The Clean Paper

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

Model odstránil takmer každý progresívny proces starnutia. Somatické mutácie aj tak ukončili myšlienkový experiment

Model netvrdí, že ľudia môžu žiť 194 rokov. Zafixuje základnú úmrtnosť na úrovni veku 30 rokov, vylúči takmer každý iný progresívny mechanizmus starnutia a pýta sa, kedy by strata buniek spôsobená mutáciami v štyroch modelovaných tkanivách viedla k zlyhaniu. Jeho vysoké čísla sú podmienené výstupy, nie dosiahnuteľný vek ani prognózy liečby.

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 odstránil takmer každý progresívny proces starnutia. Somatické mutácie aj tak ukončili myšlienkový experiment

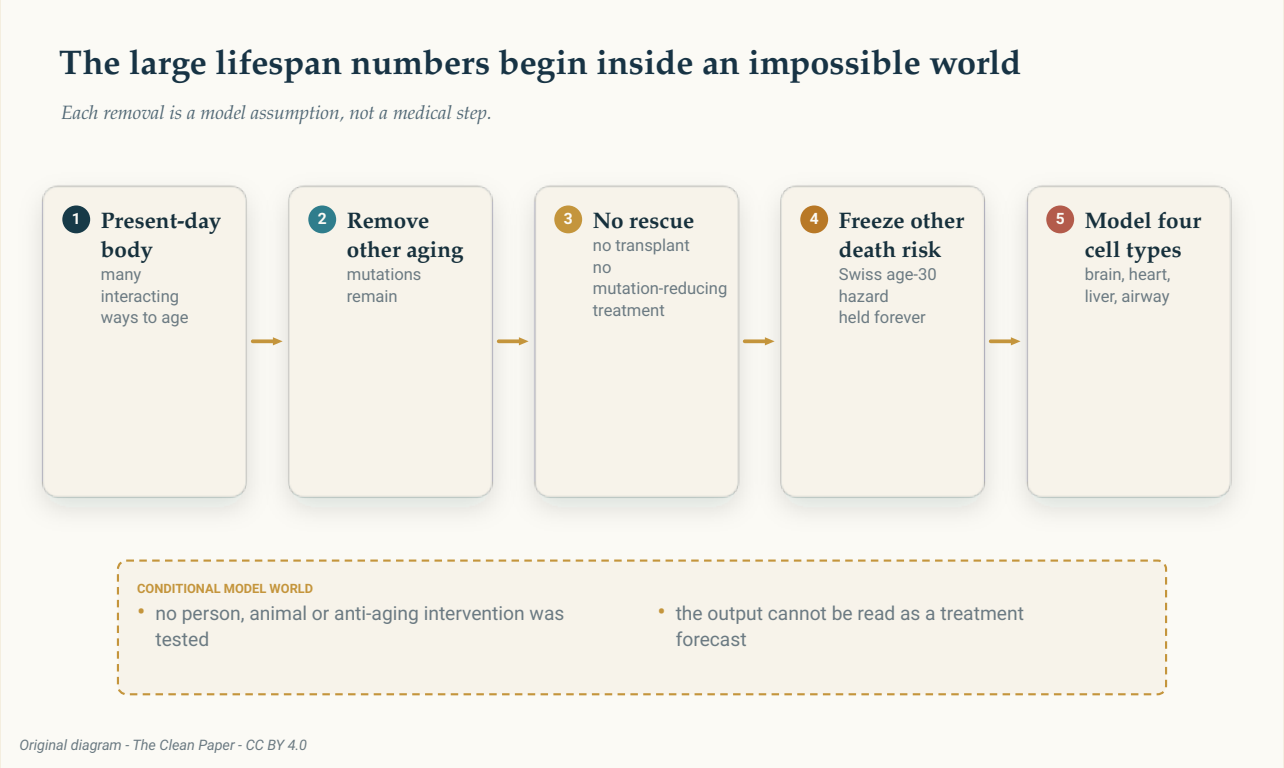
Predstavte si ľudské telo, v ktorom boli vypnuté takmer všetky známe procesy starnutia. Cievy sa postupne nezhoršujú. Bielkoviny ustavične nestrácajú kvalitu. Zápal, rakovina a ďalšie zlyhania spojené s vekom sa s pribúdajúcimi rokmi nezvyšujú. Žiadny orgán sa netransplantuje a žiadna liečba nespomaľuje hromadenie zmien DNA v bunkách.

Čo by zlyhalo ako ďalšie?

Nová výpočtová modelová štúdia spája matematické krivky prežívania populácie s počítačovými simuláciami straty buniek vyvolanej mutáciami v štyroch tkanivách. Ponúka jednu podmienenú odpoveď: postupná strata buniek po škodlivých **somatických mutáciách** by sa napokon mohla stať úzkym miestom, najmä v mozgu a srdci. Somatická mutácia je zmena DNA, ktorú počas života získa jedna bunka tela. Nededí sa prostredníctvom vajíčka ani spermie a väčšina takýchto zmien bunku neusmrtí ani nespôsobí ochorenie.

Najľahšie citovateľným výsledkom štúdie je modelovaný medián dĺžky života medzi **146 a 194 rokmi** podľa toho, ako sa zlyhania štyroch tkanív môžu navzájom ovplyvňovať. Nie je to však odhad toho, ako dlho môžu ľudia žiť dnes. Nie je to predpovedaný výsledok liečby. Nebol skúmaný žiadny človek, zviera ani zásah proti starnutiu.

Toto číslo pochádza zo zámerne nemožného sveta. Práve pochopenie toho, čo sa v takom svete stane, je podstatou výsledku.



Model odstráni takmer každý progresívny proces starnutia ešte predtým, ako sa opýta, čo by spôsobila strata

buniek vyvolaná mutáciami. Ide o podmienený modelový svet, nie o liečebný plán.

The Clean Paper CC BY 4.0

Najprv vytvorte populáciu, ktorá takmer nestarne

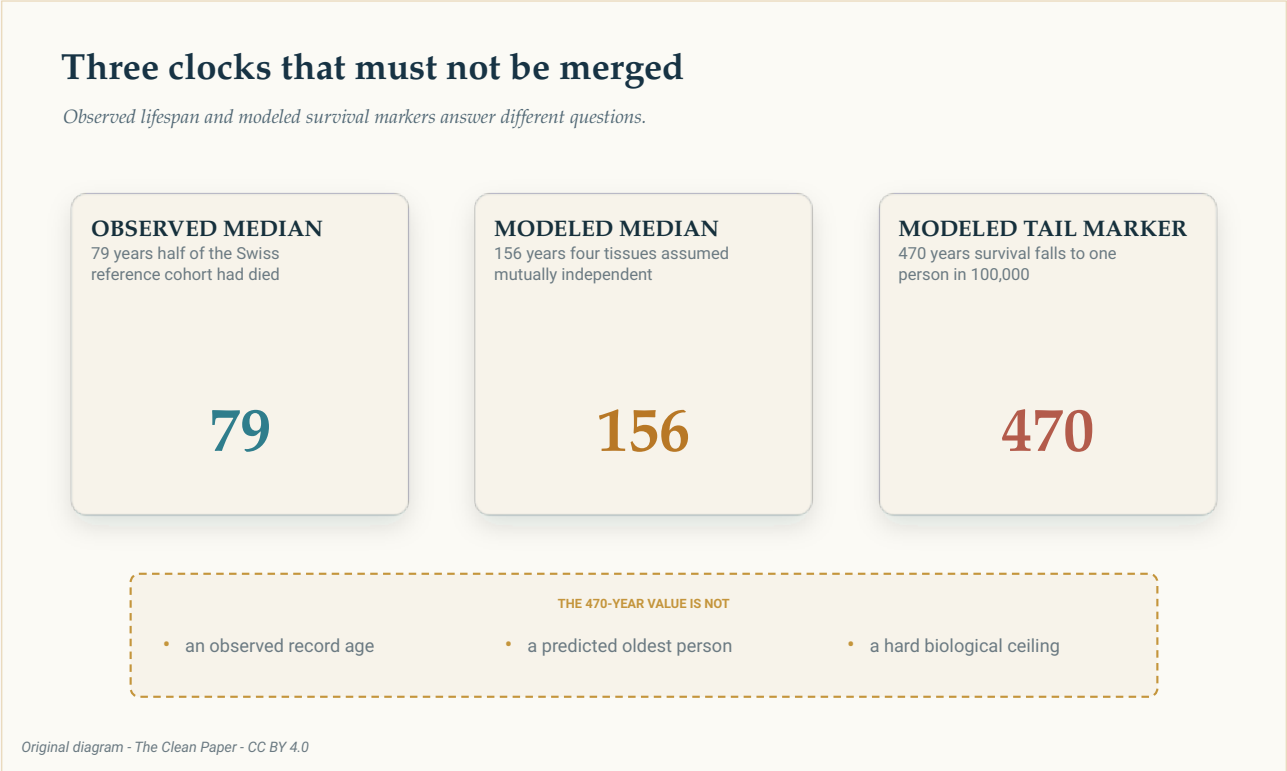
Autori začali údajmi o úmrtnosti zo Švajčiarska. Ročné riziko úmrtia zafixovali na úrovni nameranej približne vo veku 30 rokov a potom túto nízku hodnotu držali navždy konštantnú. V skutočnom živote úmrtnosť s vekom prudko rastie. V tomto základnom scenári nerastie.

Aj táto zjednodušená populácia stále stráca ľudí v dôsledku **základnej úmrtnosti**: každej príčiny smrti mimo modelovaného mutačného procesu. Keďže sa však toto riziko nikdy nezvyšuje, výpočet sa natiahne do mimoriadnych časových mierok. Modelovaný medián zostávajúcej dĺžky života je **1 759 rokov**. Bod, v ktorom zo 100 000 ľudí v pôvodnej populácii zostáva naživе iba jeden, nastáva po **29 221 rokoch**.

Ani jedno číslo nie je biologickým tvrdením. Ukazujú, čo sa stane, keď sa nízke ročné riziko mladého dospelého človeka extrapoluje bez časového obmedzenia.

Článok používa niekoľko časových ukazovateľov, ktoré sa nesmú spájať:

- **Pozorovaný medián** v referenčnej švajčiarskej populácii bol 79 rokov.
- Pozorovaný rekord ľudskej dlhovekosti použitý v článku bol 122 rokov.
- **Modelovaný medián** je čas, do ktorého zomrela polovica simulovanej populácie.
- Modelové **maximum** v článku nie je vek najstaršieho možného človeka. Je to čas, keď prežívanie klesne na 0,001 %, teda keď z pôvodných 100 000 ľudí zostáva naživе jeden.



Pozorovaná dĺžka života, modelovaný medián a modelovaná hranica prežitia jedného zo 100 000 odpovedajú na odlišné otázky. Hodnota 470 rokov nie je predpovedaný rekordný vek ani pevný biologický strop.

The Clean Paper CC BY 4.0

Prečo označovať hranicu jedného zo 100 000 za „maximum“?

Simulácia s hladkou krivkou prežívania nemusí nikdy dosiahnuť presnú nulu. Autori preto ako praktický koncový bod zvolili veľmi malý podiel preživších, 0,001 %. Umožňuje to konzistentne porovnávať rôzne behy modelu. Neznamená to, že biológia obsahuje v tomto veku neprekročiteľnú hranicu, ani to neurčuje najstaršieho možného jednotlivca.

Bunky, ktoré sa nedokážu ľahko nahrádzať, sa stanú prvým úzkym miestom

Ďalší model pridáva stratu buniek vyvolanú mutáciami. Mutácia sa počíta ako smrteľná iba vtedy, keď poškodí dostatok nevyhnutného genetického materiálu na to, aby bunka prestala fungovať. Pravdepodobnosť takej udalosti je neistá a pre každú bunku sa modeluje, nie priamo meria.

Autori najprv skúmali dve populácie **postmitotických buniek**: zrelých buniek, ktoré sa za bežných okolností pravidelne nenahrádzajú delením. Ich príkladmi boli kortikálne neuróny a kardiomyocyty, svalové bunky zabezpečujúce sťahy srdca.

Po pridaní straty neurónov k zafixovanému základnému riziku dosiahla modelovaná populácia

medián **194 rokov** a hranicu prežitia jedného zo 100 000 pri **557 rokoch**. Pri strate kardiomyocytov boli tieto hodnoty **208 rokov** a **868 rokov**. Mediány času zlyhania samotného orgánu, ešte pred pridaním základnej úmrtnosti, boli približne 198 a 212 rokov.

Tieto výstupy neukazujú, že skutočný mozog alebo srdce obsahuje odpočítavacie hodiny. Hovoria, že v rámci tohto modelu — po odstránení takmer všetkých ostatných progresívnych problémov — začne strata buniek z populácií s malou mierou bežného dopĺňania zohrávať významnú úlohu oveľa skôr než samotné konštantné základné riziko.

Nahrádzanie buniek mení výpočet

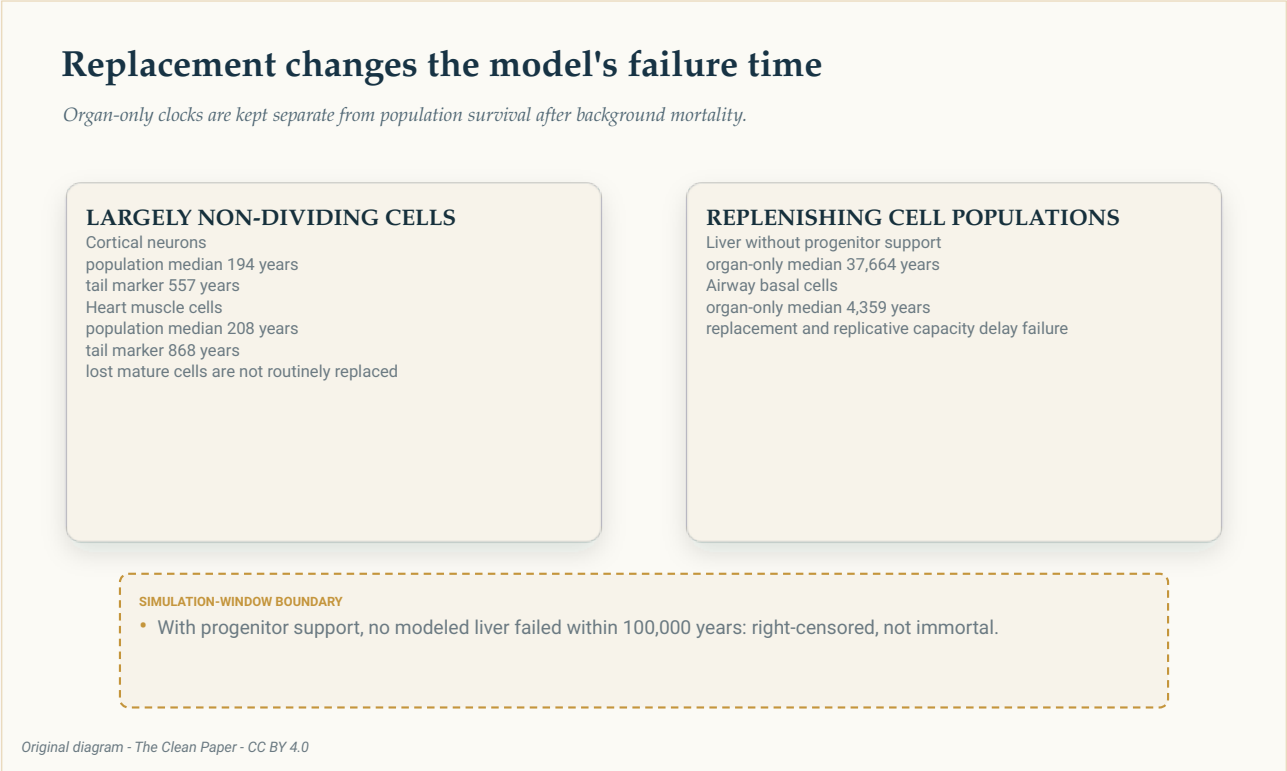
Deliace sa tkanivá sa správajú odlišne, pretože stratené bunky možno doplniť.

Pri pečeňových bunkách bez podpory progenitorovej populácie bol modelovaný medián času zlyhania orgánu **37 664 rokov**. Po pridaní zafixovaného základného rizika však medián populácie klesol späť na **1 755 rokov**, teda blízko základného scenára bez starnutia. Zlyhanie pečene vyvolané mutáciami nastalo tak neskoro, že skôr prevládli úmrtia z iných príčin.

Keď model pridal pečeni progenitorovú populáciu schopnú dopĺňať bunky, žiadna simulovaná pečeň nedosiahla prah zlyhania v rámci **100 000-ročného okna**. Nejde o nesmrteľnú pečeň. Je to pravostranne cenzurovaný výsledok: pozorovanie sa skončilo skôr, než nastalo modelované zlyhanie.

Bazálne bunky dýchacích ciest, ktoré pomáhajú obnovovať výstelku dýchacích ciest, dosiahli modelovaný medián zlyhania orgánu **4 359 rokov** a hranicu prežitia jedného zo 100 000 pre samotný orgán **7 617 rokov**. Po pridaní základnej úmrtnosti bol medián približne 1 755 rokov a ukazovateľ chvosta **7 132 rokov**.

Tieto tisíce rokov nie sú prognózami pre pľúca ani pečeň. Skutočné tkanivá čelia zápalu, fibróze, poškodeniu ciev, rakovine, infekciám a interakciám s inými orgánmi, ktoré tento zredukovaný model neobsahuje.



Prevažne sa nedeliace bunky a dopĺňané tkanivá reagujú na modelovanú stratu buniek odlišne. Časy zlyhania samotných orgánov sú oddelené od prežívania populácie po pridaní základnej úmrtnosti.

The Clean Paper CC BY 4.0

Štyri modelované tkanivá dávajú 156 rokov iba pri nezávislosti

Autori potom spojili neuróny, kardiomyocyty, hepatocyty a bazálne bunky dýchacích ciest. Telo bolo znázornené ako **systém spoľahlivosti**: ak zlyhala ktorákoľvek nevyhnutná zložka, zlyhal aj modelovaný organizmus. Zafixované základné riziko vo veku 30 rokov zostalo zachované.

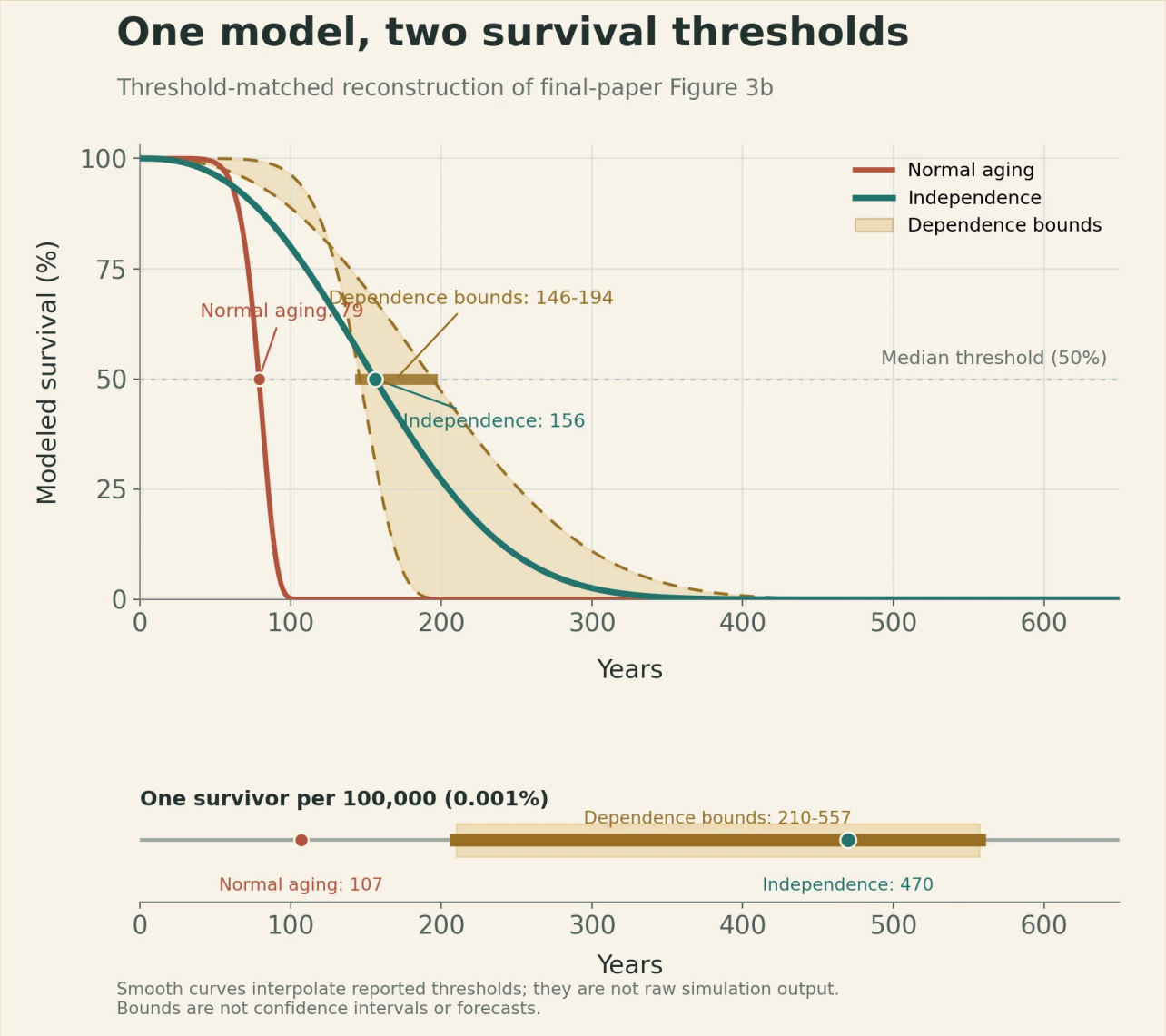
Na spojenie štyroch modelov tkanív autori pristupovali k telu ako k sériovému systému: modelovaný organizmus prežíval iba dovtedy, kým fungovala každá nevyhnutná tkanivová zložka. Pri **vzájomnej nezávislosti** by znalosť času zlyhania jedného tkaniva nemenila pravdepodobnosť zlyhania iného, takže štyri pravdepodobnosti prežívania bolo možné vynásobiť. Pri tomto predpoklade bol modelovaný medián dĺžky života **156 rokov**. Hranica prežitia jedného zo 100 000 bola **470 rokov**.

Nezávislosť je matematicky praktická, orgány však nie sú nezávislé stroje. Majú spoločné krvné zásobenie, zápalové procesy, hormóny, nervové spojenia a systémový stres. Zlyhanie jedného môže zmeniť podmienky v inom.

Aby autori ukázali, čo môže spôsobiť neznáma závislosť, vypočítali **Fréchetove hranice**: krajné matematické medze spoločnej krivky prežívania, keď poznáme krivku prežívania každej zložky, ale

nie ich závislosť. Výsledný rozsah mediánu bol **146 až 194 rokov**. Rozsah hranice prežitia jedného zo 100 000 bol **210 až 557 rokov**.

Tieto rozsahy nie sú intervalmi spoľahlivosti okolo prognózy. Horná hodnota zodpovedá dokonale zosúladeným časom zlyhania. Pri viac ako dvoch zložkách nemusí dolná Fréchetova hranica zodpovedať žiadnemu dosiahnuteľnému spoločnému vzorcu. Hranice ukazujú, ako veľmi sa môže výsledok meniť, keď model pozná jednotlivé časti, ale nepozná vzájomnú závislosť ich zlyhaní.



Tyrkysová krivka predstavuje výsledok štyroch tkanív pri nezávislosti. Jantárový obal spája rekonštrukcie matematických hraníc závislosti zosúladené podľa prahov, zatiaľ čo hrdzavá krivka predstavuje referenčný prípad bežného starnutia z článku. Keďže konečné zdrojové údaje kriviek neboli publikované, hladké čiary interpolujú oznámené priesečníky pri 50 % a 0,001 %; nejde o opätovné spustenie simulácie. Hranice sú matematické medze, nie intervaly spoľahlivosti ani prognózy.

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

Výsledok pri nezávislosti je jedným referenčným prípadom. Hranice závislosti sú krajné matematické medze a 300 súborov parametrov ukazuje ďalšiu neistotu v tom, ako často sa predpokladá, že mutácia bunku usmrtí.

The Clean Paper CC BY 4.0

Čo je hranica závislosti?

Predpokladajme, že pri štyroch zložkách poznáme pravdepodobnosť, že v danom čase stále fungujú, ale nevieme, či majú sklon zlyhávať spoločne. Fréchetove hranice poskytujú najširší matematicky prípustný rozsah spoločného výsledku bez toho, aby sa zvolil konkrétny vzorec závislosti. Vyjadrujú rozsah, ktorý matematika pripúšťa pri chýbajúcej informácii o závislosti; nie sú to chybové úsečky z opakovaných pozorovaní ľudí.

Pravdepodobnosť smrteľnej mutácie je veľkým zdrojom neistoty

Jeden vstup modelu je obzvlášť ťažké určiť: pravdepodobnosť, že nová mutácia bude pre bunku smrteľná.

Doplnkové materiály zopakovali analýzu s **300 súbormi parametrov**. Pri jednopísmenových mutáciách aj krátkych inzerciach alebo deléciách mala predpokladaná pravdepodobnosť, že jedna mutácia usmrtí bunku, spoločnú dolnú hranicu **1,94 x 10^-7**. Horné hranice špecifické pre jednotlivé bunky boli **2,25 x 10^-4** pre neuróny, **1,08 x 10^-4** pre kardiomyocyty, **1,02 x 10^-4** pre hepatocyty, **1,60 x 10^-4** pre pečeňové progenitorové bunky a **1,77 x 10^-4** pre bazálne bunky dýchacích ciest. Hodnoty

sa vyberali nezávisle na logaritmickej škále, takže sa mohli líšiť o celé rády, nie iba o malé percento.

Zmena týchto neistých vstupov posunula vek zlyhania niektorých tkanív približne desať- až stonásobne. Napriek tomu si každý testovaný súbor parametrov zachoval rovnaké všeobecné poradie: nedeliace sa tkanivá sa stali obmedzenými mutáciami skôr než dopĺňané tkanivá. Toto stabilné poradie podporuje porovnanie medzi typmi tkanív, nehovorí však, ktorý presný odhad dĺžky života je správny.

Citlivostná analýza odpovedá na otázku: „Pretrvá záver, keď sa neisté vstupy zmenia?“ Neodhaľuje, ktorá vstupná hodnota je pravdivá.

Model odstraňuje biológiu, ktorá by za normálnych okolností zlyhala skôr

Scenár zahŕňa iba štyri bunkové populácie. Smrteľné mutácie považuje za nezávislé udalosti na úrovni buniek a zlyhanie orgánov vyjadruje zvolenými populačnými prahmi. Vynecháva subletálnu dysfunkciu, pri ktorej bunka prežije, ale pracuje zle. Vynecháva expanziu poškodených klonov, ktoré vytláčajú zdravé bunky. Zjednodušuje interakcie medzi orgánmi.

Rakovina je takisto odložená bokom. Model predpokladá, že zhubné transformácie odstráni imunitný dohľad, takže výskyt rakoviny s vekom nerastie. Progresívne zápalové, endokrinné, cievne a nervové spätné väzby chýbajú.

Existuje aj hlbší kontrafaktuálny problém. Miera mutácií bola odhadnutá zo skutočných tkanív v skutočných starnúcich telách. Model však potom tieto miery vloží do tela, v ktorom boli odstránené oxidačný stres a ďalšie progresívne procesy starnutia. Neexistuje populácia, na ktorej by sa dal takýto súbor predpokladov priamo overiť.

Pridanie vynechaných spôsobov zlyhania by mohlo navrhovanú hornú hranicu iba posunúť na skorší čas. Nezjednodušilo by dosiahnutie uvádzaných vekov.

Na čo vysoké čísla v skutočnosti slúžia

Pri čítaní smerom dopredu sa zdá, že článok prechádza od 1 759 rokov k 156. Pri čítaní odzadu je jeho účel jasnejší.

Základných 1 759 rokov je zámerne absurdných. Vytvára svet, v ktorom vek už nezvyšuje väčšinu rizík. Strata buniek vyvolaná mutáciami v modelovanom mozgu a srdci potom tento svet stiahne späť do rozsahu, ktorý stále presahuje pozorované prežívanie ľudí, ale je výrazne nižší než umelý základný scenár.

Tento rozdiel podporuje úzku myšlienku: hromadenie somatických mutácií by mohlo zostať významným obmedzením, aj keby mnohé iné progresívne procesy starnutia zmizli. Neustanovuje, že mutá-

cie sú jedinou príčinou starnutia. Nehovorí, že odstránenie mutácií by prinieslo uvádzaný vek. Štúdia nemodeluje zásah ani riziká a kompromisy spojené so zmenou miery mutácií.

Hodnotou tohto cvičenia nie je prísľub extrémne dlhého života. Je to spôsob, ako sa opýtať, ktoré zlyhania zostanú po odstránení tých zrejmých.

Stručné zhrnutie

Táto štúdia použila demografický model a model spoľahlivosti tkanív na otázku, ako by strata buniek vyvolaná mutáciami mohla obmedzovať dĺžku života v kontrafaktuálnom svete, v ktorom bol odstránený takmer každý iný progresívny proces starnutia. Základná úmrtnosť bola navždy zafixovaná na súčasnej švajčiarskej úrovni pre vek 30 rokov. Spojené boli iba štyri modelované bunkové populácie a nebola povolená transplantácia ani zásah znižujúci mutácie. Pri predpoklade nezávislosti model vytvoril medián dĺžky života 156 rokov a hranicu prežitia jedného zo 100 000 pri 470 rokoch. Keď autori pripustili akýkoľvek matematicky možný vzťah medzi zlyhaniami tkanív, krajné matematické medze rozšírili tieto hodnoty na 146–194 a 210–557 rokov. Neuróny a bunky srdcového svalu sa stali skoršími úzkymi miestami než modelované populácie pečene a dýchacích ciest. Ide o podmienené výstupy simulácie, nie o pozorované hranice človeka, prognózy liečby ani dôkazy, že ľudia môžu žiť do takého veku.

Kontrola bez príkras

Čo článok ukazuje: V zámerne zredukovanom modeli sa strata prevažne sa nedeliacich buniek vyvolaná mutáciami stáva významným úzkym miestom oveľa skôr než zafixované nízke riziko úmrtia z iných príčin. Presné výstupy závisia od modelu orgánov, predpokladov závislosti a parametrov smrteľnej mutácie.

Čo je užitočné, ale podmienené: Integrovaný medián je pri vzájomnej nezávislosti 156 rokov. Pri rovnakých krivkách zložiek, ale neznámej závislosti dávajú krajné matematické medze 146–194 rokov. Modelovaná hranica prežitia jedného zo 100 000 je pri nezávislosti 470 rokov a v rámci týchto medzí 210–557 rokov.

Čo neukazuje: Že ľudia môžu žiť 194 alebo 557 rokov; že tieto veky sú pevné biologické hranice; že somatické mutácie sú jedinou príčinou starnutia; že akákoľvek liečba môže odstrániť ostatné procesy starnutia; ani že zníženie počtu mutácií prinesie modelovaný výsledok.

Hlavné obmedzenia: Štyri bunkové populácie zastupujú celé telo; základná úmrtnosť je navždy zafixovaná na úrovni veku 30 rokov; rakovina a ďalšie progresívne mechanizmy starnutia sú odstránené predpokladom; interakcie orgánov sú zjednodušené; miery mutácií pochádzajú zo skutočných starnúcich tkanív; niekoľko prahov zlyhania a pravdepodobností smrteľnej mutácie sú voľby modelu; a ústredný kontrafaktuálny scenár nemožno testovať v rovnocennej ľudskej populácii.

Akú dôveru by mal mať bežný čitateľ? Vysokú dôveru, že uvádzané čísla vyplývajú zo stanoveného

modelu a zvolených parametrov. Strednú dôveru v kvalitatívny rozdiel medzi nedeliacimi sa a dopĺňanými tkanivami v rámci týchto predpokladov. Veľmi nízku dôveru, že ktorýkoľvek vek z titulku predpovedá dosiahnuteľnú dĺžku ľudského života.

Zdroje

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