga myndi gera. Þetta er skilyrtur líkanheimur, ekki meðferðaráætlun.

The Clean Paper CC BY 4.0

Fyrst: byggjum þýði sem eldist varla

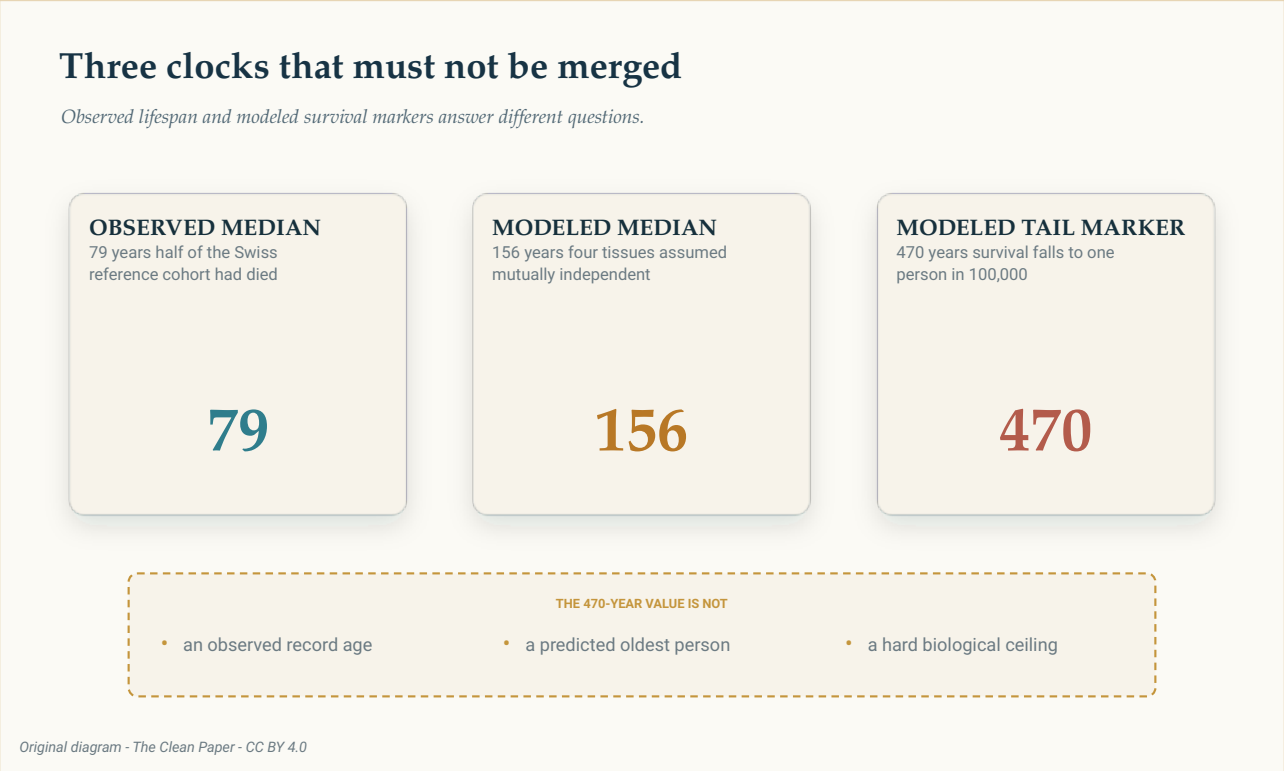
Höfundarnir byrjuðu á dánartíðnigögnum frá Sviss. Þeir frystu árlega dánaráhættu við það gildi sem mælist um 30 ára aldur og héldu þeirri lágu áhættu síðan fastri að eilífu. Í raunveruleikanum hækkar dánartíðni hratt með aldri. Í þessu grunnlíkani gerir hún það ekki.

Jafnvel þetta einfaldaða þýði missir enn fólk vegna **bakgrunnsdánartíðni**: allra dánarorsaka utan stökkbreytingarferlisins sem verið er að líkja eftir. En þar sem áhættan hækkar aldrei teygist reikningurinn yfir ótrúlega langan tíma. Reiknað miðgildi eftirlifandi líftíma er **1.759 ár**. Sá tími þegar aðeins einn einstaklingur er eftir á lífi af hverjum 100.000 í upphafshópnum kemur eftir **29.221 ár**.

Hvorug talan er líffræðileg fullyrðing. Þær sýna hvað gerist þegar lág árleg áhætta ungs fullorðins einstaklings er framlengd endalaust.

Greinin notar nokkrar „klukkur“ sem má ekki blanda saman:

- **Athugað miðgildi** í svissneska viðmiðunarþýðinu var 79 ár.
- Athugaða mannlega langlífismetið sem greinin notar var 122 ár.
- **Reiknað miðgildi** er sá tími þegar helmingur hermda þýðisins er látinn.
- Reiknað **hámark** greinarinnar er ekki elsti mögulegi einstaklingurinn. Það er tíminn þegar lifun fellur niður í 0,001%, eða einn eftirlifandi af hverjum 100.000 sem byrjuðu.



Mældur líftími, reiknað miðgildi og sá tími þegar aðeins einn af hverjum 100.000 er enn á lífi svara ólíkum spurningum. 470 ára talan er hvorki spá um metaldur né hörð líffræðileg mörk.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Hvers vegna kalla einn eftirlifanda af 100.000 „hámark“?**
>
> Hermun með sléttri lifunarkúrfu nær kannski aldrei nákvæmlega núlli. Höfundarnir völdu því mjög lítið eftirlifandi hlutfall, 0,001%, sem rekstrarlegt endapunkt. Það gerir kleift að bera saman mismunandi hermunarkeyrslur á samræmdan hátt. Það þýðir ekki að líffræðin hafi vegg við þennan aldur og það skilgreinir ekki elsta mögulega einstaklinginn.

Frumur sem geta ekki auðveldlega endurnýjast verða snemma flöskuháls

Næsta líkan bætir inn frumumissi af völdum stökkbreytinga. Stökkbreyting telst aðeins banvæn þegar hún skemmir nógu mikið af nauðsynlegu erfðaefni til að gera frumuna óstarfhæfa. Líkur á því eru óvissar og eru líkanaðar fremur en mældar fyrir hverja frumu.

Höfundarnir skoðuðu fyrst tvö þýði **eftir-mítóskra frumna**: þroskaðra frumna sem eru ekki reglulega endurnýjaðar með frumuskiptingu. Dæmin voru barkartaugafrumur og hjartavöðvafrumur, frumurnar sem láta hjartað dragast saman.

Þegar taugafrumutapi var bætt við frysta bakgrunnsáhættuna náði reiknaða þýðið miðgildi **194 ára** og einum-af-100.000 punktinum við **557 ár**. Með tapi hjartavöðvafrumna voru gildin **208 ár** og **868 ár**. Miðgildi líffærabilunar einnar sér, áður en bakgrunnsdánartíðni var bætt við, voru um 198 og 212 ár.

Þessar niðurstöður sýna ekki að raunverulegur heili eða hjarta hafi niðurtalningarklukku. Þær segja að innan líkansins, þegar nánast öll önnur stigvaxandi vandamál hafa verið fjarlægð, verði frumumissir úr frumuhópum með litla venjubundna endurnýjun mikilvægur mun fyrr en fasta bakgrunnsáhættan ein og sér.

Endurnýjun breytir reikningnum

Vefir sem skipta sér hegða sér öðruvísi því tapaðar frumur geta verið endurnýjaðar.

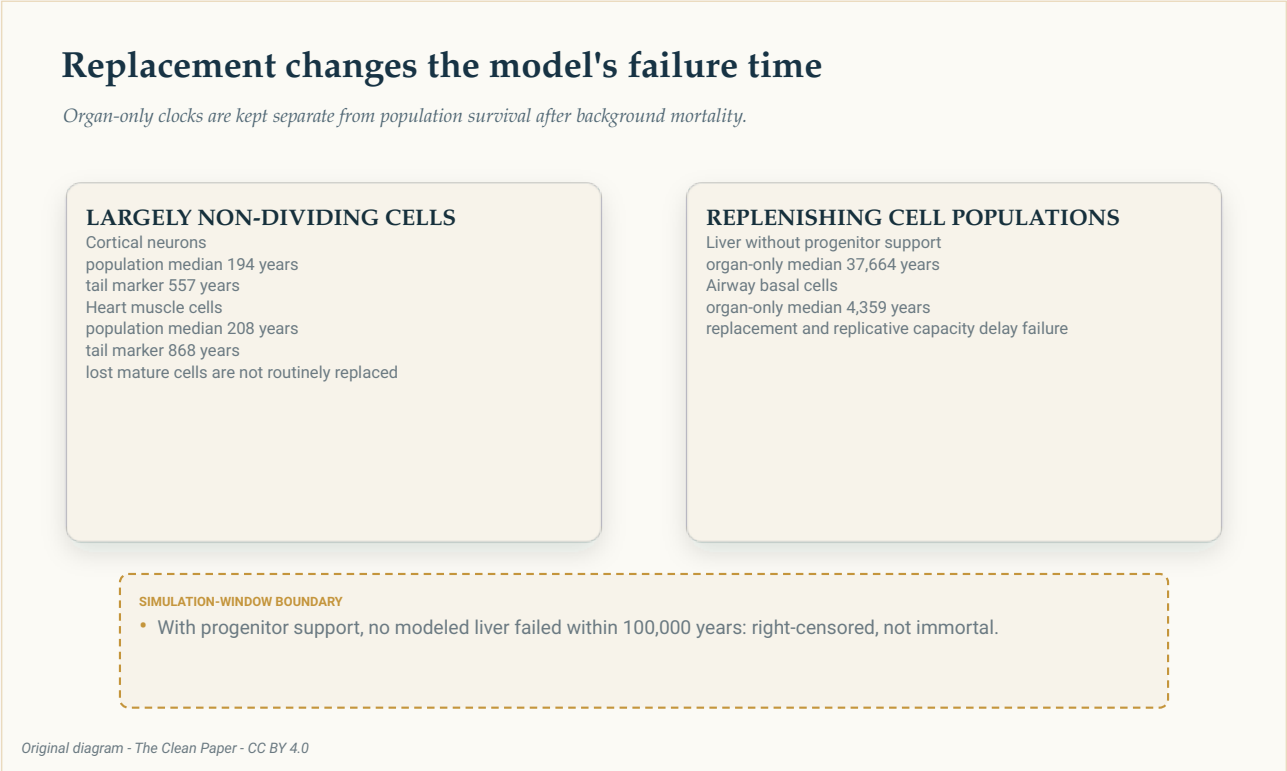
Fyrir lifrarfrumur án stuðnings frá forverafrumum var reiknað miðgildi líffærabilunar **37.664 ár**. En eftir að frystu bakgrunnsáhættunni var bætt við féll miðgildi þýðisins aftur niður í **1.755 ár**, nálægt óöldrunargrunnlínunni. Stökkbreytingardrifin lifrarbilun kom svo seint að bakgrunnsdauðsföll réðu fyrst.

Þegar líkanið gaf lifrinni forverafrumuhóp sem gat endurnýjað frumur náði engin hermd lifur bilunarmörkum innan **100.000 ára gluggans**. Það er ekki ódauðleg lifur. Það er hægri-skerð niðurstaða:

athugun lauk áður en líkanbilun kom fram.

Grunnfrumur öndunarvega, sem hjálpa til við að endurnýja slímhúð loftvega, náðu reiknuðu miðgildi líffærabilunar **4.359 ár** og líffæra-einum-af-100.000 punktinum **7.617 ár**. Eftir að bakgrunnsdánartíðni var bætt við var miðgildið um 1.755 ár og hala-punkturinn **7.132 ár**.

Þessi þúsund ár eru ekki spár um lungu eða lifur. Raunverulegir vefir verða fyrir bólgu, bandvefsmyndun, æðaskaða, krabbameini, sýkingum og samskiptum við önnur líffæri sem þetta niðurstrípaða líkan inniheldur ekki.



Frumur sem að mestu skipta sér ekki og vefir sem endurnýjast bregðast ólíkt við reiknuðum frumumissi. Tími líffærabilunar einnar sér er haldinn aðskildum frá lifun þýðisins eftir að bakgrunnsdánartíðni hefur verið bætt við.

The Clean Paper CC BY 4.0

Fjórir líkanvefir gefa 156 ár aðeins ef þeir eru óháðir

Höfundarnir sameinuðu síðan taugafrumur, hjartavöðvafrumur, lifrarfrumur og grunnfrumur öndunarvega. Í líkaninu bilaði lífveran um leið og einn nauðsynlegur þáttur bilaði. Bakgrunnsáhættan, sem hafði verið fest við gildið um þrítugt, var áfram höfð með.

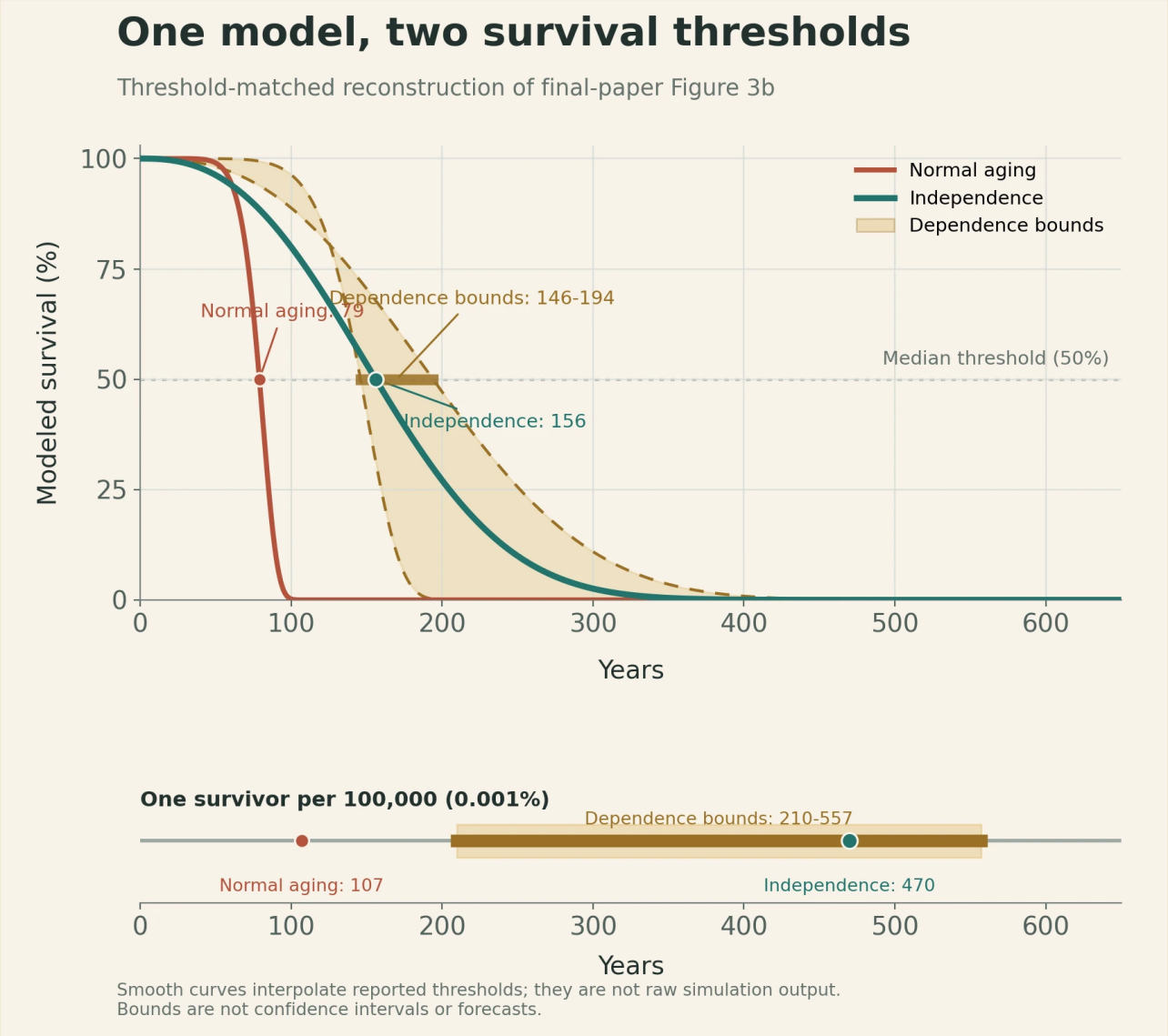
Til að sameina vefjalíkönin fjögur meðhöndluðu höfundarnir líkamann sem raðkerfi: líkanlífveran lifði aðeins á meðan allir nauðsynlegir vefjaþættir héldu áfram að starfa. Við **gagnkvæmt óhæði** myndi vitneskja um hvenær einn vefur bilaði ekki breyta bilunarlíkum annars, þannig að hægt væri að margfalda lifunarlíkurnar fjórar. Með þeirri forsendu var reiknað miðgildi líftíma **156 ár**. Einn-af-

100.000 punkturinn var **470 ár**.

Óhæði er stærðfræðilega þægilegt en líffæri eru ekki óháðar vélar. Þau deila blóðflæði, bólgu, hormónum, taugum og kerfisálagi. Bilun í einu getur breytt aðstæðum í öðru.

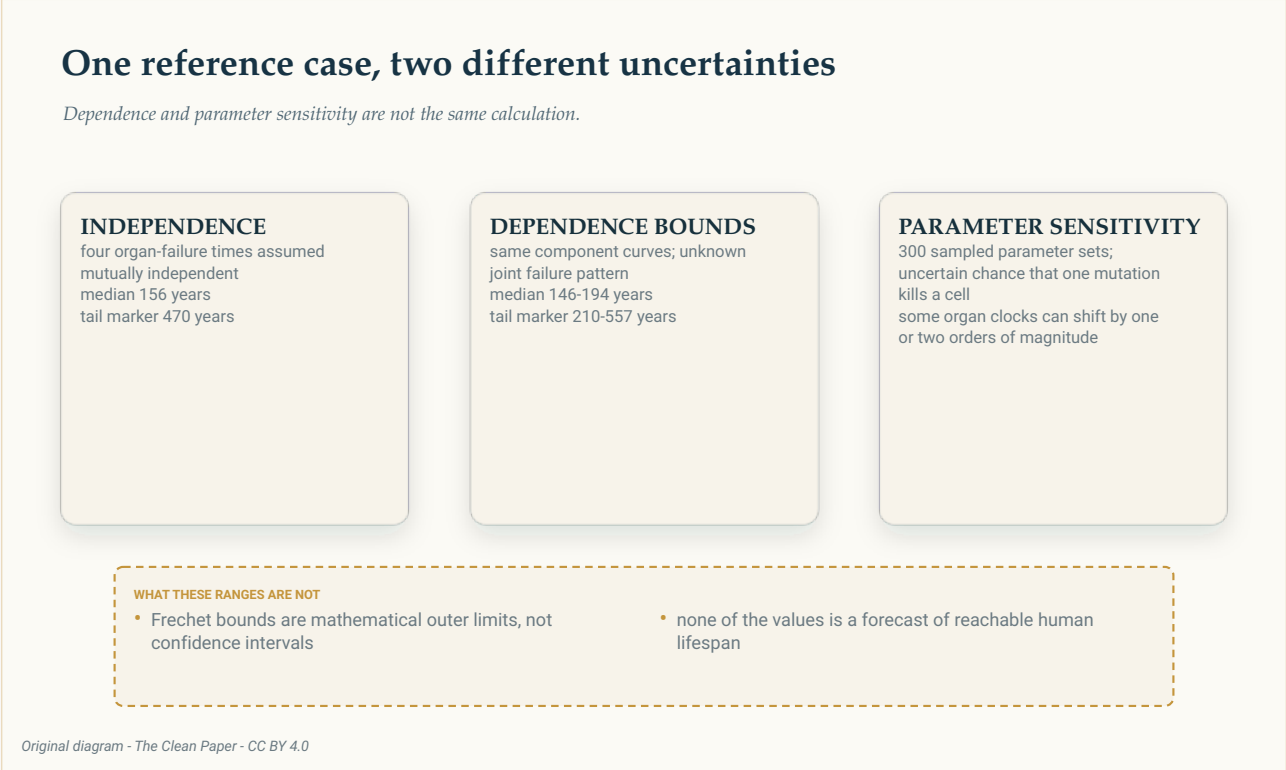
Til að sýna hvað óþekkt innbyrðis háð gæti gert reiknuðu höfundarnir **Fréchet-mörk**: stærðfræðileg ytri mörk á sameinaða lifunarkúrfu þegar lifun hvers þáttar er þekkt en háð þeirra ekki. Miðgildisbilið varð **146 til 194 ár**. Einn-af-100.000 bilið varð **210 til 557 ár**.

Þessi bil eru ekki öryggisbil um spá. Efri gildið samsvarar fullkomlega samstilltum bilunartímum. Með fleiri en tveimur þáttum þarf neðra Fréchet-markið ekki að samsvara neinu mögulegu sameiginlegu mynstri. Mörkin sýna hve mikið svarið getur færst þegar líkanið þekkir hlutana en ekki hvernig bilanir þeirra ferðast saman.



Blágræna kúrfan er niðurstaða fjögurra vefja við óhæði. Rafgula svæðið tengir saman endurgerðir við sömu þröskulda fyrir stærðfræðileg háðsmörk, en ryðrauða kúrfan sýnir viðmið greinarinnar fyrir venjulega öldrun. Þar sem endanleg hrá kúrfugögn eru ekki birt slétta línurnar milli tilkynntu 50% og 0,001% skurðpunkta; þær eru ekki endurkeyrsla hermunarinnar. Mörkin eru stærðfræðileg mörk, ekki öryggisbil eða spár.

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



Niðurstaðan við óhæði er eitt viðmiðunartilfelli. Háðsmörk eru stærðfræðileg ytri mörk og 300 stikasett sýna viðbótaróvissu um hversu oft gert er ráð fyrir að stökkbreyting drepi frumu.

The Clean Paper CC BY 4.0

Hvað er háðsmark?

Segjum að fjórir þættir hafi hver um sig þekktar líkur á að starfa enn á tilteknum tíma, en við vitum ekki hvort þeir hafi tilhneigingu til að bila saman. Fréchet-mörk gefa breiðasta stærðfræðilega leyfilega bilið fyrir sameinaða niðurstöðu án þess að velja ákveðið háðsmynstur. Þau setja ytri stærðfræðileg mörk á það sem við vitum ekki; þau eru ekki skekkjubil byggð á endurteknum mælingum á fólki.

Líkur á banvænni stökkbreytingu eru stór óvissa

Eitt inntak líkansins er sérstaklega erfitt: líkurnar á að ný stökkbreyting verði banvæn fyrir frumu.

Viðaukinn endurkeyrði greininguna yfir **300 stikasett**. Fyrir bæði eins-basa stökkbreytingar og stuttar innskots- eða úrfellingar höfðu áætlaðar líkur á að ein stökkbreyting drepi frumu sameiginlegt neðra mark **1,94 x 10^-7**. Frumusértæku efri mörkin voru **2,25 x 10^-4** fyrir taugafrumur, **1,08 x 10^-4** fyrir hjartavöðvafrumur, **1,02 x 10^-4** fyrir lifrarfrumur, **1,60 x 10^-4** fyrir lifrarforverafrumur og **1,77 x 10^-4** fyrir grunnfrumur loftvega. Gildin voru valin óháð á lógaritmískum kvarða, þannig að

þau gátu verið frábrugðin um stærðargráður fremur en nokkur prósent.

Breyting þessara óvissu inntaka færði suma líffærabilunaraldra um um það bil 10 til 100 falt. Samt hélt hvert prófað stikasett sömu grófu röðun: vefir sem skipta sér ekki urðu stökkbreytingartakmarkaðir fyrr en vefir sem endurnýjast. Sú stöðuga röðun styrkir samanburð milli vefjategunda en segir ekki hvaða nákvæma líftímamat er rétt.

Næmnigreining svarar „heldur niðurstaðan þegar óviss inntök breytast?“ Hún segir ekki hvaða inntaksgildi er hið sanna.

Líkanið fjarlægir líffræði sem myndi venjulega koma fyrst

Sviðsmyndin inniheldur aðeins fjóra frumuhópa. Hún meðhöndlar banvænar stökkbreytingar sem óháða atburði á frumustigi og táknar líffærabilun með völdum þröskuldum frumufjölda. Hún sleppir undir-banvænni starfstruflun, þar sem fruma lifir en virkar illa. Hún sleppir útþenslu skaddaðra klóna sem keppa heilbrigðar frumur út. Hún einfaldar samskipti líffæra.

Krabbamein er einnig sett til hliðar. Líkanið gerir ráð fyrir að illkynja umbreytingar séu hreinsaðar af ónæmiseftirliti, þannig að krabbamein aukist ekki með aldri. Stigvaxandi bólgu-, innkirtla-, æða- og taugaendurgjöf vantar.

Það er líka dýpri mótsagnakennd forsenda. Stökkbreytingarhraðar voru metnir úr raunverulegum vefjum í raunverulega öldruðum líkama. Síðan setur líkanið þessa hraða í líkama þar sem oxunarálag og önnur stigvaxandi öldrunarferli hafa verið fjarlægð. Ekkert þýði er til þar sem hægt væri að sannprófa þessa sameinuðu forsendu beint.

Að bæta við öðrum, slepptum leiðum til bilunar gæti aðeins fært mögulegt efra mark fyrr. Það myndi ekki gera tilkynntu aldursgildin auðveldari að ná.

Til hvers stóru tölurnar eru í raun

Lesin áfram virðist greinin fara frá 1.759 árum niður í 156. Lesin afturábak verður tilgangurinn skýrari.

1.759 ára grunnlínan er vísvitandi fjarstæðukennd. Hún setur upp heim þar sem aldur hækkar ekki lengur flestar áhættur. Stökkbreytingardrifinn missir í líkanheila og -hjarta dregur síðan þennan heim aftur niður í bil sem er enn langt handan athugaðrar mannlegrar lifunar en langt undir gervigrunnlínunni.

Þessi munur styður þrönga hugmynd: uppsöfnun líkamsfrumustökkbreytinga gæti áfram verið mikilvæg takmörkun jafnvel ef mörg önnur stigvaxandi öldrunarferli hyrfu. Hann staðfestir ekki að stökkbreytingar séu eina orsök öldrunar. Hann segir ekki að útrýming stökkbreytinga skili þessum aldri. Rannsóknin líkir hvorki eftir inngripi né skaða og málamiðlunum við að breyta

stökkbreytingarhraða.

Gildi æfingarinnar er ekki loforð um öfgafullan líftíma. Hún er leið til að spyrja hvaða bilanir séu eftir þegar þær augljósu hafa verið fjarlægðar.

Í stuttu máli

Rannsóknin notaði lýðfræðilegt og vefja-áreiðanleikalíkan til að spyrja hvernig frumumissir af völdum stökkbreytinga gæti takmarkað líftíma í mótsagnakenndum heimi þar sem nánast öll önnur stigvaxandi öldrunarferli hefðu verið fjarlægð. Bakgrunnsdánartíðni var fryst að eilífu við nútíma svissneskt gildi við 30 ára aldur. Aðeins fjórir líkanfrumuhópar voru sameinaðir og hvorki ígræðsla né inngrip sem draga úr stökkbreytingum voru leyfð. Með óhæðisforsendunni gaf líkanið miðgildi líftíma 156 ár og 470 ár þar til aðeins einn af hverjum 100.000 var eftir á lífi. Þegar höfundarnir leyfðu hvaða stærðfræðilega mögulegt samband sem er milli vefjabilana víkkuðu ytri mörk þessi gildi í 146–194 og 210–557 ár. Taugafrumur og hjartavöðvafrumur urðu fyrr flöskuhálsar en líkanlifur og loftvegar. Þetta eru skilyrtar hermunarniðurstöður, ekki athuguð mannleg mörk, meðferðarspár eða gögn um að fólk geti lifað svo lengi.

Raunsætt mat

Það sem greinin sýnir: Í vísvitandi niðurstrípuðu líkani verður stökkbreytingardrifinn missir í frumum sem að mestu skipta sér ekki mikilvægur flöskuháls mun fyrr en fryst lág bakgrunnsdánaráhætta. Nákvæm gildi ráðast af líffæralíkani, háðsforsendum og stikunum fyrir banvænar stökkbreytingar.

Það sem er gagnlegt en skilyrt: Sameinað miðgildi er 156 ár við gagnkvæmt óhæði. Með sömu vefjakúrfum en óþekktu háði gefa stærðfræðileg ytri mörk 146–194 ár. Einn-af-100.000 punktur líkansins er 470 ár við óhæði og 210–557 yfir mörkin.

Það sem hún sýnir ekki: Að fólk geti lifað í 194 eða 557 ár; að þessi aldursgildi séu hörð líffræðileg mörk; að líkamsfrumustökkbreytingar séu eina orsök öldrunar; að einhver meðferð geti fjarlægt önnur öldrunarferli; eða að minnkun stökkbreytinga myndi framleiða þessa niðurstöðu.

Helstu takmarkanir: Fjórir frumuhópar standa fyrir allan líkamann; bakgrunnsdánartíðni er fryst við 30 ára aldur að eilífu; krabbamein og önnur stigvaxandi öldrunarferli eru fjarlægð með forsendu; samskipti líffæra eru einfölduð; stökkbreytingarhraðar koma úr raunverulega öldruðum vefjum; nokkrir bilunarþröskuldar og banvænar líkur eru líkanval; og ekki er hægt að prófa kjarnamótsögnina í samsvarandi mannlegu þýði.

Hversu mikið traust ætti almennur lesandi að hafa? Mikið traust á því að tilkynntu tölurnar fylgi tilgreindu líkani og stikavali. Hóflegt traust á eigindlega muninum milli vefja sem skipta sér ekki og vefja sem endurnýjast innan þessara forsenda. Mjög lítið traust á því að einhver fyrirsagnartala spái um raunhæfan mannlegan líftíma.

Heimildir

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