The Clean Paper

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

Un modello ha rimosso quasi tutti i processi progressivi dell'invecchiamento. Le mutazioni somatiche hanno comunque posto fine all'esperimento mentale

Il modello non afferma che gli esseri umani possano vivere fino a 194 anni. Congela la mortalità di fondo al livello dei trent'anni, esclude quasi ogni altro meccanismo progressivo dell'invecchiamento e chiede quando la perdita cellulare causata dalle mutazioni porterebbe al cedimento di quattro tessuti modellizzati. I grandi numeri che produce sono risultati condizionati, non età raggiungibili né previsioni terapeutiche.

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

Un modello ha rimosso quasi tutti i processi progressivi dell'invecchiamento. Le mutazioni somatiche hanno comunque posto fine all'esperimento mentale

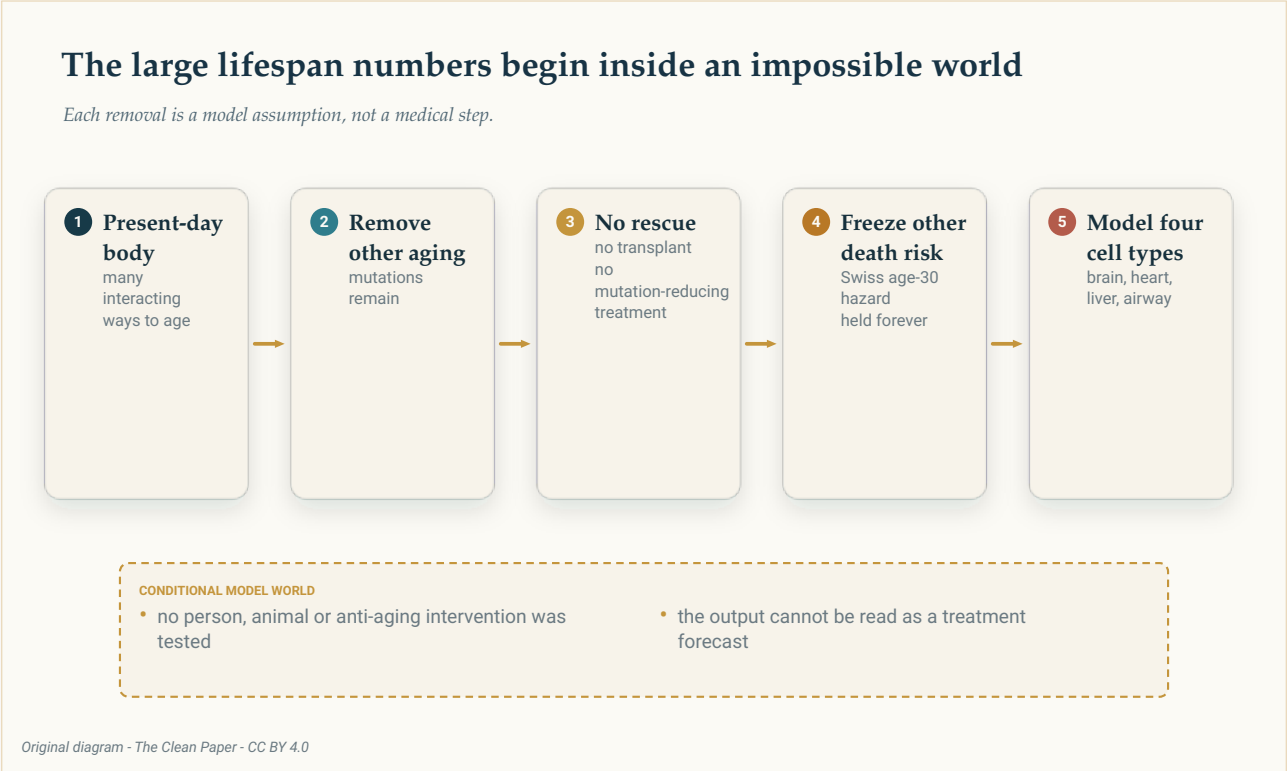
Immaginate un corpo umano in cui quasi tutti i processi familiari dell'invecchiamento siano stati disattivati. I vasi sanguigni non si deteriorano progressivamente. Le proteine non perdono gradualmente qualità. Infiammazione, cancro e altri cedimenti legati all'età non aumentano con il passare degli anni. Nessun organo viene trapiantato e nessun trattamento rallenta l'accumulo di alterazioni del DNA nelle cellule.

A quel punto, che cosa cederebbe per primo?

Un nuovo studio di modellistica computazionale combina curve matematiche di sopravvivenza della popolazione con simulazioni al computer della perdita cellulare causata dalle mutazioni in quattro tessuti. Offre una risposta condizionata: la graduale perdita di cellule dopo **mutazioni somatiche** dannose potrebbe infine diventare un collo di bottiglia, soprattutto nel cervello e nel cuore. Una mutazione somatica è un'alterazione del DNA acquisita da una cellula del corpo nel corso della vita. Non viene ereditata attraverso ovuli o spermatozoi e la maggior parte di queste alterazioni non uccide la cellula né causa una malattia.

Il risultato più facile da citare dello studio è una durata mediana modellizzata compresa tra **146 e 194 anni**, a seconda di come si assume che i cedimenti nei quattro tessuti siano legati tra loro. Ma non è una stima di quanto possano vivere oggi le persone, né il risultato previsto di un trattamento: lo studio non ha esaminato persone, animali o interventi anti-invecchiamento.

Quel numero appartiene a un mondo volutamente irreale. Il risultato dello studio sta proprio nel capire che cosa accadrebbe in quel mondo.



Il modello rimuove quasi tutti i processi progressivi dell'invecchiamento prima di chiedere che cosa farebbe la perdita cellulare causata dalle mutazioni. È uno scenario di modellizzazione costruito su ipotesi precise, non un piano terapeutico.

The Clean Paper CC BY 4.0

Per prima cosa, costruiamo una popolazione che quasi non invecchia

Gli autori sono partiti dai dati di mortalità della Svizzera. Hanno congelato il rischio annuale di morte al livello misurato intorno ai trent'anni, mantenendo poi quel basso rischio costante per sempre. Nella vita reale, la mortalità aumenta rapidamente con l'età. In questo scenario di base, non accade.

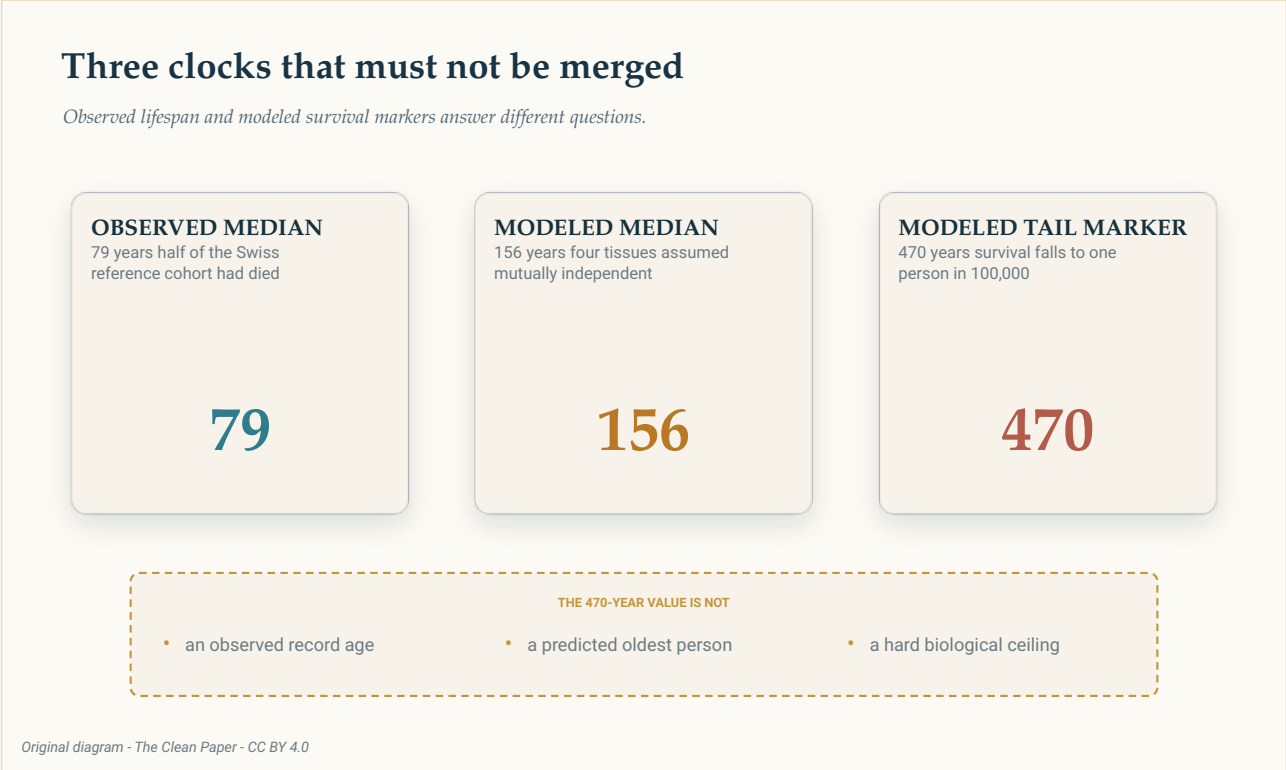
Anche questa popolazione semplificata continua a perdere persone per **mortalità di fondo**, cioè per tutte le cause di morte diverse dal processo mutazionale modellizzato. Poiché però quel rischio non aumenta mai, i tempi prodotti dal calcolo diventano straordinariamente lunghi. La mediana modellizzata della vita residua è di **1.759 anni**. Il punto in cui rimane in vita una sola persona ogni 100.000 della popolazione iniziale arriva a **29.221 anni**.

Nessuno dei due numeri è un'affermazione biologica. Mostrano che cosa accade quando un basso rischio annuale della prima età adulta viene estrapolato indefinitamente.

L'articolo usa diversi orologi che non devono essere confusi:

- La **mediana osservata** nella popolazione svizzera di riferimento era di 79 anni.

- Il record osservato di longevità umana usato nell'articolo era di 122 anni.
- Una **mediana modellizzata** è il tempo entro il quale è morta metà di una popolazione simulata.
- Il **massimo** modellizzato dell'articolo non è l'individuo più anziano possibile. È il momento in cui la sopravvivenza scende allo 0,001%, cioè a un sopravvissuto ogni 100.000 persone iniziali.



La durata osservata della vita, una mediana modellizzata e una soglia modellizzata di sopravvivenza di uno su 100.000 rispondono a domande diverse. La soglia di 470 anni non è un'età record prevista né un limite biologico rigido.

The Clean Paper CC BY 4.0

Perché chiamare «massimo» un sopravvissuto su 100.000?

Una simulazione con una curva di sopravvivenza liscia potrebbe non raggiungere mai esattamente lo zero. Gli autori hanno quindi scelto come punto finale operativo una frazione sopravvissuta molto piccola, lo 0,001%. Ciò permette di confrontare in modo coerente diverse esecuzioni del modello. Non significa che a quell'età esista un muro biologico e non identifica l'individuo più anziano possibile.

Le cellule che non possono sostituirsi facilmente diventano il primo collo di bottiglia

Il modello successivo aggiunge la perdita cellulare causata dalle mutazioni. Una mutazione viene contata come letale soltanto quando danneggia una quantità sufficiente di materiale genetico essenziale da rendere la cellula non funzionale. La probabilità che ciò avvenga è incerta e viene modellizzata, non misurata per ogni cellula.

Gli autori hanno considerato inizialmente due popolazioni di **cellule post-mitotiche**, cioè cellule mature che normalmente non vengono sostituite mediante divisione. Gli esempi erano i neuroni corticali e i cardiomiociti, le cellule muscolari che fanno contrarre il cuore.

Aggiungendo la perdita neuronale al rischio di fondo congelato, la popolazione modellizzata ha raggiunto una mediana di **194 anni** e la soglia di uno su 100.000 a **557 anni**. Con la perdita dei cardiomiociti, i valori erano **208 anni** e **868 anni**. I tempi mediani di cedimento del solo organo, prima di aggiungere la mortalità di fondo, erano di circa 198 e 212 anni.

Questi risultati non mostrano che un cervello o un cuore reale contengano un conto alla rovescia. Dicono che, all'interno di questo modello, quando quasi ogni altro problema progressivo è stato rimosso, la perdita di cellule da popolazioni con scarso ricambio ordinario diventa importante molto prima di quanto farebbe da solo il rischio di fondo costante.

Il ricambio cambia l'aritmetica

I tessuti con cellule in divisione si comportano diversamente perché le cellule perdute possono essere reintegrate.

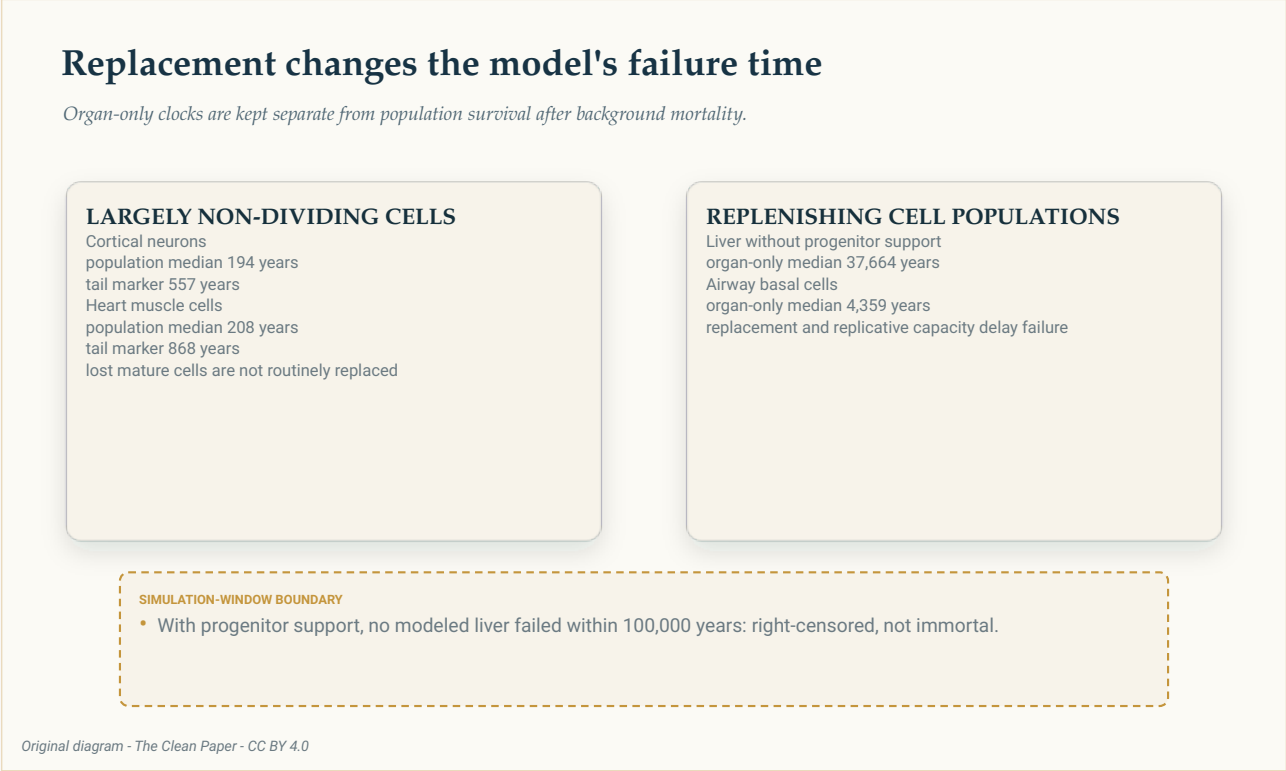
Per le cellule epatiche prive del sostegno di una popolazione progenitrice, il tempo mediano modellizzato di cedimento dell'organo era di **37.664 anni**. Tuttavia, dopo aver aggiunto il rischio di fondo congelato, la mediana della popolazione è tornata a **1.755 anni**, vicina allo scenario di base senza invecchiamento. Il cedimento epatico causato dalle mutazioni avveniva così tardi che le morti di fondo dominavano prima.

Quando il modello assegnava al fegato una popolazione progenitrice capace di reintegrare le cellule, nessun fegato simulato raggiungeva la soglia di cedimento entro la **finestra di 100.000 anni**. Non è un fegato immortale. È un risultato censurato a destra: l'osservazione è terminata prima che si verificasse un cedimento modellizzato.

Le cellule basali respiratorie, che contribuiscono al rinnovo del rivestimento delle vie aeree, raggiungevano una mediana modellizzata di cedimento dell'organo pari a **4.359 anni** e una soglia di uno su 100.000, per il solo organo, pari a **7.617 anni**. Dopo aver aggiunto la mortalità di fondo, la mediana era di circa 1.755 anni e la soglia nella coda di **7.132 anni**.

Queste migliaia di anni non sono previsioni sui polmoni o sul fegato. I tessuti reali subiscono in-

fiammazione, fibrosi, danni vascolari, cancro, infezioni e interazioni con altri organi che questo modello ridotto all'essenziale non contiene.



Le cellule in gran parte non proliferanti e i tessuti capaci di rinnovarsi rispondono in modo diverso alla perdita cellulare modellizzata. I tempi di cedimento del solo organo sono tenuti separati dalla sopravvivenza della popolazione dopo l'aggiunta della mortalità di fondo.

The Clean Paper CC BY 4.0

Quattro tessuti modellizzati producono 156 anni soltanto sotto l'ipotesi di indipendenza

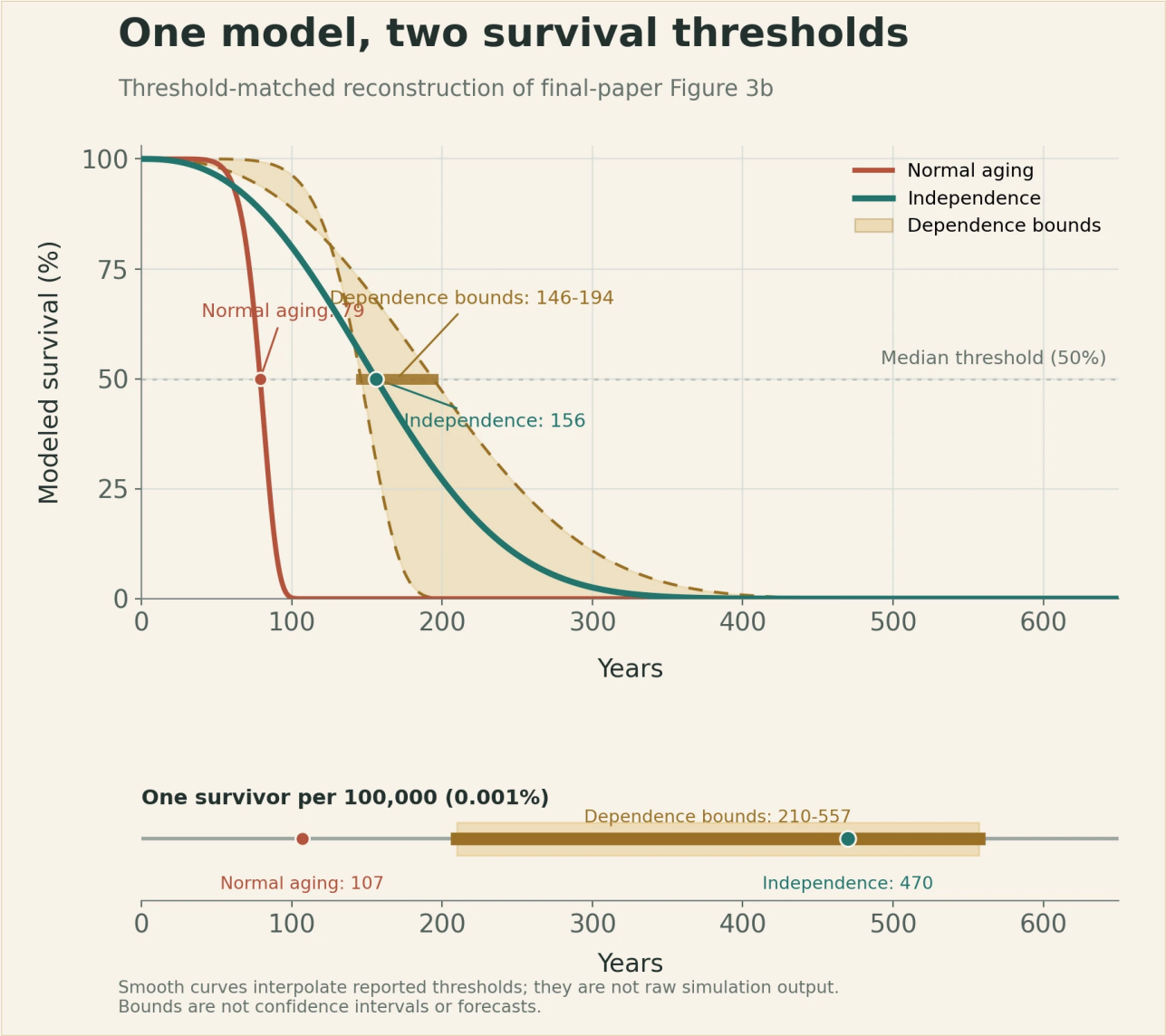
Gli autori hanno poi combinato neuroni, cardiomiociti, epatociti e cellule basali respiratorie. Il corpo era rappresentato come un **sistema di componenti in serie**: se un componente necessario cedeva, cedeva anche l'organismo modellizzato. Il rischio di fondo congelato al livello dei trent'anni rimaneva presente.

Per combinare i quattro modelli tissutali, gli autori hanno trattato il corpo come un sistema in serie: l'organismo modellizzato sopravviveva soltanto finché continuava a funzionare ogni componente tissutale richiesto. Con **indipendenza reciproca**, sapere quando cedeva un tessuto non modificava la probabilità di cedimento di un altro, per cui le quattro probabilità di sopravvivenza potevano essere moltiplicate. Con questa ipotesi, la durata mediana modellizzata della vita era di **156 anni**. La soglia di uno su 100.000 era di **470 anni**.

L'indipendenza è matematicamente comoda, ma gli organi non sono macchine indipendenti. Condividono apporto sanguigno, infiammazione, ormoni, nervi e stress sistemico. Il cedimento di uno può modificare le condizioni degli altri.

Per mostrare l'effetto di una dipendenza ignota, gli autori hanno calcolato i **limiti di Fréchet**: limiti matematici esterni della curva di sopravvivenza combinata quando è nota la curva di ciascun componente ma non la dipendenza tra essi. L'intervallo mediano risultante era di **146–194 anni**. L'intervallo per la soglia di uno su 100.000 era di **210–557 anni**.

Questi intervalli non sono intervalli di confidenza intorno a una previsione. Il valore superiore corrisponde a tempi di cedimento perfettamente allineati. Con più di due componenti, il limite inferiore di Fréchet potrebbe non corrispondere ad alcuna configurazione congiunta realmente raggiungibile. I limiti mostrano quanto può cambiare la risposta quando il modello conosce le parti, ma non il modo in cui i loro cedimenti si propagano insieme.



La curva verde petrolio è il risultato dei quattro tessuti sotto l'ipotesi di indipendenza. L'inviluppo ambra collega ricostruzioni, fatte corrispondere alle soglie, dei limiti matematici di dipendenza, mentre la curva color ruggine

rappresenta il riferimento dell'articolo per l'invecchiamento normale. Poiché i dati della curva finale non sono pubblicati, le linee lisce interpolano gli attraversamenti riportati al 50% e allo 0,001%; non sono una nuova esecuzione della simulazione. I limiti sono confini matematici, non intervalli di confidenza né previsioni.

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

One reference case, two different uncertainties

Dependence and parameter sensitivity are not the same calculation.

INDEPENDENCE
four organ-failure times assumed mutually independent
median 156 years
tail marker 470 years

DEPENDENCE BOUNDS
same component curves; unknown joint failure pattern
median 146-194 years
tail marker 210-557 years

PARAMETER SENSITIVITY
300 sampled parameter sets; uncertain chance that one mutation kills a cell
some organ clocks can shift by one or two orders of magnitude

WHAT THESE RANGES ARE NOT

- Frechet bounds are mathematical outer limits, not confidence intervals
- none of the values is a forecast of reachable human lifespan

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Il risultato sotto indipendenza è un caso di riferimento. I limiti di dipendenza sono confini matematici esterni e 300 insiemi di parametri mostrano un'ulteriore incertezza sulla frequenza con cui si presume che una mutazione uccida una cellula.

The Clean Paper CC BY 4.0

Che cos'è un limite di dipendenza?

Supponiamo che quattro componenti abbiano ciascuno una probabilità nota di essere ancora funzionanti in un certo momento, ma che non sappiamo se tendano a cedere insieme. I limiti di Fréchet forniscono il più ampio intervallo matematicamente consentito per il risultato combinato, senza scegliere una particolare struttura di dipendenza. Descrivono i limiti imposti dall'informazione mancante, non barre d'errore ricavate da osservazioni umane ripetute.

La probabilità che una mutazione sia letale è una grande fonte di incertezza

Un input del modello è particolarmente difficile da definire: la probabilità che una nuova mutazione sia letale per una cellula.

Il supplemento ha ripetuto l'analisi con **300 insiemi di parametri**. Sia per le mutazioni di una singola lettera sia per le brevi inserzioni o delezioni, il limite inferiore comune della probabilità assunta che una mutazione uccida una cellula era **1,94 × 10^-7**. I limiti superiori specifici per tipo cellulare erano **2,25 × 10^-4** per i neuroni, **1,08 × 10^-4** per i cardiomiociti, **1,02 × 10^-4** per gli epatociti, **1,60 × 10^-4** per le cellule progenitrici epatiche e **1,77 × 10^-4** per le cellule basali delle vie aeree. I valori erano campionati indipendentemente su scala logaritmica, quindi potevano variare di ordini di grandezza e non soltanto di una piccola percentuale.

Modificare questi input incerti spostava alcune età di cedimento dei tessuti di fattori compresi all'incirca tra 10 e 100. Nonostante ciò, tutti gli insiemi di parametri esaminati conservavano lo stesso ordinamento generale: i tessuti non proliferanti diventavano limitati dalle mutazioni prima dei tessuti capaci di rinnovarsi. La stabilità di questo ordinamento sostiene il confronto tra tipi di tessuto, ma non dice quale stima precisa della durata della vita sia corretta.

Un'analisi di sensibilità risponde alla domanda: «La conclusione sopravvive quando cambiano gli input incerti?». Non rivela quale valore dell'input sia vero.

Il modello elimina processi biologici che normalmente arriverebbero prima

Lo scenario comprende soltanto quattro popolazioni cellulari. Tratta le mutazioni letali come eventi indipendenti a livello cellulare e rappresenta il cedimento degli organi mediante soglie scelte per la popolazione. Omette la disfunzione subletale, in cui una cellula sopravvive ma lavora male. Omette l'espansione di cloni danneggiati che superano le cellule sane. Semplifica le interazioni tra organi.

Anche il cancro viene accantonato. Il modello assume che le trasformazioni maligne siano eliminate dalla sorveglianza immunitaria, per cui il cancro non aumenta con l'età. Sono assenti retroazioni progressive di tipo infiammatorio, endocrino, vascolare e nervoso.

Esiste inoltre un problema controfattuale più profondo. I tassi di mutazione sono stati stimati da tessuti reali all'interno di corpi reali che invecchiano. Il modello colloca poi quei tassi in un corpo dal quale sono stati eliminati lo stress ossidativo e altri processi progressivi dell'invecchiamento. Non esiste alcuna popolazione in cui questa combinazione di premesse possa essere convalidata direttamente.

Aggiungere i modi di cedimento omessi potrebbe soltanto anticipare un eventuale limite superiore proposto. Non renderebbe più facili da raggiungere le età riportate.

A che cosa servono davvero i grandi numeri

Letto in avanti, l'articolo sembra scendere da 1.759 anni a 156. Letto al contrario, il suo scopo diventa più chiaro.

Il valore di base di 1.759 anni è deliberatamente assurdo. Costruisce un mondo in cui l'età non aumenta più la maggior parte dei rischi. La perdita causata dalle mutazioni nel cervello e nel cuore modellizzati riporta poi quel mondo verso un intervallo ancora superiore alla sopravvivenza umana osservata, ma molto inferiore allo scenario artificiale di base.

Questa distanza sostiene un'idea circoscritta: l'accumulo di mutazioni somatiche potrebbe rimanere un vincolo significativo anche se molti altri processi progressivi dell'invecchiamento scomparissero. Non stabilisce che le mutazioni siano l'unica causa dell'invecchiamento. Non afferma che eliminare le mutazioni produrrebbe le età riportate. Lo studio non modella né un intervento né i danni e i compromessi legati alla modifica dei tassi di mutazione.

Il valore dell'esercizio non è una promessa di vita estrema. È un modo per chiedere quali cedimenti rimangano dopo aver rimosso quelli più ovvi.

In breve

Questo studio ha usato un modello demografico e di affidabilità dei tessuti per chiedere in che modo la perdita cellulare causata dalle mutazioni potrebbe limitare la durata della vita in un mondo controfattuale nel quale quasi ogni altro processo progressivo dell'invecchiamento fosse stato eliminato. La mortalità di fondo è stata congelata per sempre al livello contemporaneo dei trent'anni in Svizzera. Sono state combinate soltanto quattro popolazioni cellulari modellizzate e non erano ammessi trapianti o interventi capaci di ridurre le mutazioni. Sotto l'ipotesi di indipendenza, il modello ha prodotto una durata mediana della vita di 156 anni e una soglia di sopravvivenza di uno su 100.000 a 470 anni. Quando gli autori hanno consentito qualunque relazione matematicamente possibile tra i cedimenti tissutali, i limiti esterni hanno ampliato questi valori a 146–194 e 210–557 anni. I neuroni e le cellule del muscolo cardiaco diventavano colli di bottiglia prima delle popolazioni modellizzate del fegato e delle vie aeree. Sono risultati condizionati di una simulazione, non limiti osservati nell'uomo, previsioni terapeutiche o prove che le persone possano vivere fino a quelle età.

Valutazione critica

Che cosa mostra l'articolo: in un modello deliberatamente ridotto all'essenziale, la perdita causata dalle mutazioni nelle cellule in gran parte non proliferanti diventa un importante collo di bottiglia molto prima di un basso rischio di morte di fondo congelato. I risultati precisi dipendono dal modello degli organi, dalle ipotesi sulla dipendenza e dai parametri relativi alle mutazioni letali.

Che cosa è utile, ma dipende dalle ipotesi: la mediana integrata è di 156 anni sotto indipendenza

reciproca. Con le stesse curve dei componenti ma una dipendenza ignota, i limiti matematici esterni forniscono 146–194 anni. La soglia modellizzata di uno su 100.000 è di 470 anni sotto indipendenza e di 210–557 anni lungo i limiti.

Che cosa non mostra: che le persone possano vivere fino a 194 o 557 anni; che quelle età siano limiti biologici rigidi; che le mutazioni somatiche siano l'unica causa dell'invecchiamento; che un trattamento possa eliminare gli altri processi dell'invecchiamento; o che ridurre le mutazioni produrrebbe il risultato modellizzato.

Principali limiti: quattro popolazioni cellulari rappresentano un intero corpo; la mortalità di fondo è congelata per sempre al livello dei trent'anni; il cancro e gli altri meccanismi progressivi dell'invecchiamento vengono rimossi per ipotesi; le interazioni tra organi sono semplificate; i tassi di mutazione provengono da tessuti reali che invecchiano; diverse soglie di cedimento e probabilità letali sono scelte del modello; e il controfattuale centrale non può essere esaminato in una popolazione umana equivalente.

Quanta fiducia dovrebbe avere un lettore non specialista? Fiducia elevata nel fatto che i numeri riportati derivino dal modello e dalle scelte dei parametri dichiarate. Fiducia moderata nel contrasto qualitativo tra tessuti non proliferanti e tessuti capaci di rinnovarsi, date quelle ipotesi. Fiducia molto bassa nel fatto che qualunque età da titolo preveda una durata di vita umana raggiungibile.

Fonti

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