The Clean Paper

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

En modell fjernet nesten alle progressive aldringsprosesser. Somatiske mutasjoner avsluttet likevel tankeeksperimentet

Modellen sier ikke at mennesker kan leve i 194 år. Den fryser bakgrunnsdødeligheten ved 30 års alder, utelukker nesten alle andre progressive aldringsmekanismer og spør når mutasjonsdrevet celletap i fire modellerte vev ville føre til svikt. De store tallene er betingede modellresultater, ikke oppnåelige aldre eller behandlingsprognoser.

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

En modell fjernet nesten alle progressive aldringsprosesser. Somatiske mutasjoner avsluttet likevel tankeeksperimentet

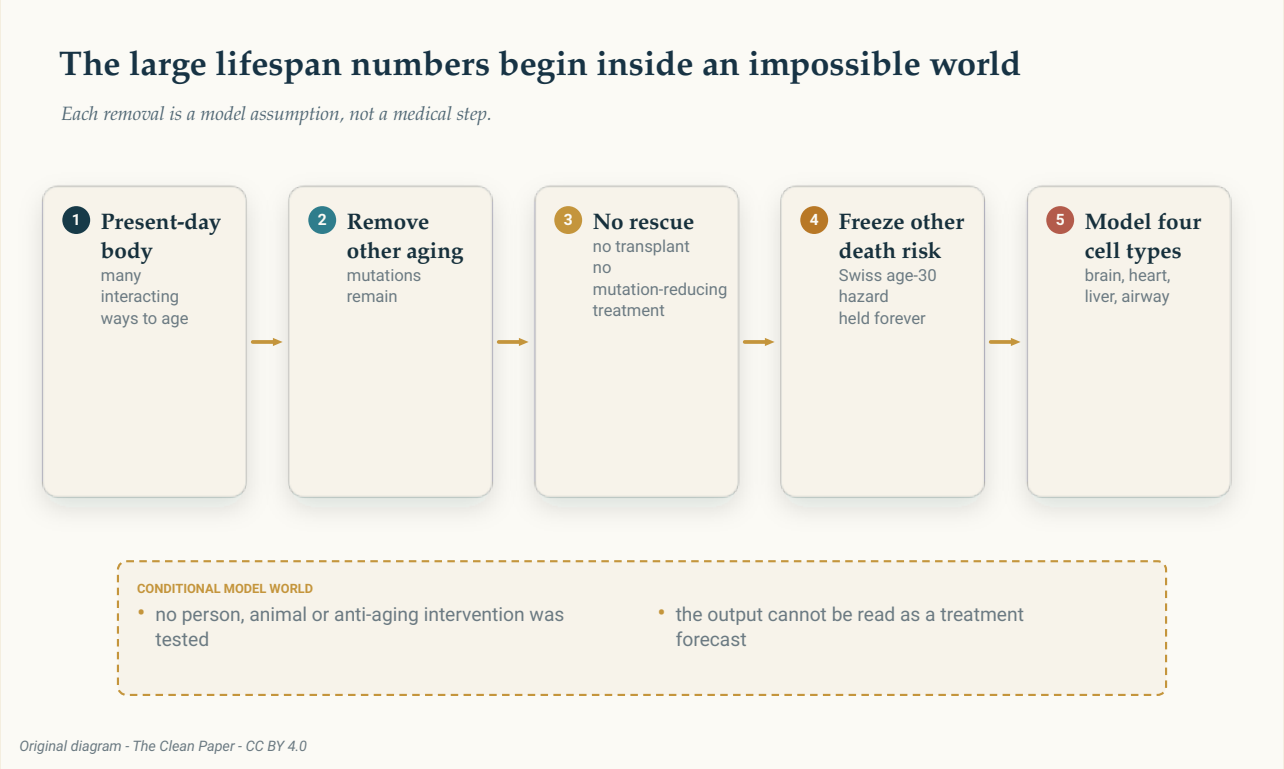
Forestill deg en menneskekropp der nesten alle kjente aldringsprosesser er slått av. Blodårene forverres ikke gradvis. Proteiner mister ikke jevnt kvalitet. Betennelse, kreft og andre aldersrelaterte svikt-former øker ikke med alderen. Ingen organer transplanteres, og ingen behandling bremser opphopningen av DNA-endringer inne i cellene.

Hva ville svikte først etter dette?

En ny datamodelleringsstudie kombinerer matematiske overlevelseskurver for befolkninger med datasimuleringer av mutasjonsdrevet celletap i fire vev. Den gir ett betinget svar: Det gradvise tapet av celler etter skadelige **somatiske mutasjoner** kan til slutt bli en flaskehals, særlig i hjernen og hjertet. En somatisk mutasjon er en DNA-endring som én kroppscelle får i løpet av livet. Den arves ikke gjennom egg eller sædceller, og de fleste slike endringer verken dreper cellen eller forårsaker sykdom.

Studiens mest iøynefallende resultat er en modellert median levetid på mellom **146 og 194 år**, avhengig av hvordan svikt i fire vev tillates å avhenge av hverandre. Men dette er ikke et anslag på hvor lenge mennesker kan leve i dag. Det er ikke et forventet resultat av en behandling. Ingen mennesker, dyr eller anti-aldringsbehandlinger ble testet.

Tallet hører hjemme i en bevisst umulig verden. Å forstå denne verdenen er selve resultatet.



Modellen fjerner nesten alle progressive aldringsprosesser før den spør hva mutasjonsdrevet celletap ville gjøre. Dette er en betinget modellverden, ikke en behandlingsplan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Først bygges en befolkning som nesten ikke eldes

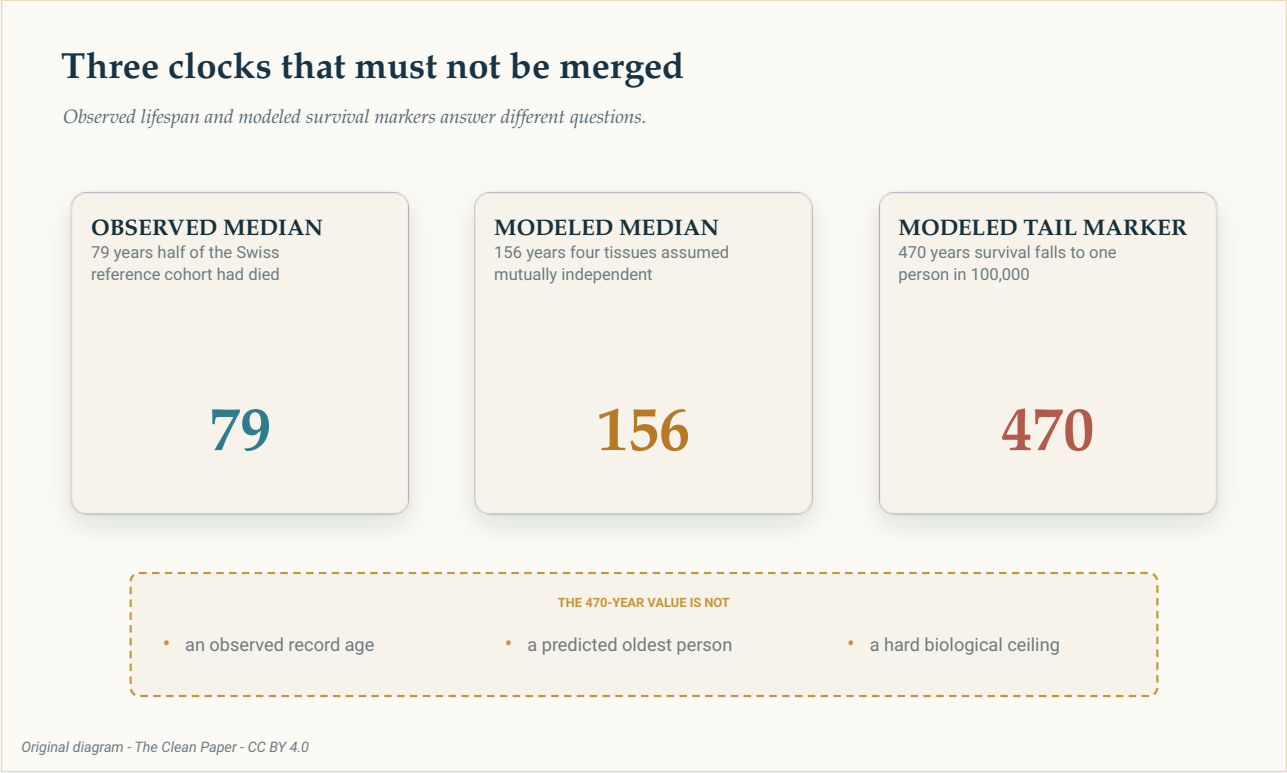
Forfatterne begynte med dødelighetsdata fra Sveits. De frøs den årlige dødsrisikoen på nivået målt rundt 30-årsalderen og holdt deretter denne lave risikoen konstant for alltid. I virkeligheten stiger dødeligheten bratt med alderen. I denne grunnmodellen gjør den ikke det.

Selv denne forenklede befolkningen mister fortsatt mennesker til **bakgrunnsdødelighet**: alle dødsårsaker utenfor mutasjonsprosessen som modelleres. Men siden risikoen aldri øker, strekkes regnestykket til ekstraordinære tidsrom. Den modellerte medianen for gjenværende levetid er **1 759 år**. Punktet der bare én av 100 000 personer i startbefolkningen fortsatt er i live, nås ved **29 221 år**.

Ingen av tallene er biologiske påstander. De viser hva som skjer når en lav årlig risiko fra tidlig voksen alder ekstrapoleres uten ende.

Artikkelen bruker flere klokker som ikke må blandes sammen:

- Den **observerte medianen** i den sveitsiske referansebefolkningen var 79 år.
- Den observerte menneskelige levetidsrekorden som artikkelen brukte, var 122 år.
- En **modellert median** er tidspunktet da halvparten av en simulert befolkning er død.
- Artikkelens modellerte **maksimum** er ikke det eldste mulige mennesket. Det er tidspunktet da overlevelsen faller til 0,001 prosent, altså én overlevende for hver 100 000 personer som startet.



Observert levetid, en modellert median og et modellert én-av-100 000-overlevelsespunkt svarer på ulike spørsmål. 470-årsmerket er ikke en forventet rekordalder eller en hard biologisk grense.

The Clean Paper CC BY 4.0

Hvorfor kalle én overlevende av 100 000 et «maksimum»?

En simulering med en jevn overlevelseskurve når kanskje aldri nøyaktig null. Forfatterne valgte derfor en svært liten overlevende andel, 0,001 prosent, som et operativt sluttpunkt. Det gjør at ulike modellkjøringer kan sammenlignes på samme måte. Det betyr ikke at biologien har en vegg ved denne alderen, og det identifiserer ikke det eldste mulige individet.

Celler som ikke lett kan erstattes, blir den tidlige flaskehalsen

Deretter legger modellen til mutasjonsdrevet celletap. En mutasjon regnes bare som dødelig når den skader nok essensielt genetisk materiale til at cellen ikke lenger fungerer. Sannsynligheten for dette er usikker og modelleres i stedet for å være målt for hver celle.

Forfatterne vurderte først to populasjoner av **postmitotiske celler**: modne celler som ikke rutinemessig erstattes ved deling. Eksemplene var kortikale nevroner og kardiomyocytter, muskelcellene som får hjertet til å trekke seg sammen.

Da tap av nevroner ble lagt til den fryste bakgrunnsrisikoen, nådde den modellerte befolkningen en median på **194 år** og én-av-100 000-merket ved **557 år**. Med tap av kardiomyocytter var verdiene **208 år** og **868 år**. Median tid til organsvikt for organet alene, før bakgrunnsdødelighet ble lagt til, var omtrent 198 og 212 år.

Disse resultatene viser ikke at en virkelig hjerne eller et virkelig hjerte har en nedtellingsklokke. De sier at når nesten alle andre progressive problemer er fjernet inne i denne modellen, blir tap av celler fra populasjoner med liten rutinemessig fornyelse viktig langt tidligere enn den konstante bakgrunnsrisikoen ville blitt alene.

Erstatning endrer regnestykket

Delende vev oppfører seg annerledes fordi tapte celler kan erstattes.

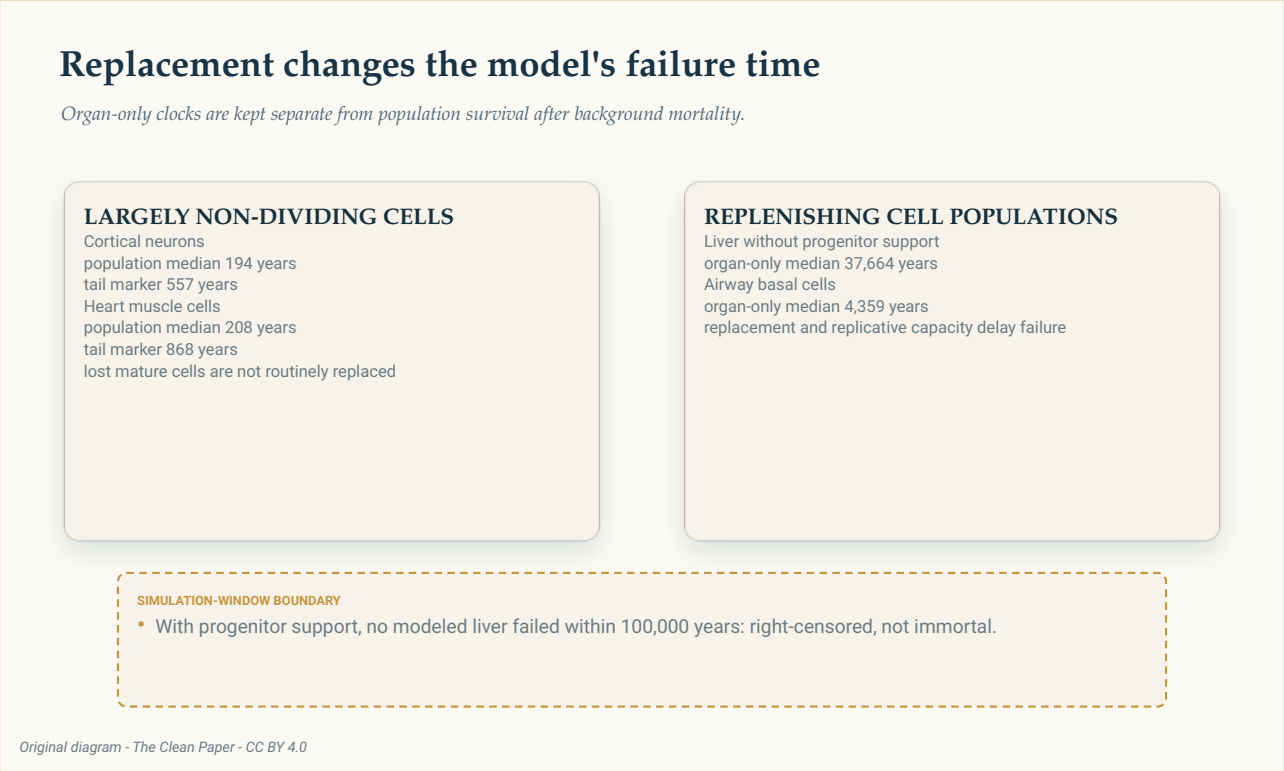
For leverceller uten støtte fra en progenitorpopulasjon var den modellerte medianen for organsvikt **37 664 år**. Da den fryste bakgrunnsrisikoen ble lagt til, falt befolkningsmedianen likevel tilbake til **1 755 år**, nær grunnmodellen uten aldring. Den mutasjonsdrevne leversvikten kom så sent at bakgrunnsdødsfall dominerte først.

Da modellen ga leveren en progenitorpopulasjon som kunne fylle på celler, nådde ingen simulert

lever svikttterskelen innenfor vinduet på **100 000 år**. Det er ikke en udødelig lever. Det er et høyresensurert resultat: observasjonen sluttet før en modellert svikt oppsto.

Respiratoriske basalceller, som bidrar til å fornye slimhinnen i luftveiene, nådde en modellert median for organsvikt på **4 359 år** og et organisolert én-av-100 000-merke på **7 617 år**. Etter at bakgrunnsdødelighet ble lagt til, var medianen omtrent 1 755 år og halemerket **7 132 år**.

Disse tusenvis av årene er ikke forutsigelser om lunger eller lever. Virkelige vev utsettes for betennelse, fibrose, karskade, kreft, infeksjon og samspill med andre organer som denne nedstrippede modellen ikke inneholder.



Celler som i liten grad deler seg, og vev som fornyes, reagerer forskjellig på modellert celletap. Tider til svikt i enkeltorganer holdes atskilt fra befolkningsoverlevelse etter at bakgrunnsdødelighet er lagt til.

The Clean Paper CC BY 4.0

Fire modellerte vev gir 156 år bare under uavhengighet

Forfatterne kombinerte deretter nevroner, kardiomyocytter, hepatocytter og respiratoriske basalceller. Kroppen ble modellert som et **system der alle nødvendige komponenter måtte fungere**: Hvis én komponent sviktet, sviktet også den modellerte organismen. Den fryste bakgrunnsrisikoen fra 30-årsalderen ble beholdt.

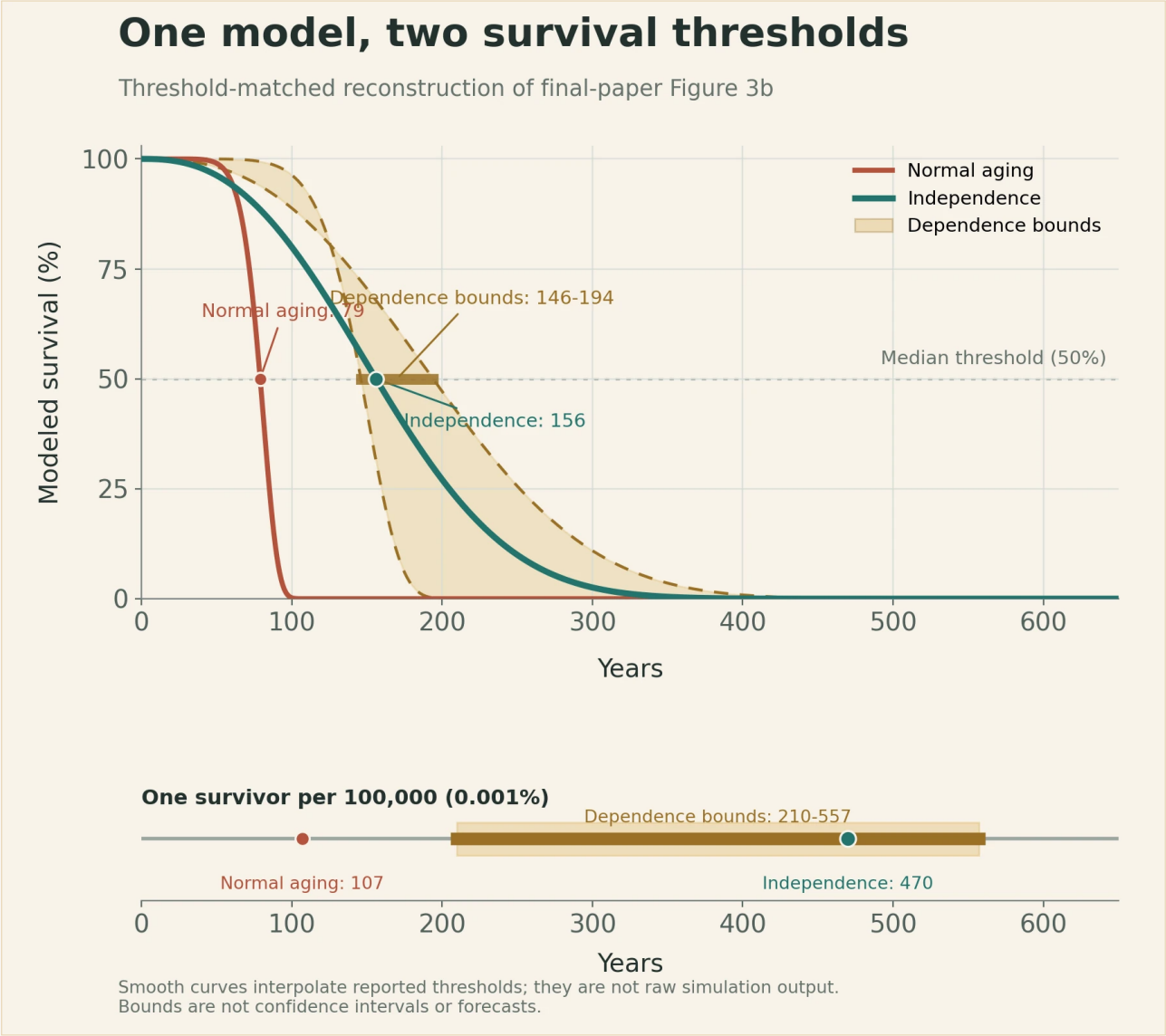
For å kombinere de fire vevsmodellene behandlet forfatterne kroppen som et seriesystem: Den modellerte organismen overlevde bare så lenge alle nødvendige vevskomponenter fortsatte å fungere.

Hvis vevssviktene var **uavhengige av hverandre**, ville kunnskap om når ett vev sviktet, ikke endre sannsynligheten for svikt i et annet. Da kunne de fire overlevelsessannsynlighetene multipliseres. Med denne antakelsen var den modellerte mediane levetiden **156 år**. Én-av-100 000-merket var **470 år**.

Uavhengighet er matematisk praktisk, men organer er ikke uavhengige maskiner. De deler blodforsyning, betennelsessignaler, hormoner, nerver og systemisk stress. Svikt i ett organ kan endre forholdene i et annet.

For å vise hva ukjent avhengighet kan gjøre, beregnet forfatterne **Fréchet-grenser**: matematiske yttergrenser for en kombinert overlevelseskurve når overlevelseskurven for hver komponent er kjent, men avhengigheten mellom dem ikke er det. Medianområdet ble **146 til 194 år**. Området for én-av-100 000 ble **210 til 557 år**.

Disse områdene er ikke konfidensintervaller rundt en prognose. Den øvre verdien svarer til perfekt samordnede svikttidspunkter. Med mer enn to komponenter trenger den nedre Fréchet-grensen ikke å svare til noe oppnåelig felles mønster i det hele tatt. Grensene viser hvor mye svaret kan flytte seg når modellen kjenner delene, men ikke hvordan svikten deres henger sammen.



Den blågrønne kurven er resultatet for fire vev under uavhengighet. Den ravfargede sonen forbinder terskeltilpassede rekonstruksjoner av de matematiske avhengighetsgrensene, mens den rustfargede kurven viser artikkelens referanse for normal aldring. Fordi de endelige kildedataene for kurvene ikke er publisert, interpolerer de glatte linjene de rapporterte kryssingene ved 50 prosent og 0,001 prosent; de er ikke en ny kjøring av simuleringen. Grensene er matematiske yttergrenser, ikke konfidensintervaller eller prognoser.

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

Resultatet under uavhengighet er ett referansetilfelle. Avhengighetsgrensene er matematiske yttergrenser, og 300 parametersett viser ytterligere usikkerhet i hvor ofte en mutasjon antas å drepe en celle.

The Clean Paper CC BY 4.0

Hva er en avhengighetsgrense?

Anta at fire komponenter hver har en kjent sannsynlighet for fortsatt å fungere på et gitt tidspunkt, men at vi ikke vet om de pleier å svikte sammen. Fréchet-grenser gir det bredeste matematisk tillatte området for det samlede resultatet uten å velge et bestemt avhengighetsmønster. De er rekkverk rundt manglende informasjon, ikke feilmarginer fra gjentatte observasjoner av mennesker.

Sannsynligheten for en dødelig mutasjon er en stor usikkerhet

Én modellparameter er spesielt vanskelig: sannsynligheten for at en ny mutasjon blir dødelig for en celle.

Tillegget kjørte analysen på nytt med **300 parametersett**. For både enkeltbaseendringer og korte innsettinger eller slettinger hadde den antatte sannsynligheten for at én mutasjon dreper en celle, en felles nedre grense på **1,94 × 10^-7**. De cellespesifikke øvre grensene var **2,25 × 10^-4** for nevroner, **1,08 × 10^-4** for kardiomyocytter, **1,02 × 10^-4** for hepatocytter, **1,60 × 10^-4** for leverprogenitorceller og **1,77 × 10^-4** for basalceller i luftveiene. Verdiene ble trukket uavhengig på en logaritmisk

skala, slik at de kunne variere med størrelsesordener i stedet for noen få prosent.

Endring av disse usikre parameterne flyttet enkelte aldre for vevssvikt med faktorer på omtrent 10 til 100. Likevel beholdt alle de testede parametersettene den samme brede rekkefølgen: Ikke-delende vev ble mutasjonsbegrenset tidligere enn vev som fornyes. Denne stabile rekkefølgen støtter sammenligningen mellom vevstyper, men forteller ikke hvilket nøyaktig levetidsanslag som er riktig.

En sensitivitetsanalyse svarer på spørsmålet «består konklusjonen når usikre parametere flyttes?» Den avslører ikke hvilken parameterverdi som er sann.

Modellen fjerner biologi som vanligvis ville kommet først

Scenariet omfatter bare fire cellepopulasjoner. Det behandler dødelige mutasjoner som uavhengige hendelser på cellenivå og representerer organsvikt med valgte populasjonsterskler. Det utelater subletal funksjonssvikt, der en celle overlever, men fungerer dårlig. Det utelater utvidelse av skadede kloner som utkonkurrerer friske celler. Det forenkler samspillet mellom organer.

Kreft er også satt til side. Modellen antar at ondartede celleomdanninger fjernes av immunovervåkningen, slik at kreft ikke øker med alderen. Progressive betennelsesmessige, endokrine, vaskulære og nevrale tilbakekoblinger er fraværende.

Det finnes også et dypere kontrafaktisk problem. Mutasjonsratene ble anslått fra virkelige vev i virkelige aldrende kropper. Deretter plasserer modellen disse ratene i en kropp der oksidativt stress og andre progressive aldringsprosesser er fjernet. Det finnes ingen befolkning der denne kombinerte forutsetningen kan valideres direkte.

Å legge til utelatte måter å svikte på kan bare få en foreslått øvre grense til å komme tidligere. Det vil ikke gjøre de rapporterte aldrene lettere å nå.

Hva de store tallene egentlig er til for

Lest forlengs ser artikkelen ut til å bevege seg fra 1 759 år ned til 156. Lest baklengs blir formålet tydeligere.

Grunnmodellen på 1 759 år er bevisst absurd. Den etablerer en verden der alder ikke lenger øker de fleste risikoer. Mutasjonsdrevet tap i den modellerte hjernen og hjertet trekker deretter denne verdenen tilbake mot et område som fortsatt ligger over observert menneskelig levetid, men langt under den kunstige grunnmodellen.

Dette gapet støtter en smal idé: Opphopning av somatiske mutasjoner kan fortsatt være en meningsfull begrensning selv om mange andre progressive aldringsprosesser forsvant. Det fastslår ikke at mutasjoner er den eneste årsaken til aldring. Det sier ikke at eliminering av mutasjoner ville gi de rapporterte aldrene. Studien modellerer verken en intervensjon eller skadene og avveiningene ved

å endre mutasjonsrater.

Verdien av øvelsen er ikke et løfte om ekstremt langt liv. Den er en måte å spørre hvilke sviktformer som gjenstår når de åpenbare er fjernet.

Kort oppsummert

Denne studien brukte en demografisk modell og en modell for svikt i vev til å spørre hvordan mutasjonsdrevet celletap kan begrense levetiden i en kontrafaktisk verden der nesten alle andre progressive aldringsprosesser er fjernet. Bakgrunnsdødeligheten ble for alltid fryst på det moderne sveitsiske nivået ved 30-årsalderen. Bare fire modellerte cellepopulasjoner ble kombinert, og ingen transplantasjon eller mutasjonsreduserende intervensjon var tillatt. Med antakelsen om at vevssviktene var uavhengige, ga modellen en median levetid på 156 år og et én-av-100 000-overlevelsesmerke på 470 år. Da forfatterne tillot enhver matematisk mulig sammenheng mellom vevssvikt, utvidet yttergrensene disse verdiene til 146–194 og 210–557 år. Nevroner og hjertemuskelceller ble tidligere flaskehalser enn de modellerte lever- og luftveispopulasjonene. Dette er betingede simuleringsresultater, ikke observerte menneskelige grenser, behandlingsprognoser eller bevis på at mennesker kan leve til disse aldrene.

Nøktern vurdering

Hva artikkelen viser: I en bevisst nedstrippet modell blir mutasjonsdrevet tap i celler som i liten grad deler seg, en viktig flaskehals langt tidligere enn en fryst, lav bakgrunnsrisiko for død. De nøyaktige resultatene avhenger av organmodellen, antakelsene om avhengighet og parameterne for dødelige mutasjoner.

Hva som er nyttig, men betinget: Den integrerte medianen er 156 år når vevssviktene antas å være uavhengige. Med de samme komponentkurvene, men ukjent avhengighet, gir matematiske yttergrenser 146–194 år. Modellens én-av-100 000-merke er 470 år under uavhengighet og 210–557 på tvers av grensene.

Hva den ikke viser: At mennesker kan leve til 194 eller 557 år; at disse aldrene er harde biologiske grenser; at somatiske mutasjoner er den eneste årsaken til aldring; at noen behandling kan fjerne de andre aldringsprosessene; eller at reduksjon av mutasjoner ville gi modellresultatet.

Viktigste begrensninger: Fire cellepopulasjoner representerer en hel kropp; bakgrunnsdødeligheten fryses ved 30-årsalderen for alltid; kreft og andre progressive aldringsmekanismer fjernes ved antakelse; organsamspill forenkles; mutasjonsratene kommer fra virkelige aldrende vev; flere sviktterskler og dødelighetssannsynligheter er modellvalg; og den sentrale kontrafaktiske situasjonen kan ikke testes i en tilsvarende menneskelig befolkning.

Hvor stor tillit bør en vanlig leser ha? Høy tillit til at de rapporterte tallene følger av den oppgitte modellen og parameterne. Moderat tillit til den kvalitative kontrasten mellom ikke-delende og

fornyende vev innenfor disse antakelsene. Svært lav tillit til at noen overskriftsalder forutsier en oppnåelig menneskelig levetid.

Kilder

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