The Clean Paper

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

Een model schakelde bijna elk voortschrijdend verouderingsproces uit. Somatische mutaties beëindigden alsnog het gedachte-experiment

Het model zegt niet dat mensen 194 jaar kunnen leven. Het bevriest achtergrondsterfte op het niveau van dertigjarigen, sluit bijna elk ander voortschrijdend verouderingsmechanisme uit en vraagt wanneer door mutaties aangedreven celverlies in vier gemodelleerde weefsels tot falen zou leiden. De grote getallen zijn voorwaardelijke uitkomsten, geen bereikbare leeftijden of behandelvoorspellingen.

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

Een model schakelde bijna elk voortschrijdend verouderingsproces uit. Somatische mutaties maakten alsnog een einde aan het gedachte-experiment

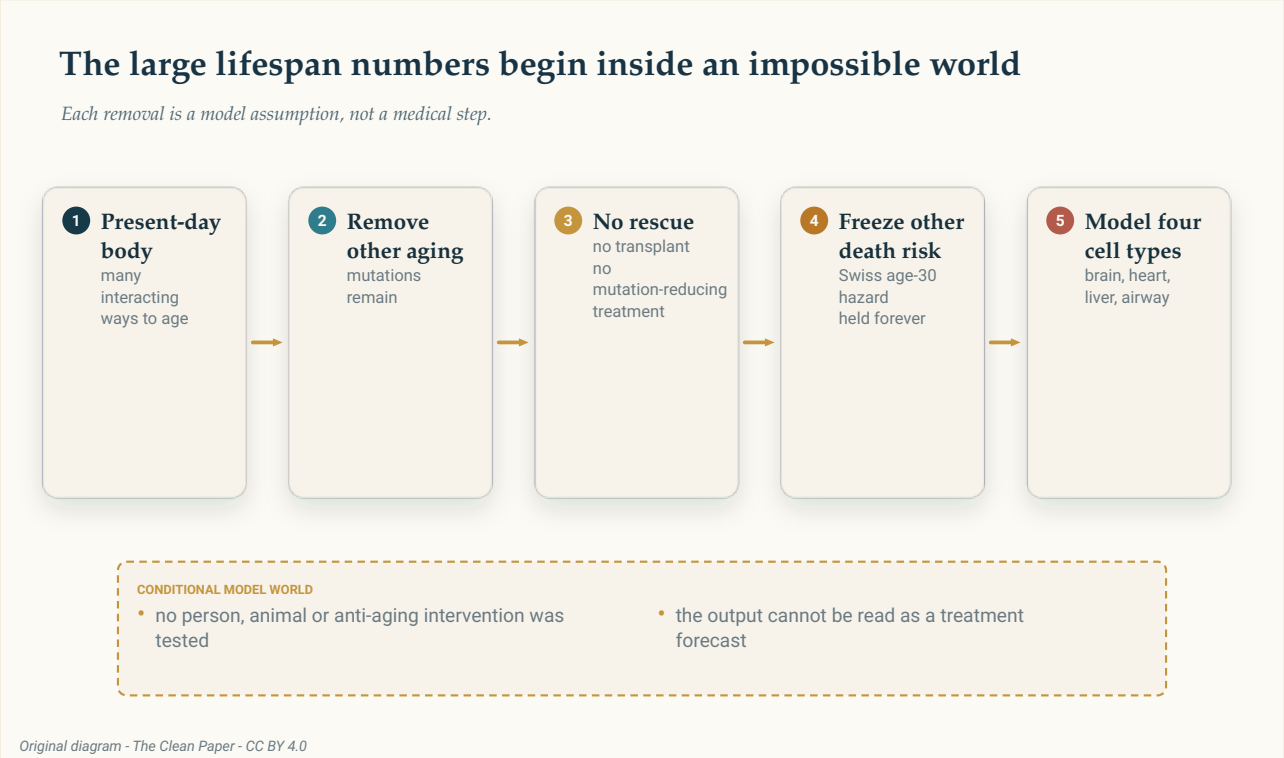
Stel je een menselijk lichaam voor waarin bijna elk vertrouwd verouderingsproces is uitgeschakeld. Bloedvaten gaan niet geleidelijk achteruit. Eiwitten verliezen niet gestaag hun kwaliteit. Ontsteking, kanker en andere leeftijdsgebonden storingen nemen niet toe met de leeftijd. Geen enkel orgaan wordt getransplanteerd en geen enkele behandeling vertraagt de ophoping van DNA-veranderingen in cellen.

Wat zou er daarna bezwijken?

Een nieuwe computationele modelstudie combineert wiskundige overlevingscurven van populaties met computersimulaties van door mutaties aangedreven celverlies in vier weefsels. Ze geeft één voorwaardelijk antwoord: geleidelijk celverlies na schadelijke **somatische mutaties** zou uiteindelijk een knelpunt kunnen worden, vooral in de hersenen en het hart. Een somatische mutatie is een DNA-verandering die één lichaamscel tijdens het leven oploopt. Ze wordt niet via eicel of sperma overgeërfd, en de meeste van zulke veranderingen doden de cel niet en veroorzaken geen ziekte.

Het meest citeerbare resultaat van de studie is een gemodelleerde mediane levensduur tussen **146 en 194 jaar**, afhankelijk van de manier waarop storingen in vier weefsels van elkaar mogen afhangen. Maar dit is geen schatting van hoe lang mensen vandaag kunnen leven. Het is niet het voorspelde resultaat van een behandeling. Er is geen mens, dier of antiverouderingsinterventie getest.

Het getal hoort bij een opzettelijk onmogelijke wereld. Het begrijpen van die wereld *is* het resultaat.



Het model verwijdert bijna elk voortschrijdend verouderingsproces voordat het vraagt wat door mutaties aangedreven celverlies zou doen. Dit is een voorwaardelijke modelwereld, geen behandelplan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Bouw eerst een populatie die nauwelijks veroudert

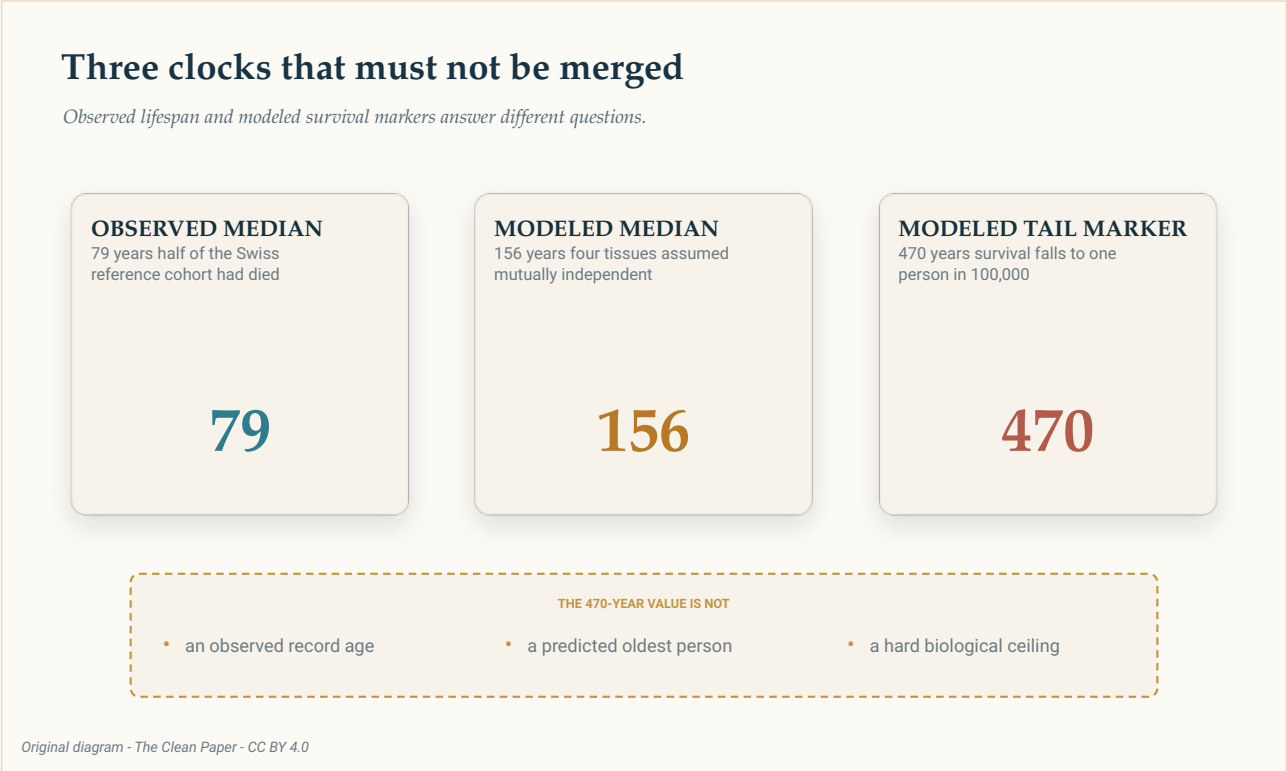
De auteurs begonnen met sterftegegevens uit Zwitserland. Ze bevroeren het jaarlijkse overlijdensrisico op het niveau dat rond het dertigste levensjaar werd gemeten en hielden dat lage risico vervolgens voor altijd constant. In het echte leven stijgt de sterfte sterk met de leeftijd. In deze uitgangssituatie gebeurt dat niet.

Zelfs deze vereenvoudigde populatie verliest nog steeds mensen aan **achtergrondsterfte**: elke doodsoorzaak buiten het gemodelleerde mutatieproces. Maar omdat dat risico nooit stijgt, rekt de rekenkunde zich uit tot buitengewone tijdschalen. De gemodelleerde mediane resterende levensduur is **1.759 jaar**. Het punt waarop van elke 100.000 mensen in de beginpopulatie nog maar één persoon leeft, wordt bereikt na **29.221 jaar**.

Geen van beide getallen is een biologische claim. Ze laten zien wat er gebeurt wanneer een laag jaarlijks risico uit de vroege volwassenheid onbeperkt wordt geëxtrapoleerd.

Het artikel gebruikt verschillende klokken die niet mogen worden samengevoegd:

- De **waargenomen mediaan** in de Zwitserse referentiepopulatie bedroeg 79 jaar.
- Het waargenomen menselijke langlevenrecord dat het artikel gebruikte, bedroeg 122 jaar.
- Een **gemodelleerde mediaan** is het tijdstip waarop de helft van een gesimuleerde populatie is overleden.
- Het gemodelleerde **maximum** in het artikel is niet de oudste mogelijke persoon. Het is het tijdstip waarop de overleving daalt tot 0,001%, oftewel één overlevende per 100.000 mensen die begonnen.



Waargenomen levensduur, een gemodelleerde mediaan en een gemodelleerde overlevingsmarker van één op 100.000 beantwoorden verschillende vragen. De marker van 470 jaar is geen voorspelde recordleeftijd of harde biologische bovengrens.

The Clean Paper CC BY 4.0

Waarom één overlevende op 100.000 een „maximum" noemen?

Een simulatie met een gladde overlevingscurve bereikt mogelijk nooit exact nul. De auteurs kozen daarom een zeer klein overlevend aandeel, 0,001%, als operationeel eindpunt. Daarmee kunnen verschillende modelruns consistent worden vergeleken. Het betekent niet dat de biologie op die leeftijd een muur bevat, en het identificeert niet de oudste mogelijke persoon.

Cellen die zichzelf niet gemakkelijk vervangen worden het vroege knelpunt

Het volgende model voegt door mutaties aangedreven celverlies toe. Een mutatie telt alleen als dodelijk wanneer ze genoeg essentieel genetisch materiaal beschadigt om een cel niet-functioneel te maken. De kans daarop is onzeker en wordt gemodelleerd in plaats van voor elke cel gemeten.

De auteurs beschouwden eerst twee populaties **postmitotische cellen**: rijpe cellen die niet routinematig door deling worden vervangen. Hun voorbeelden waren corticale neuronen en cardiomyocyten, de spiercellen die het hart laten samentrekken.

Toen neuronverlies aan het bevroren achtergrondrisico werd toegevoegd, bereikte de gemodelleerde populatie een mediaan van **194 jaar** en de marker van één op 100.000 na **557 jaar**. Met verlies van cardiomyocyten bedroegen die waarden **208 jaar** en **868 jaar**. De mediane orgaanfalenstijden zonder achtergrondsterfte waren ongeveer 198 en 212 jaar.

Deze uitkomsten tonen niet aan dat een echt brein of hart een aftelklok bevat. Ze zeggen dat binnen dit model, nadat bijna elk ander voortschrijdend probleem is verwijderd, celverlies uit populaties met weinig routinematige vervanging veel eerder belangrijk wordt dan het constante achtergrondrisico op zichzelf.

Vervanging verandert de rekensom

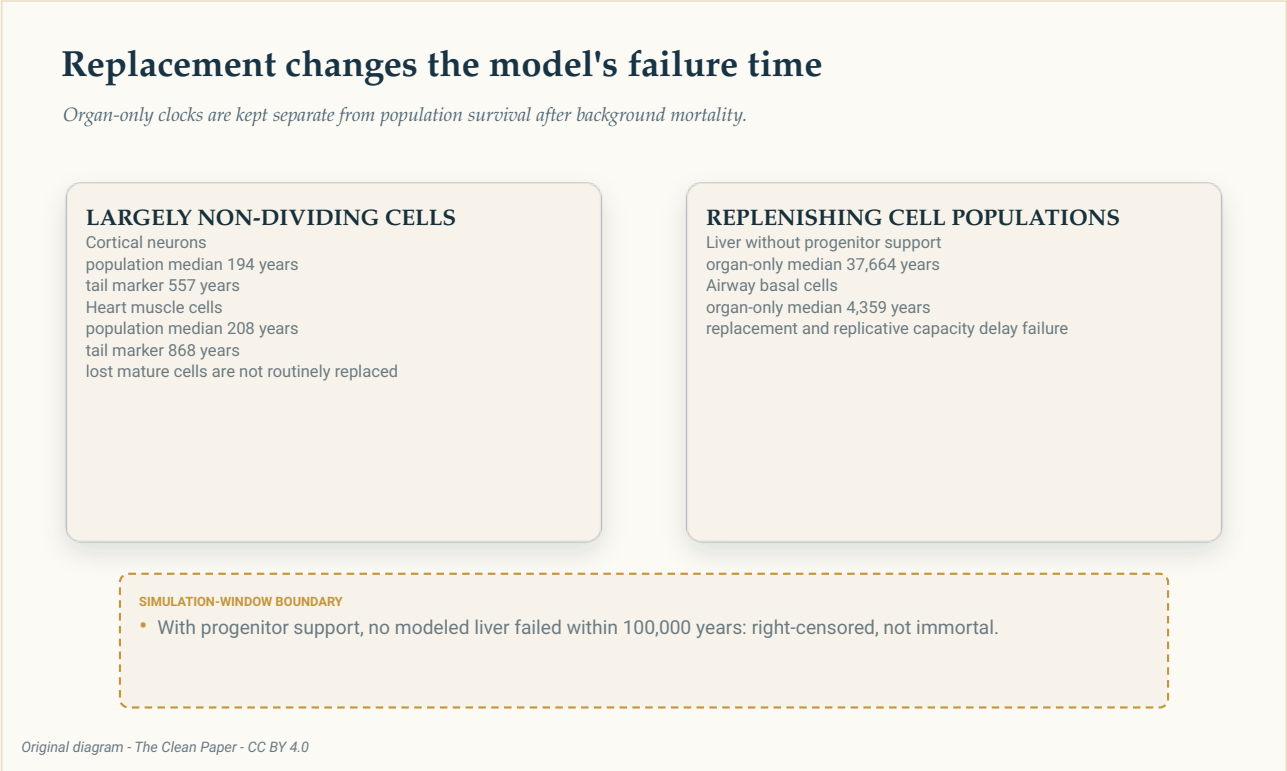
Delende weefsels gedragen zich anders omdat verloren cellen kunnen worden aangevuld.

Voor levercellen zonder steun van een voorlopercelpopulatie bedroeg de gemodelleerde mediane tijd tot orgaanfalen **37.664 jaar**. Maar nadat het bevroren achtergrondrisico werd toegevoegd, daalde de populatiemediaan weer tot **1.755 jaar**, dicht bij de niet-verouderende uitgangssituatie. Het door mutaties aangedreven leverfalen trad zo laat op dat achtergrondsterfte eerst overheerste.

Toen het model de lever een voorlopercelpopulatie gaf die cellen kon aanvullen, bereikte geen enkele gesimuleerde lever de faaldrempel binnen het **venster van 100.000 jaar**. Dat is geen onsterfelijke lever. Het is een rechtsgecensureerd resultaat: de observatie eindigde voordat een gemodelleerde storing optrad.

Basale cellen van de luchtwegen, die helpen de luchtwegbekleding aan te vullen, bereikten een gemodelleerde mediane tijd tot orgaanfalen van **4.359 jaar** en een orgaanspecifieke marker van één op 100.000 na **7.617 jaar**. Nadat achtergrondsterfte was toegevoegd, bedroeg de mediaan ongeveer 1.755 jaar en de marker in de staart **7.132 jaar**.

Deze duizenden jaren zijn geen voorspellingen over longen of levers. Echte weefsels ondervinden ontsteking, fibrose, vaatschade, kanker, infectie en interacties met andere organen die dit uitgeklede model niet bevat.



Grotendeels niet-delende cellen en weefsels die cellen aanvullen reageren verschillend op gemodelleerd celverlies. Orgaanspecifieke faaltijden worden gescheiden gehouden van populatieoverleving nadat achtergrondsterfte is toegevoegd.

The Clean Paper CC BY 4.0

Vier gemodelleerde weefsels leveren alleen onder onafhankelijkheid 156 jaar op

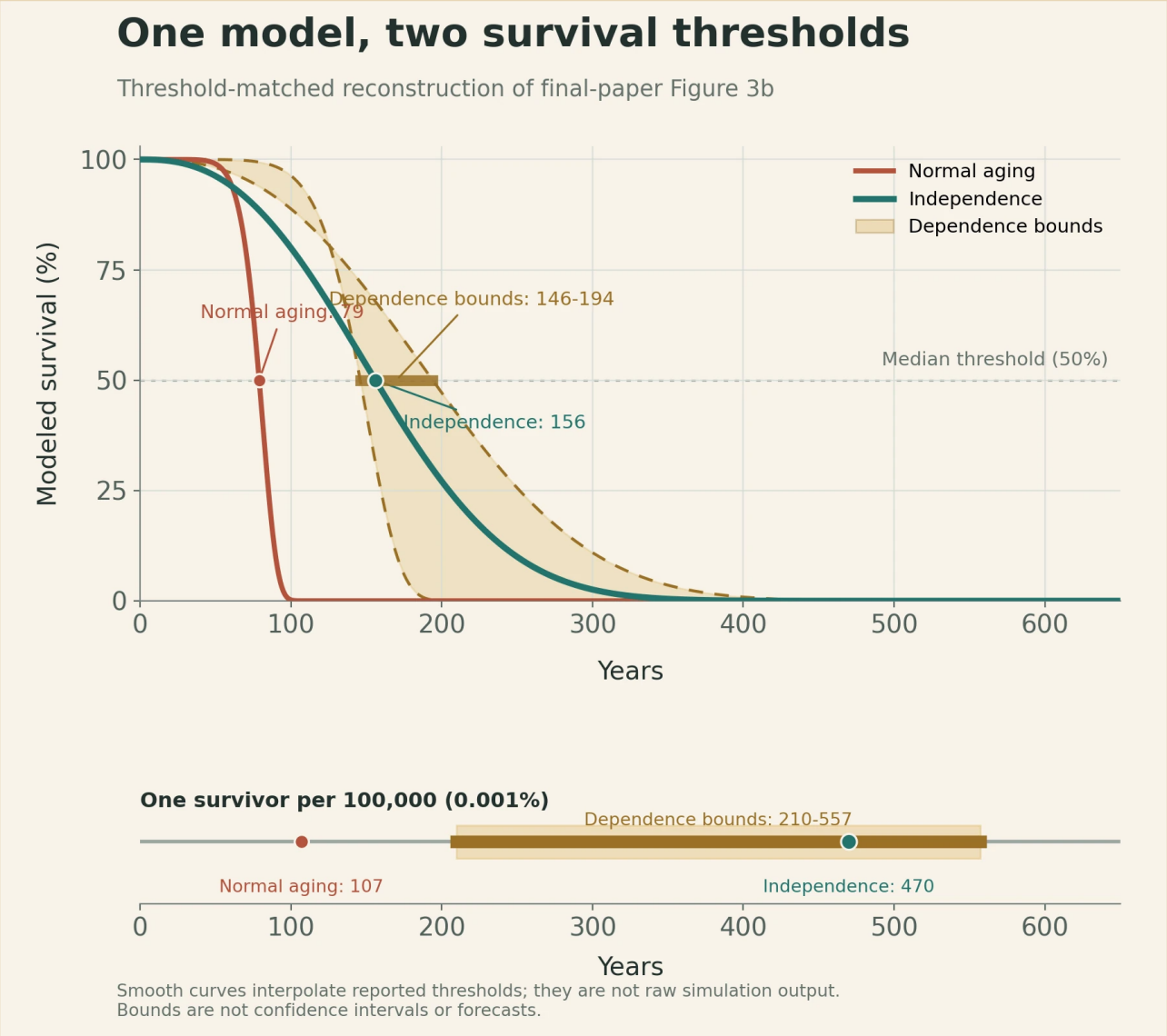
Vervolgens combineerden de auteurs neuronen, cardiomyocyten, hepatocyten en basale cellen van de luchtwegen. Het lichaam werd voorgesteld als een **betrouwbaarheidssysteem**: als één noodzakelijk onderdeel faalde, faalde het gemodelleerde organisme. Het bevroren achtergrondrisico van een dertigjarige bleef aanwezig.

Om de vier weefselmodellen te combineren behandelden de auteurs het lichaam als een seriesysteem: het gemodelleerde organisme overleefde alleen zolang elk noodzakelijk weefselonderdeel bleef werken. Onder **onderlinge onafhankelijkheid** zou kennis van het falen van het ene weefsel de faalkans van een ander niet veranderen, zodat de vier overlevingskansen met elkaar konden worden vermenigvuldigd. Met die aanname bedroeg de gemodelleerde mediane levensduur **156 jaar**. De marker van één op 100.000 lag op **470 jaar**.

Onafhankelijkheid is wiskundig handig, maar organen zijn geen onafhankelijke machines. Ze delen bloedtoevoer, ontsteking, hormonen, zenuwen en systemische stress. Falen in het ene kan de omstandigheden in een ander veranderen.

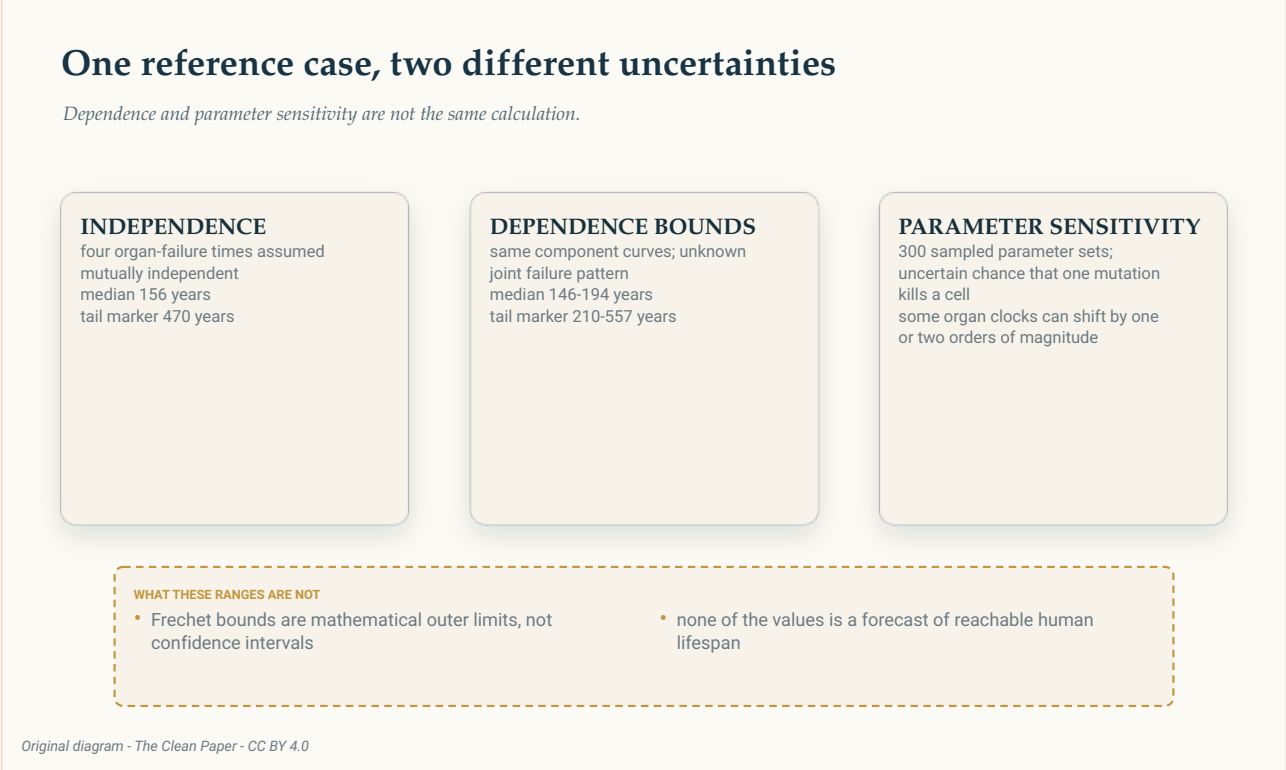
Om te laten zien wat onbekende afhankelijkheid kan doen, berekenden de auteurs **Fréchetgrenzen**: wiskundige uiterste grenzen voor een gecombineerde overlevingscurve wanneer de overlevingscurve van elk onderdeel bekend is, maar hun onderlinge afhankelijkheid niet. Het resulterende mediane bereik bedroeg **146 tot 194 jaar**. Het bereik voor één op 100.000 bedroeg **210 tot 557 jaar**.

Die bereiken zijn geen betrouwbaarheidsintervallen rond een voorspelling. De bovengrens komt overeen met volmaakt samenvallende faaltijden. Bij meer dan twee onderdelen hoeft de onderste Fréchetgrens mogelijk niet eens overeen te komen met een haalbaar gezamenlijk patroon. De grenzen laten zien hoeveel het antwoord kan verschuiven wanneer het model de onderdelen kent, maar niet hoe hun storingen samen verlopen.



De blauwgroene curve is het resultaat voor vier weefsels onder onafhankelijkheid. De amberkleurige envelop verbindt reconstructies die zijn afgestemd op de drempelwaarden van de wiskundige afhankelijkheidsgrenzen, terwijl de roestkleurige curve de referentie voor normale veroudering uit het artikel weergeeft. Omdat de uiteindelijke gegevenspunten van de broncurven niet zijn gepubliceerd, interpoleren de gladde lijnen de gerapporteerde kruisingen bij 50% en 0,001%; ze zijn geen nieuwe uitvoering van de simulatie. De grenzen zijn wiskundige limieten, geen betrouwbaarheidsintervallen of voorspellingen.

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



Het resultaat onder onafhankelijkheid is één referentiegeval. Afhankelijkheidsgrenzen zijn wiskundige uiterste limieten, en 300 parametersets tonen extra onzekerheid in de veronderstelde kans dat een mutatie een cel doodt.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Wat is een afhankelijkheidsgrens?**
>
> Stel dat van vier onderdelen op een bepaald tijdstip de afzonderlijke kans bekend is dat ze nog werken, maar dat we niet weten of ze de neiging hebben samen te falen. Fréchetgrenzen geven het breedste wiskundig toegestane bereik voor het gecombineerde resultaat zonder een bepaald afhankelijkheidspatroon te kiezen. Het zijn vangrails rond ontbrekende informatie, geen foutbalken uit herhaalde waarnemingen bij mensen.

De kans op een dodelijke mutatie is een grote onzekerheid

Eén modelinvoer is bijzonder moeilijk: de kans dat een nieuwe mutatie dodelijk is voor een cel.

De bijlage herhaalde de analyse voor **300 parametersets**. Voor zowel enkelbasemutaties als korte inserties of deleties had de veronderstelde kans dat één mutatie een cel doodt een gemeenschappelijke ondergrens van **1,94 × 10^-7**. De celspecifieke bovengrenzen waren **2,25 × 10^-4** voor neuronen, **1,08 × 10^-4** voor cardiomyocyten, **1,02 × 10^-4** voor hepatocyten, **1,60 × 10^-4** voor levervoorlop-

ercellen en **1,77 × 10^-4** voor basale luchtwegcellen. Waarden werden onafhankelijk op een logaritmische schaal bemonsterd, zodat ze orden van grootte konden verschillen in plaats van enkele procenten.

Het veranderen van deze onzekere invoerwaarden verschoof sommige leeftijden van weefselfalen met factoren van ongeveer 10 tot 100. Toch behield elke geteste parameterset dezelfde grove volgorde: niet-delende weefsels werden eerder door mutaties begrensd dan weefsels die cellen aanvullen. Die stabiele volgorde ondersteunt de vergelijking tussen weefseltypen, maar vertelt niet welke exacte levensduurschatting juist is.

Een gevoeligheidsanalyse beantwoordt: „Blijft de conclusie overeind wanneer onzekere invoerwaarden veranderen?" Ze onthult niet welke invoerwaarde waar is.

Het model verwijdert biologie die normaal eerder zou toeslaan

Het scenario bevat slechts vier celpopulaties. Het behandelt dodelijke mutaties als onafhankelijke gebeurtenissen op celniveau en stelt orgaanfalen voor met gekozen populatiedrempels. Het laat subletale disfunctie weg, waarbij een cel overleeft maar slecht functioneert. Het laat uitbreiding weg van beschadigde klonen die gezonde cellen verdringen. Het vereenvoudigt interacties tussen organen.

Ook kanker wordt buiten beschouwing gelaten. Het model neemt aan dat kwaadaardige transformaties door immuunbewaking worden opgeruimd, zodat kanker niet toeneemt met de leeftijd. Voortschrijdende inflammatoire, endocriene, vasculaire en neurale terugkoppelingen ontbreken.

Er is ook een dieper contrafeitelijk probleem. Mutatiesnelheden werden geschat uit echte weefsels in echte verouderende lichamen. Vervolgens plaatst het model die snelheden in een lichaam waarin oxidatieve stress en andere voortschrijdende verouderingsprocessen zijn verwijderd. Er bestaat geen populatie waarin die gecombineerde aanname rechtstreeks kan worden gevalideerd.

Het toevoegen van weggelaten manieren waarop iets kan falen zou een voorgestelde bovengrens alleen eerder laten komen. Het zou de gerapporteerde leeftijden niet gemakkelijker bereikbaar maken.

Waar de grote getallen werkelijk voor dienen

Voorwaarts gelezen lijkt het artikel van 1.759 jaar terug te lopen naar 156. Achterwaarts gelezen wordt het doel duidelijker.

De uitgangswaarde van 1.759 jaar is opzettelijk absurd. Ze schept een wereld waarin leeftijd de meeste risico's niet langer verhoogt. Door mutaties aangedreven verlies in het gemodelleerde brein en hart trekt die wereld vervolgens terug naar een bereik dat nog steeds boven de waargenomen menselijke

overleving ligt, maar ver onder de kunstmatige uitgangssituatie.

Dat verschil ondersteunt een beperkte gedachte: ophoping van somatische mutaties kan een relevante beperking blijven, zelfs wanneer veel andere voortschrijdende verouderingsprocessen verdwijnen. Het stelt niet vast dat mutaties de enige oorzaak van veroudering zijn. Het zegt niet dat het uitschakelen van mutaties de gerapporteerde leeftijden zou opleveren. De studie modelleert geen interventie en evenmin de schade en afwegingen van het veranderen van mutatiesnelheden.

De waarde van de oefening is geen belofte van een extreem lang leven. Ze is een manier om te vragen welke storingen overblijven nadat de voor de hand liggende zijn verwijderd.

Heldere samenvatting

Deze studie combineerde een demografisch model met een betrouwbaarheidsmodel van weefsels om te onderzoeken hoe door mutaties veroorzaakt celverlies de levensduur zou kunnen begrenzen in een contrafeitelijke wereld waarin vrijwel alle andere voortschrijdende verouderingsprocessen zijn uitgeschakeld. De achtergrondsterfte werd permanent vastgezet op het huidige Zwitserse niveau voor dertigjarigen. Het model omvatte slechts vier celpopulaties en stond geen transplantatie of mutatieverlagende interventie toe. Bij de aanname dat de weefsels onafhankelijk van elkaar falen, kwam de mediane levensduur uit op 156 jaar en lag de marker van één overlevende op 100.000 bij 470 jaar. Toen de auteurs alle wiskundig mogelijke verbanden tussen weefselstoringen toelieten, liepen de uiterste grenzen uiteen tot 146–194 jaar voor de mediaan en 210–557 jaar voor de zeldzame-overlevingsmarker. Neuronen en hartspiercellen werden eerder een knelpunt dan de gemodelleerde lever- en luchtwegcellen. Dit zijn voorwaardelijke uitkomsten van een simulatie, geen waargenomen grenzen voor mensen, behandelvoorspellingen of bewijs dat mensen zulke leeftijden kunnen bereiken.

Zonder omwegen

Wat het artikel laat zien: In een opzettelijk uitgekleed model wordt door mutaties aangedreven verlies in grotendeels niet-delende cellen veel eerder een belangrijk knelpunt dan een bevroren laag risico op achtergrondsterfte. De exacte uitkomsten hangen af van het orgaanmodel, de aannamen over afhankelijkheid en de parameters voor dodelijke mutaties.

Wat nuttig maar voorwaardelijk is: De geïntegreerde mediaan bedraagt 156 jaar onder onderlinge onafhankelijkheid. Met dezelfde componentcurven maar onbekende afhankelijkheid geven wiskundige uiterste grenzen 146–194 jaar. De marker van één op 100.000 in het model ligt op 470 jaar onder onafhankelijkheid en tussen 210 en 557 jaar over de grenzen.

Wat het niet laat zien: Dat mensen 194 of 557 jaar kunnen leven; dat die leeftijden harde biologische grenzen zijn; dat somatische mutaties de enige oorzaak van veroudering vormen; dat een behandeling de andere verouderingsprocessen kan verwijderen; of dat verlaging van mutaties de

gemodelleerde uitkomst zou opleveren.

Belangrijkste beperkingen: Vier celpopulaties staan voor een heel lichaam; achtergrondsterfte wordt voor altijd bevroren op het niveau van dertigjarigen; kanker en andere voortschrijdende verouderingsmechanismen worden door aanname verwijderd; interacties tussen organen zijn vereenvoudigd; mutatiesnelheden komen uit echte verouderende weefsels; verschillende faaldrempels en dodelijke kansen zijn modelkeuzen; en het centrale contrafeitelijke scenario kan niet in een gelijkwaardige menselijke populatie worden getest.

Hoeveel vertrouwen moet een algemene lezer hebben? Veel vertrouwen dat de gerapporteerde getallen volgen uit het vermelde model en de gekozen parameters. Redelijk vertrouwen in het kwalitatieve verschil tussen niet-delende en aanvulbare weefsels binnen die aannamen. Zeer weinig vertrouwen dat een leeftijd uit een kop een bereikbare menselijke levensduur voorspelt.

Bronnen

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