The Clean Paper

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

Model usunął niemal każdy postępujący proces starzenia. Eksperyment myślowy i tak zakończyły mutacje somatyczne

Model nie mówi, że ludzie mogą żyć 194 lata. Zamraża śmiertelność tła na poziomie wieku 30 lat, wyklucza niemal każdy inny postępujący mechanizm starzenia i pyta, kiedy utrata komórek wywołana mutacjami w czterech modelowanych tkankach spowodowałaby niewydolność. Jego duże liczby są wynikami warunkowymi, nie osiągalnymi wiekami ani prognozami terapii.

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

Model usunął niemal każdy postępujący proces starzenia. Eksperyment myślowy i tak zakończyły mutacje somatyczne

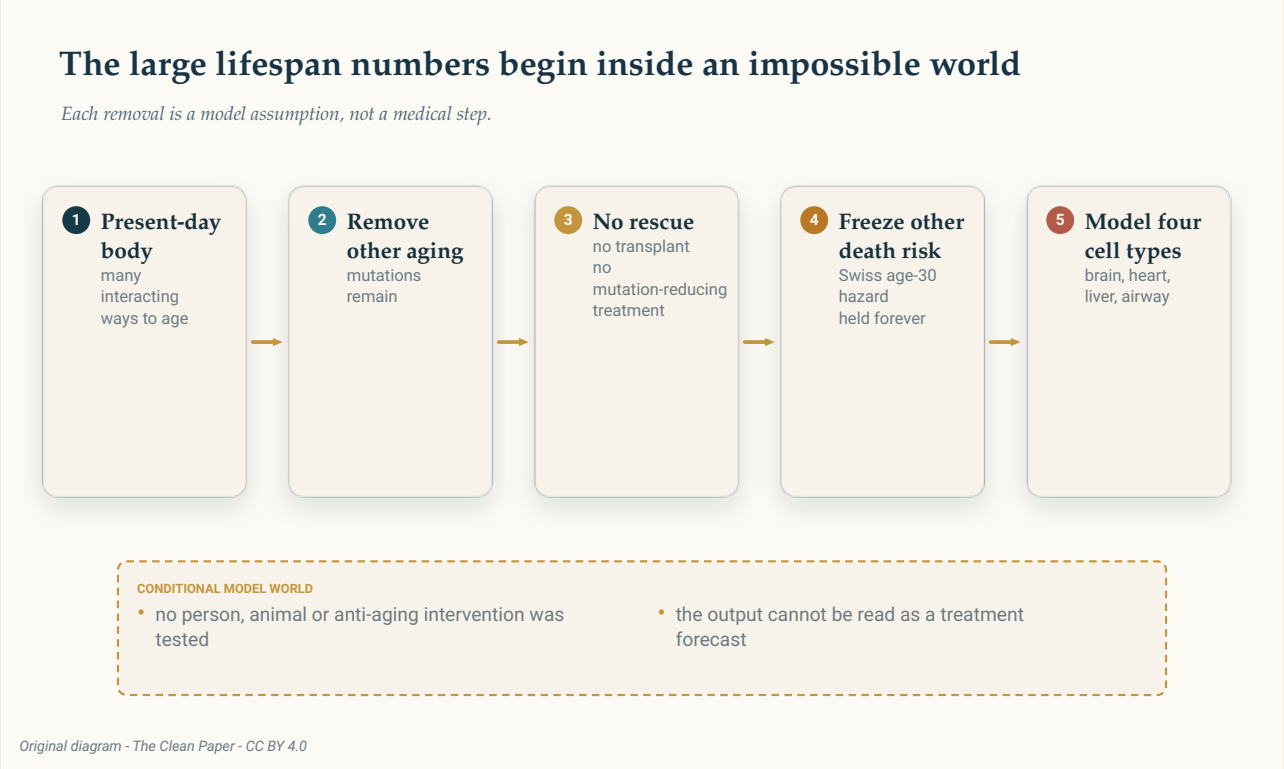
Wyobraźmy sobie ludzkie ciało, w którym wyłączono niemal każdy znany proces starzenia. Naczynia krwionośne nie ulegają stopniowemu pogorszeniu. Białka nie tracą z czasem jakości. Zapalenie, nowotwory i inne związane z wiekiem uszkodzenia nie nasilają się wraz z wiekiem. Nie przeszczepia się narządów, a żadne leczenie nie spowalnia gromadzenia zmian DNA wewnątrz komórek.

Co zawiodłoby następne?

Nowe badanie modelowe łączy matematyczne krzywe przeżycia populacji z komputerowymi symulacjami utraty komórek wywołanej mutacjami w czterech tkankach. Daje jedną warunkową odpowiedź: stopniowa utrata komórek po szkodliwych **mutacjach somatycznych** mogłaby ostatecznie stać się wąskim gardłem, zwłaszcza w mózgu i sercu. Mutacja somatyczna to zmiana DNA nabyta przez pojedynczą komórkę ciała w ciągu życia. Nie jest dziedziczona przez komórkę jajową ani plemnik, a większość takich zmian ani nie zabija komórki, ani nie powoduje choroby.

Najbardziej chwytliwym wynikiem badania jest modelowa mediana długości życia od **146 do 194 lat**, zależnie od tego, jak dopuszcza się wzajemną zależność awarii czterech tkanek. Nie jest to jednak oszacowanie tego, jak długo ludzie mogą żyć dzisiaj. Nie jest to przewidywany wynik terapii. Nie testowano żadnej osoby, zwierzęcia ani interwencji przeciwstarzeniowej.

Liczba należy do celowo niemożliwego świata. Zrozumienie tego świata jest właściwym wynikiem.



Model usuwa niemal każdy postępujący proces starzenia, zanim pyta, co zrobiłaby utrata komórek wywołana mutacjami. Jest to warunkowy świat modelowy, nie plan leczenia.

The Clean Paper CC BY 4.0

Najpierw zbudujmy populację, która niemal się nie starzeje

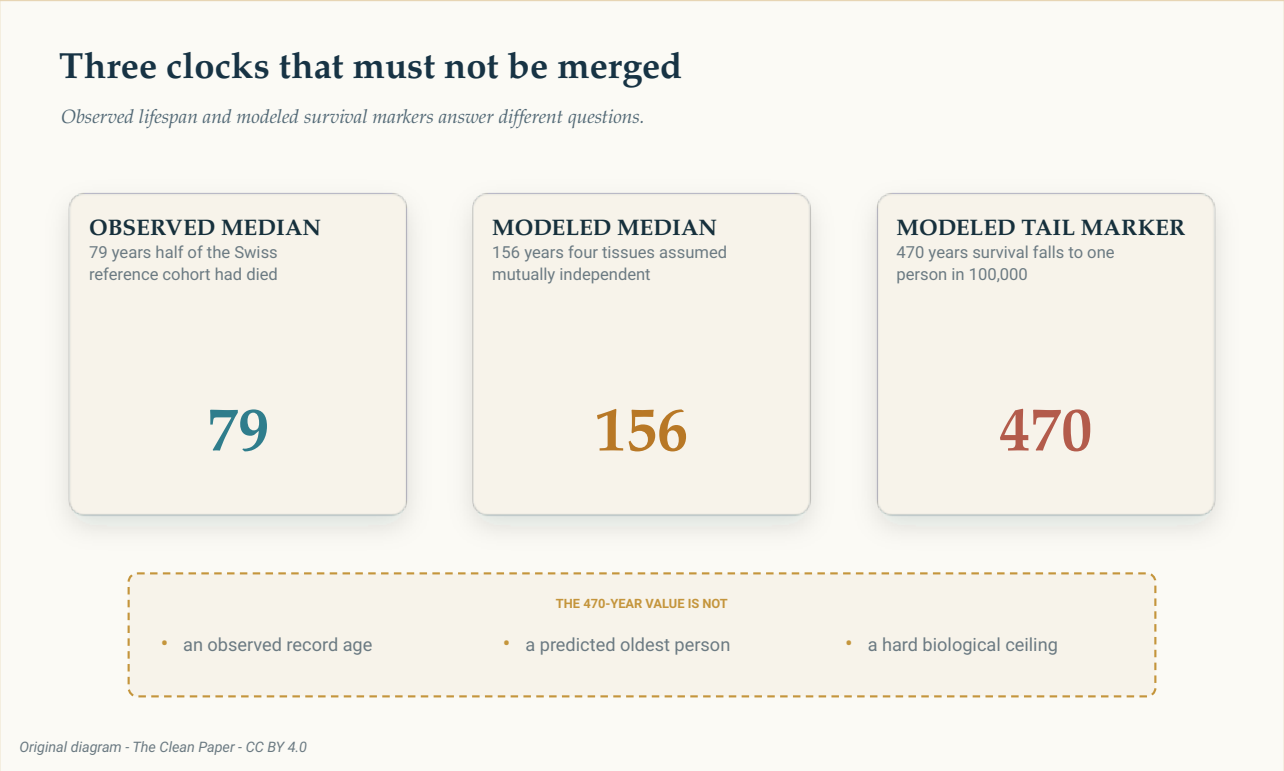
Autorzy rozpoczęli od danych o śmiertelności ze Szwajcarii. Zamrozili roczne ryzyko zgonu na poziomie mierzonym około 30. roku życia, a następnie utrzymywali to niskie ryzyko bez końca. W rzeczywistym życiu śmiertelność gwałtownie rośnie z wiekiem. W tym modelu bazowym nie rośnie.

Nawet ta uproszczona populacja nadal traci ludzi wskutek **śmiertelności tła**: wszystkich przyczyn zgonu innych niż modelowany proces mutacyjny. Ponieważ jednak ryzyko nigdy nie wzrasta, arytmetyka rozciąga się na niezwykłe okresy. Modelowa mediana pozostałej długości życia wynosi **1759 lat**. Moment, w którym z początkowej populacji pozostaje przy życiu tylko jedna osoba na 100 000, przypada po **29 221 latach**.

Żadna z tych liczb nie jest twierdzeniem biologicznym. Pokazują jedynie, co dzieje się, gdy niskie roczne ryzyko wczesnej dorosłości ekstrapoluje się bez końca.

W pracy użyto kilku zegarów, których nie wolno ze sobą łączyć:

- **Obserwowana mediana** w szwajcarskiej populacji odniesienia wynosiła 79 lat.
- Wykorzystany przez autorów obserwowany rekord ludzkiej długowieczności wynosił 122 lata.
- **Modelowa mediana** to czas, do którego umiera połowa symulowanej populacji.
- Modelowe **maksimum** w pracy nie oznacza najstarszej możliwej osoby. Jest to czas, gdy przeżycie spada do 0,001%, czyli jednej osoby na każde 100 000 osób początkowych.



Obserwowana długość życia, modelowa mediana i modelowy znacznik przeżycia jednej osoby na 100 000 odpowiadają na różne pytania. Znacznik 470 lat nie jest przewidywanym rekordowym wiekiem ani twardą granicą biologiczną.

The Clean Paper CC BY 4.0

Dlaczego jednego ocalałego na 100 000 nazywać „maksimum"?

Symulacja z gładką krzywą przeżycia może nigdy nie osiągnąć dokładnie zera. Autorzy wybrali więc bardzo mały odsetek ocalałych — 0,001% — jako operacyjny punkt końcowy. Umożliwia to spójne porównywanie różnych przebiegów modelu. Nie oznacza, że biologia zawiera barierę w tym wieku, i nie wskazuje najstarszej możliwej jednostki.

Komórki, których nie da się łatwo zastąpić, stają się pierwszym wąskim gardłem

Następny model dodaje utratę komórek wywołaną mutacjami. Mutacja jest liczona jako śmiertelna tylko wtedy, gdy uszkadza dostatecznie dużo istotnego materiału genetycznego, by komórka przestała działać. Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest niepewne i modelowane, a nie mierzone dla każdej komórki.

Autorzy najpierw rozważyli dwie populacje **komórek postmitotycznych**: dojrzałych komórek, które nie są rutynowo zastępowane przez podział. Przykładami były neurony korowe i kardiomiocyty, czyli komórki mięśniowe powodujące skurcz serca.

Po dodaniu utraty neuronów do zamrożonego ryzyka tła modelowa populacja osiągała medianę **194 lat**, a znacznik jednej osoby na 100 000 — **557 lat**. Dla utraty kardiomiocytów wartości wynosiły odpowiednio **208 lat** i **868 lat**. Mediany czasu niewydolności samego narządu, przed dodaniem śmiertelności tła, wynosiły około 198 i 212 lat.

Wyniki te nie pokazują, że rzeczywisty mózg lub serce zawierają zegar odliczający czas. Mówią, że wewnątrz tego modelu — po usunięciu niemal wszystkich innych postępujących problemów — utrata komórek z populacji o niewielkiej rutynowej odnowie staje się ważna znacznie wcześniej niż samo stałe ryzyko tła.

Odnowa zmienia arytmetykę

Tkanki dzielące się zachowują się inaczej, ponieważ utracone komórki można uzupełniać.

Dla komórek wątroby bez wsparcia populacji komórek progenitorowych modelowa mediana czasu niewydolności narządu wynosiła **37 664 lata**. Po dodaniu zamrożonego ryzyka tła mediana populacji spadała jednak z powrotem do **1755 lat**, blisko wartości bazowej dla populacji niestarzejącej się.

Niewydolność wątroby wywołana mutacjami następowała tak późno, że wcześniej dominowały zgony tła.

Kiedy model wyposażał wątrobę w populację progenitorową zdolną do uzupełniania komórek, żadna symulowana wątroba nie osiągała progu niewydolności w **100 000-letnim oknie**. Nie jest to nieśmiertelna wątroba. Jest to wynik prawostronnie ucięty: obserwacja zakończyła się, zanim nastąpiła modelowa niewydolność.

Komórki podstawne dróg oddechowych, które pomagają odnawiać wyściółkę dróg oddechowych, osiągały modelową medianę niewydolności narządu po **4359 latach**, a znacznik jednej osoby na 100 000 dla samego narządu po **7617 latach**. Po dodaniu śmiertelności tła mediana wynosiła około 1755 lat, a znacznik ogona **7132 lata**.

Te tysiące lat nie są prognozami dotyczącymi płuc ani wątroby. Rzeczywiste tkanki doświadczają zapalenia, włóknienia, uszkodzeń naczyniowych, nowotworów, infekcji i interakcji z innymi narządami, których ten ogołocony model nie zawiera.

Replacement changes the model's failure time

Organ-only clocks are kept separate from population survival after background mortality.

LARGELY NON-DIVIDING CELLS
Cortical neurons
population median 194 years
tail marker 557 years
Heart muscle cells
population median 208 years
tail marker 868 years
lost mature cells are not routinely replaced

REPLENISHING CELL POPULATIONS
Liver without progenitor support
organ-only median 37,664 years
Airway basal cells
organ-only median 4,359 years
replacement and replicative capacity delay failure

SIMULATION-WINDOW BOUNDARY
- With progenitor support, no modeled liver failed within 100,000 years: right-censored, not immortal.

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

W dużej mierze niedzielące się komórki i tkanki odnawiające się reagują odmiennie na modelowaną utratę komórek. Czasy niewydolności samego narządu są oddzielone od przeżycia populacji po dodaniu śmiertelności tła.

The Clean Paper CC BY 4.0

Cztery modelowane tkanki dają 156 lat tylko przy niezależności

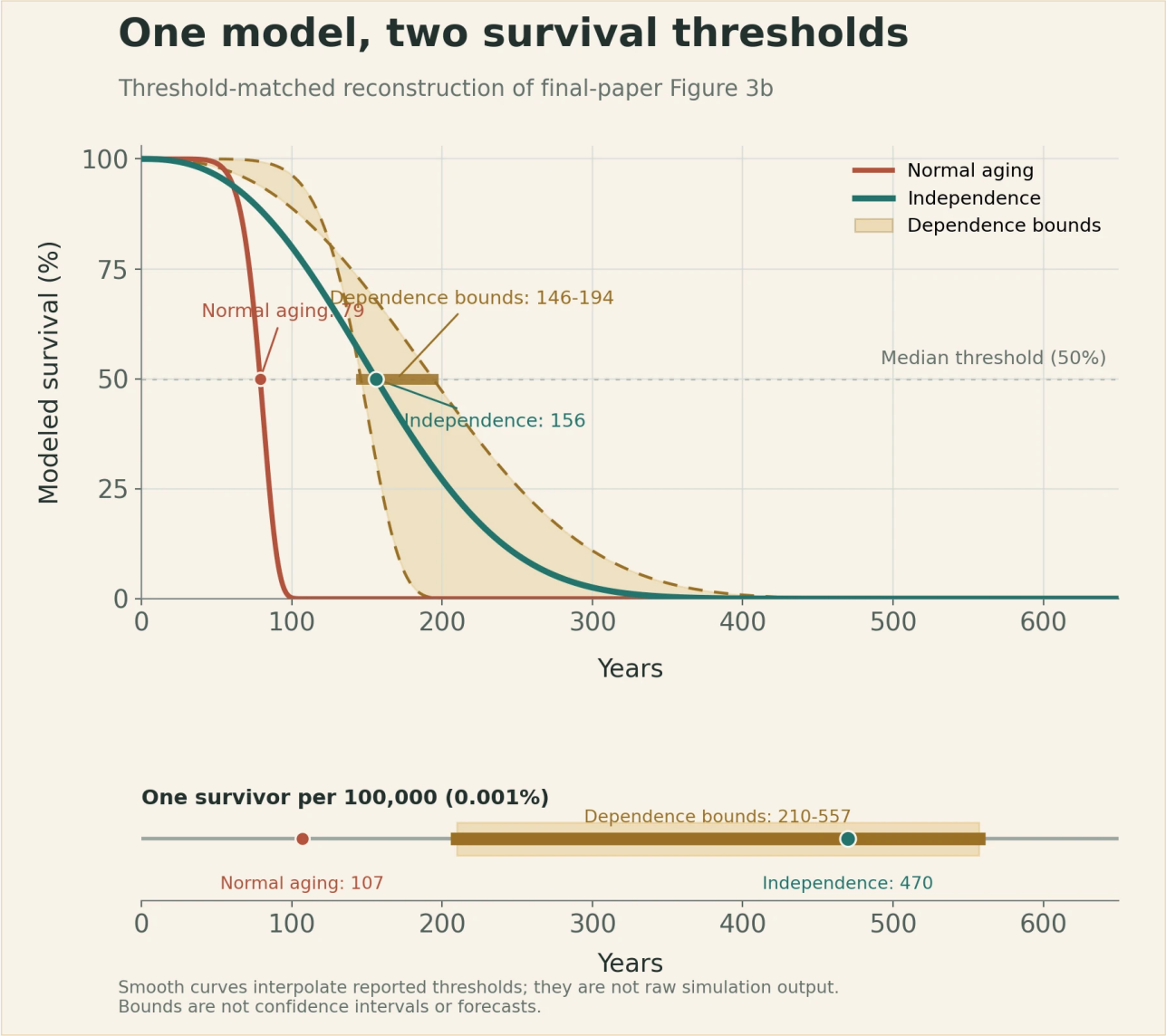
Autorzy następnie połączyli neurony, kardiomiocyty, hepatocyty i komórki podstawne dróg oddechowych. Ciało przedstawiono jako **układ niezawodnościowy**: jeśli zawiódł którykolwiek wymagany element, zawodził modelowy organizm. Zamrożone ryzyko tła z wieku 30 lat pozostało w mocy.

Aby połączyć cztery modele tkanek, autorzy potraktowali ciało jako układ szeregowy: modelowany organizm przeżywał tylko tak długo, jak działał każdy wymagany element tkankowy. Przy **wzajemnej niezależności** wiedza o czasie awarii jednej tkanki nie zmieniałaby prawdopodobieństwa awarii innej, więc cztery prawdopodobieństwa przeżycia można było przemnożyć. Przy tym założeniu modelowa mediana długości życia wyniosła **156 lat**. Znacznik jednej osoby na 100 000 wyniósł **470 lat**.

Niezależność jest wygodna matematycznie, lecz narządy nie są niezależnymi maszynami. Dzielą ukrwienie, zapalenie, hormony, nerwy i stres ogólnoustrojowy. Niewydolność jednego może zmieniać warunki w innym.

Aby pokazać, co może zrobić nieznana zależność, autorzy obliczyli **granice Frécheta**: matematyczne zewnętrzne granice łącznej krzywej przeżycia, gdy znana jest krzywa każdego składnika, lecz nie wiadomo, jak zależne są ich awarie. Uzyskany przedział mediany wynosił **146–194 lata**. Przedział znacznika jednej osoby na 100 000 wynosił **210–557 lat**.

Przedziały te nie są przedziałami ufności wokół prognozy. Górna wartość odpowiada idealnie zbieżnym czasom niewydolności. Przy więcej niż dwóch składnikach dolna granica Frécheta może nawet nie odpowiadać żadnemu osiągalnemu wspólnemu wzorcowi. Granice pokazują, jak bardzo odpowiedź może się przesunąć, gdy model zna poszczególne części, lecz nie wie, jak ich awarie występują razem.



Turkusowa krzywa przedstawia wynik dla czterech tkanek przy niezależności. Bursztynowa obwiednia łączy rekonstrukcje matematycznych granic zależności dopasowane do progów, a rdzawa krzywa pokazuje punkt odniesienia dla zwykłego starzenia. Ponieważ końcowe dane źródłowe krzywych nie zostały opublikowane, gładkie linie interpolują podane przecięcia na poziomie 50% i 0,001%; nie są ponownym uruchomieniem symulacji. Granice są limitami matematycznymi, nie przedziałami ufności ani prognozami.

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

Wynik przy niezależności jest jednym przypadkiem odniesienia. Granice zależności są matematycznymi limitami zewnętrznymi, a 300 zestawów parametrów pokazuje dodatkową niepewność co do zakładanego prawdopodobieństwa, że mutacja zabije komórkę.

The Clean Paper CC BY 4.0

Czym jest granica zależności?

Załóżmy, że znamy prawdopodobieństwo działania każdego z czterech składników w danym czasie, lecz nie wiemy, czy mają tendencję do wspólnej awarii. Granice Frécheta wyznaczają najszerszy matematycznie dopuszczalny zakres wyniku łącznego bez wyboru konkretnego wzorca zależności. Są barierami wokół brakującej informacji, a nie słupkami błędu z wielokrotnych obserwacji ludzi.

Prawdopodobieństwo śmiertelnej mutacji jest dużą niewiadomą

Jeden parametr modelu jest szczególnie trudny: prawdopodobieństwo, że nowa mutacja będzie śmiertelna dla komórki.

W materiale uzupełniającym powtórzono analizę dla **300 zestawów parametrów**. Zarówno dla mutacji pojedynczej litery, jak i krótkich insercji lub delecji przyjęte prawdopodobieństwo, że jedna mutacja zabije komórkę, miało wspólną dolną granicę **1,94 × 10^-7**. Górne granice specyficzne dla komórek wynosiły **2,25 × 10^-4** dla neuronów, **1,08 × 10^-4** dla kardiomiocytów, **1,02 × 10^-4** dla hepatocytów, **1,60 × 10^-4** dla komórek progenitorowych wątroby i **1,77 × 10^-4** dla komórek pod-

stawnych dróg oddechowych. Wartości losowano niezależnie w skali logarytmicznej, dlatego mogły różnić się o rzędy wielkości, a nie o niewielki procent.

Zmiana tych niepewnych parametrów przesuwała wiek niewydolności niektórych tkanek mniej więcej 10- do 100-krotnie. Mimo to każdy testowany zestaw parametrów zachowywał ten sam ogólny porządek: tkanki niedzielące się stawały się ograniczone mutacjami wcześniej niż tkanki odnawiające się. Stabilność tego porządku wspiera porównanie typów tkanek, ale nie mówi, które dokładne oszacowanie długości życia jest poprawne.

Analiza wrażliwości odpowiada na pytanie: „czy wniosek utrzymuje się, gdy zmieniają się niepewne parametry?”. Nie ujawnia, która wartość parametru jest prawdziwa.

Model usuwa biologię, która zwykle pojawiłaby się wcześniej

Scenariusz obejmuje tylko cztery populacje komórek. Traktuje śmiertelne mutacje jako niezależne zdarzenia na poziomie komórek i przedstawia niewydolność narządu za pomocą wybranych progów populacyjnych. Pomija dysfunkcję subletalną, w której komórka przeżywa, lecz działa źle. Pomija ekspansję uszkodzonych klonów wypierających zdrowe komórki. Upraszcza interakcje między narządami.

Nowotwory również odłożono na bok. Model zakłada, że przemiany złośliwe są usuwane przez nadzór immunologiczny, dlatego zachorowalność na raka nie rośnie z wiekiem. Nie ma postępujących sprzężeń zapalnych, hormonalnych, naczyniowych ani nerwowych.

Istnieje też głębszy problem kontrfaktyczny. Częstości mutacji oszacowano na podstawie rzeczywistych tkanek w rzeczywiście starzejących się ciałach. Model umieszcza jednak te częstości w ciele, z którego usunięto stres oksydacyjny i inne postępujące procesy starzenia. Nie istnieje populacja, w której można bezpośrednio zweryfikować taki łączny warunek.

Dodanie pominiętych sposobów niewydolności mogłoby jedynie przyspieszyć proponowaną górną granicę. Nie uczyniłoby podanych wieków łatwiejszymi do osiągnięcia.

Do czego naprawdę służą te duże liczby

Czytana wprost praca wydaje się przechodzić od 1759 lat do 156. Czytana od końca lepiej ujawnia swój cel.

Wartość bazowa 1759 lat jest celowo absurdalna. Ustanawia świat, w którym wiek nie zwiększa już większości ryzyk. Utrata komórek wywołana mutacjami w modelowanym mózgu i sercu ściąga następnie ten świat w stronę zakresu nadal przekraczającego obserwowane ludzkie przeżycie, lecz znacznie niższego od sztucznej wartości bazowej.

Ta różnica wspiera wąską ideę: gromadzenie mutacji somatycznych mogłoby pozostać istotnym

ograniczeniem nawet po zniknięciu wielu innych postępujących procesów starzenia. Nie ustala, że mutacje są jedyną przyczyną starzenia. Nie mówi, że wyeliminowanie mutacji zapewniłoby podane długości życia. Badanie nie modeluje ani interwencji, ani szkód i kompromisów związanych ze zmianą częstości mutacji.

Wartość ćwiczenia nie polega na obietnicy skrajnej długowieczności. Jest to sposób na pytanie, jakie awarie pozostałyby po usunięciu tych oczywistych.

Zwięzłe podsumowanie

Badanie wykorzystało model demograficzny i model niezawodności tkanek, aby zapytać, jak utrata komórek wywołana mutacjami mogłaby ograniczać długość życia w kontrfaktycznym świecie, w którym wyeliminowano niemal każdy inny postępujący proces starzenia. Śmiertelność tła zamrożono na zawsze na współczesnym szwajcarskim poziomie dla wieku 30 lat. Połączono tylko cztery modelowane populacje komórek i nie dopuszczono przeszczepów ani interwencji zmniejszającej liczbę mutacji. Przy założeniu niezależności model dał medianę długości życia 156 lat i znacznik przeżycia jednej osoby na 100 000 równy 470 lat. Gdy autorzy dopuścili każdą matematycznie możliwą relację między niewydolnością tkanek, granice zewnętrzne rozszerzyły te wartości odpowiednio do 146–194 i 210–557 lat. Neurony i komórki mięśnia sercowego stawały się wcześniejszymi wąskimi gardłami niż modelowane populacje wątroby i dróg oddechowych. Są to warunkowe wyniki symulacji, nie obserwowane granice człowieka, prognozy terapii ani dowód, że ludzie mogą żyć do takiego wieku.

Kontrola bez upiększeń

Co pokazuje praca: W celowo ogołoconym modelu utrata komórek wywołana mutacjami w dużej mierze niedzielących się populacjach staje się ważnym wąskim gardłem znacznie wcześniej niż zamrożone niskie ryzyko zgonu w tle. Dokładne wyniki zależą od modelu narządu, założeń o zależności i parametrów śmiertelnej mutacji.

Co jest użyteczne, ale warunkowe: Zintegrowana mediana wynosi 156 lat przy wzajemnej niezależności. Przy tych samych krzywych składników, lecz nieznanej zależności, matematyczne granice zewnętrzne dają 146–194 lata. Modelowy znacznik jednej osoby na 100 000 wynosi 470 lat przy niezależności i 210–557 lat w obrębie granic.

Czego praca nie pokazuje: Że ludzie mogą żyć 194 lub 557 lat; że są to twarde granice biologiczne; że mutacje somatyczne są jedyną przyczyną starzenia; że jakiekolwiek leczenie może usunąć pozostałe procesy starzenia; ani że zmniejszenie liczby mutacji da modelowany wynik.

Główne ograniczenia: Cztery populacje komórek zastępują całe ciało; śmiertelność tła jest na zawsze zamrożona na poziomie wieku 30 lat; nowotwory i inne postępujące mechanizmy starzenia usunięto założeniem; interakcje narządów są uproszczone; częstości mutacji pochodzą z rzeczywiście starze-

jących się tkanek; kilka progów niewydolności i prawdopodobieństw śmiertelności to wybory modelowe; centralnego kontrfaktycznego warunku nie można przetestować w równoważnej populacji ludzi.

Jak duże zaufanie powinien mieć ogólny czytelnik? Wysokie do tego, że podane liczby wynikają z opisanego modelu i wyboru parametrów. Umiarkowane do jakościowego kontrastu między tkankami niedzielącymi się i odnawiającymi się w ramach tych założeń. Bardzo niskie do tego, że jakikolwiek wiek z nagłówka przewiduje osiągalną długość ludzkiego życia.

Źródła

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