The Clean Paper

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

Një model hoqi pothuajse çdo proces progresiv të plakjes. Mutacionet somatike prapë e përfunduan eksperimentin mendor

Modeli nuk thotë se njerëzit mund të jetojnë deri në 194 vjet. Ai e ngrin vdekshmërinë e sfondit në moshën 30 vjeç, përjashton pothuajse çdo mekanizëm tjetër progresiv të plakjes dhe pyet kur humbja e qelizave e nxitur nga mutacionet në katër inde të modeluara do të shkaktonte dështim. Numrat e mëdhenj janë rezultate të kushtëzuara, jo mosha të arritshme ose parashikime trajtimi.

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

Një model hoqi pothuajse çdo proces progresiv të plakjes. Mutacionet somatike prapë e përfunduan eksperimentin mendor

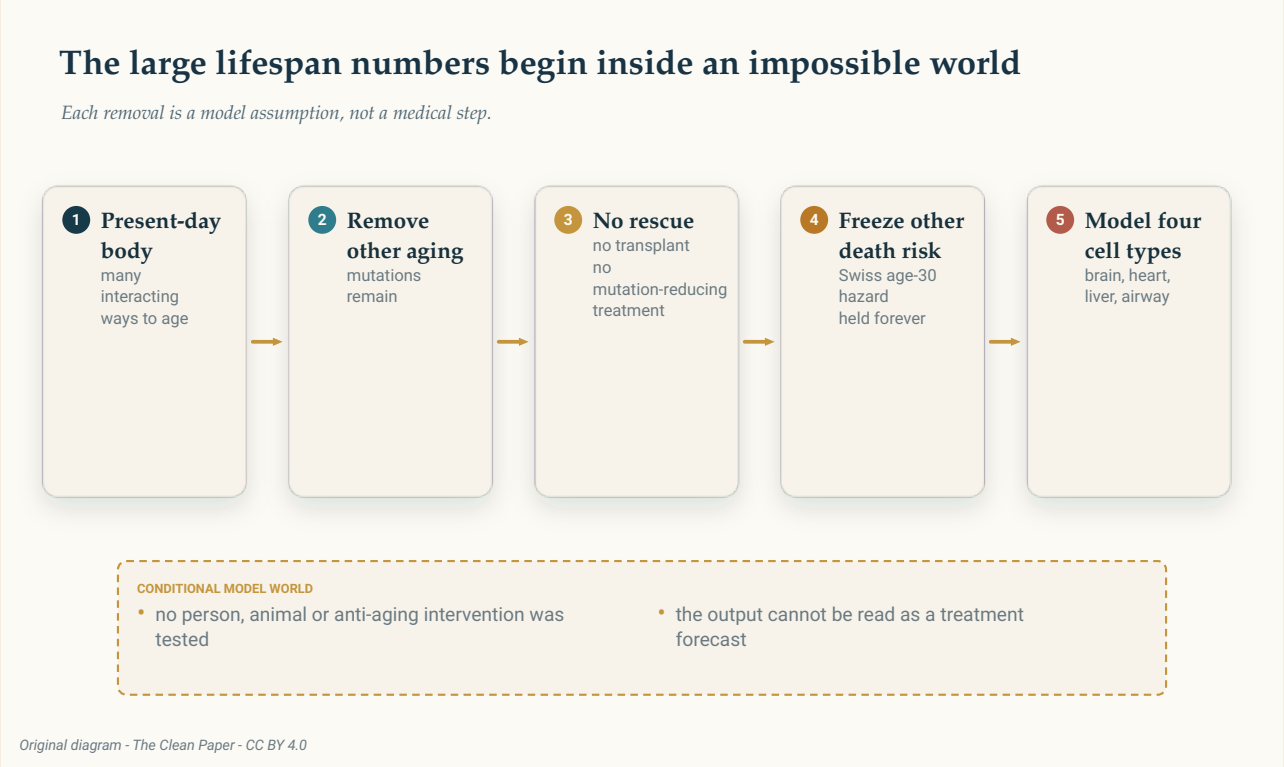
Imagjinoni një trup njerëzor ku pothuajse çdo proces i njohur i plakjes është fikur. Enët e gjakut nuk përkeqësohen gradualisht. Proteinat nuk humbin vazhdimisht cilësi. Inflamacioni, kanceri dhe dështime të tjera të lidhura me moshën nuk rriten me moshën. Asnjë organ nuk transplantohet dhe asnjë trajtim nuk e ngadalëson grumbullimin e ndryshimeve të ADN-së brenda qelizave.

Çfarë do të dështonte më pas?

Një studim i ri me modelim kompjuterik kombinon kurba matematikore të mbijetesës së popullatës me simulime kompjuterike të humbjes së qelizave të nxitur nga mutacionet në katër inde. Ai jep një përgjigje të kushtëzuar: humbja graduale e qelizave pas **mutacioneve somatike** të dëmshme mund të bëhet përfundimisht një ngushticë, sidomos në tru dhe zemër. Një mutacion somatik është një ndryshim i ADN-së i fituar nga një qelizë e trupit gjatë jetës. Nuk trashëgohet përmes vezës ose spermës, dhe shumica e ndryshimeve të tilla as nuk e vrasin qelizën, as nuk shkaktojnë sëmundje.

Rezultati më i citueshëm i studimit është një jetëgjatësi mediane e modeluar midis **146 dhe 194 vjetësh**, në varësi të mënyrës si lejohet që dështimet në katër inde të varen nga njëri-tjetri. Por kjo nuk është një vlerësim i sa gjatë mund të jetojnë njerëzit sot. Nuk është rezultati i parashikuar i një trajtimi. Nuk u testua asnjë person, kafshë ose ndërhyrje kundër plakjes.

Numri i përket një bote që është qëllimisht e pamundur. Të kuptuarit e asaj bote është rezultati.



Modeli heq pothuajse çdo proces progresiv të plakjes përpara se të pyesë çfarë do të bënte humbja e qelizave nga mutacionet. Kjo është një botë modeli e kushtëzuar, jo një plan trajtimi.

The Clean Paper CC BY 4.0

Së pari, ndërto një popullatë që mezi plaket

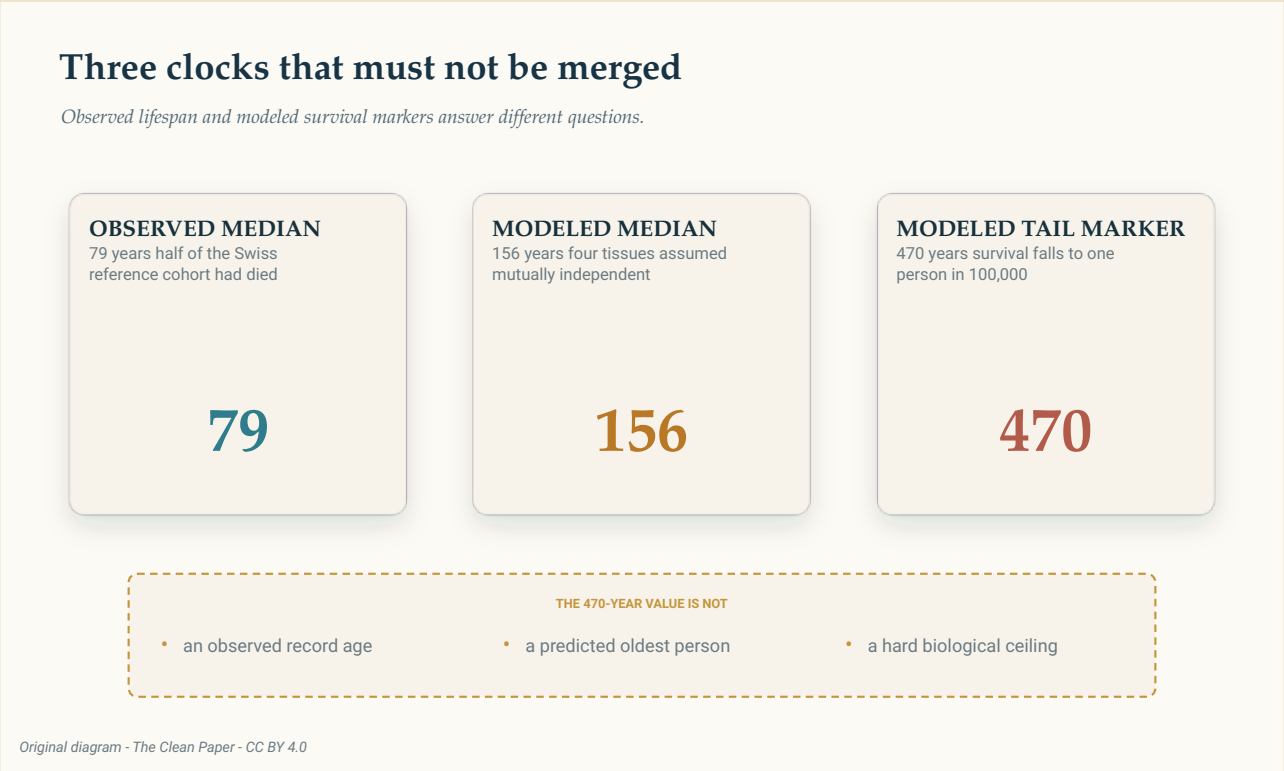
Autorët nisën me të dhëna vdekshmërie nga Zvicra. Ata e ngrinë rrezikun vjetor të vdekjes në nivelin e matur rreth moshës 30 vjeç dhe pastaj e mbajtën atë rrezik të ulët konstant përgjithmonë. Në jetën reale, vdekshmëria rritet fort me moshën. Në këtë bazë, jo.

Edhe kjo popullatë e thjeshtuar vazhdon të humbasë njerëz nga **vdekshmëria e sfondit**: çdo shkak vdekjeje jashtë procesit të mutacionit që po modelohet. Por meqë ai rrezik nuk rritet kurrë, aritmetika zgjatet në kohë të jashtëzakonshme. Jetëgjatësia mediane e mbetur në model është **1,759 vjet**. Pika kur mbetet gjallë vetëm një person për çdo 100,000 të popullatës fillestare arrin në **29,221 vjet**.

Asnjëri numër nuk është pretendim biologjik. Ata tregojnë çfarë ndodh kur një rrezik i ulët vjetor i moshës së hershme të rritur ekstrapolohet pafundësisht.

Punimi përdor disa “orë” që nuk duhen bashkuar:

- **Mediana e vëzhguar** në popullatën zvicerane të referencës ishte 79 vjet.
- Rekordi i vëzhguar i jetëgjatësisë njerëzore i përdorur nga punimi ishte 122 vjet.
- Një **medianë e modeluar** është koha deri kur gjysma e një popullate të simuluar ka vdekur.
- **Maksimumi** i modeluar i punimit nuk është personi më i vjetër i mundshëm. Është koha kur mbijetesa bie në 0.001%, ose një i mbijetuar për çdo 100,000 njerëz që nisën.



Jetëgjatësia e vëzhguar, një medianë e modeluar dhe një shenjues i modeluar një-në-100,000 i përgjigjen pyetjeve të ndryshme. Shenjuesi 470-vjeçar nuk është moshë rekord e parashikuar ose tavan biologjik i fortë.

The Clean Paper CC BY 4.0

Pse ta quash një të mbijetuar në 100,000 një "maksimum"?

Një simulim me një kurbë të lëmuar mbijetese mund të mos arrijë kurrë saktësisht në zero. Prandaj autorët zgjodhën një pjesë shumë të vogël të mbetur gjallë, 0.001%, si pikë fundore operacionale. Kjo lejon krahasimin e njëtrajtshëm të simulimeve të ndryshme. Nuk do të thotë se biologjia ka një mur në atë moshë dhe nuk identifikon individin më të vjetër të mundshëm.

Qelizat që nuk mund të zëvendësohen lehtë bëhen ngushtica e hershme

Modeli tjetër shton humbjen e qelizave të nxitur nga mutacionet. Një mutacion numërohet si vdek-jeprurës vetëm kur dëmton mjaft material gjenetik thelbësor sa qeliza të bëhet jofunksionale. Probabiliteti që kjo të ndodhë është i pasigurt dhe modelohet në vend që të matet për çdo qelizë.

Autorët fillimisht morën në shqyrtim dy popullata **qelizash post-mitotike**: qeliza të pjekura që nuk zëvendësohen zakonisht përmes ndarjes. Shembujt e tyre ishin neuronet kortikale dhe kardiomiocitet, qelizat muskulore që e bëjnë zemrën të tkurret.

Me humbjen e neuroneve të shtuar te rreziku i ngrirë i sfondit, popullata e modeluar arriti medianën

në **194 vjet** dhe shenjuesin një-në-100,000 në **557 vjet**. Me humbjen e kardiomiociteve, këto vlera ishin **208 vjet** dhe **868 vjet**. Kohët mediane të dështimit vetëm të organit, përpara se të shtohej vdekshmëria e sfondit, ishin rreth 198 dhe 212 vjet.

Këto rezultate nuk tregojnë se një tru ose zemër reale ka një orë numërimi mbrapsht. Thonë se brenda këtij modeli, pasi pothuajse çdo problem tjetër progresiv është hequr, humbja e qelizave nga popullata me pak zëvendësim rutinë bëhet e rëndësishme shumë më herët sesa do të bëhej vetë rreziku konstant i sfondit.

Zëvendësimi e ndryshon aritmetikën

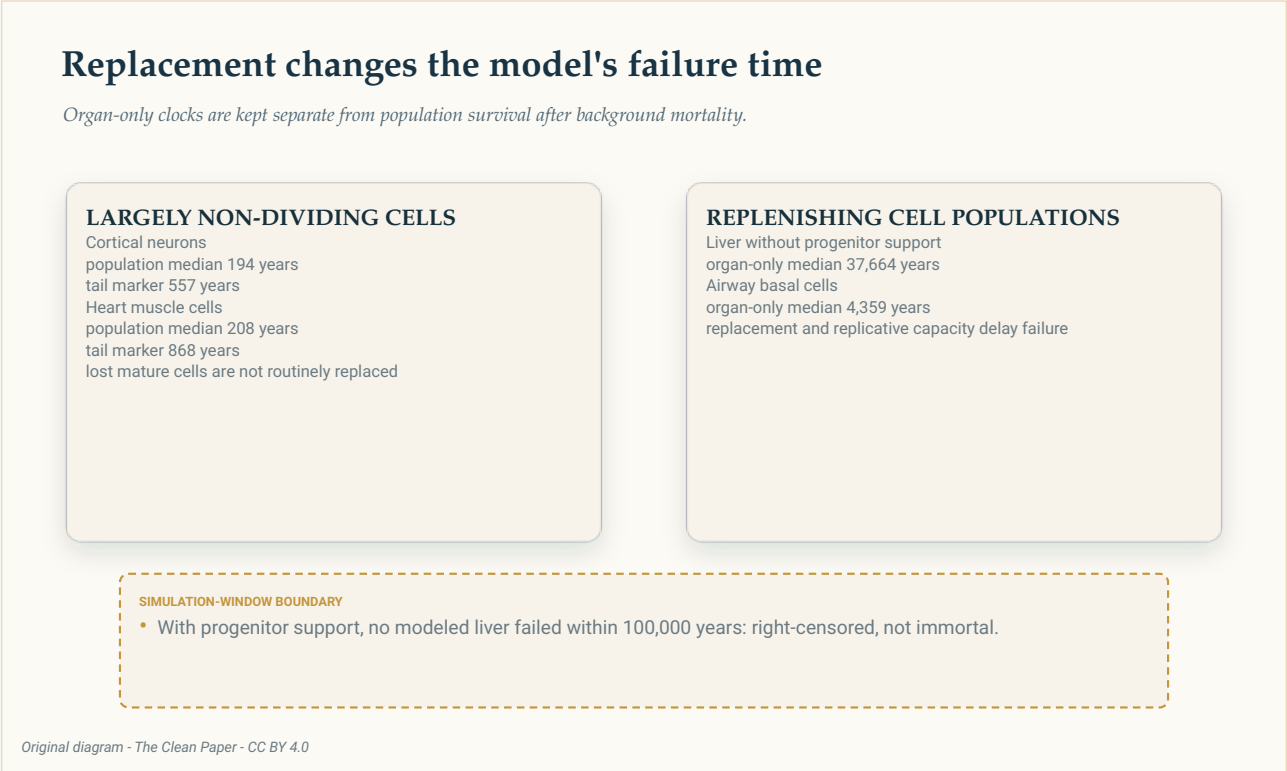
Indet që ndahen sillen ndryshe sepse qelizat e humbura mund të zëvendësohen.

Për qelizat e mëlçisë pa mbështetje nga një popullatë qelizash progenitore, koha mediane e modeluar e dështimit të organit ishte **37,664 vjet**. Megjithatë pasi u shtua rreziku i ngrirë i sfondit, mediana e popullatës ra sërish në **1,755 vjet**, afër bazës pa plakje. Dështimi i mëlçisë i nxitur nga mutacionet ndodhte aq vonë sa vdekjet e sfondit dominonin më parë.

Kur modeli i dha mëlçisë një popullatë progenitore të aftë për të zëvendësuar qelizat, asnjë mëlçi e simuluar nuk arriti pragun e dështimit brenda **dritares 100,000-vjeçare**. Kjo nuk është mëlçi e pavdekshme. Është një rezultat i censuruar djathtas: vëzhgimi mbaroi para se të ndodhte një dështim i modeluar.

Qelizat bazale respiratore, që ndihmojnë në zëvendësimin e shtresës së rrugëve të frymëmarrjes, arritën një medianë të modeluar të dështimit të organit prej **4,359 vjetësh** dhe një shenjues një-në-100,000 vetëm për organin prej **7,617 vjetësh**. Pasi u shtua vdekshmëria e sfondit, mediana ishte rreth 1,755 vjet dhe shenjuesi i bishtit **7,132 vjet**.

Këto mijëra vjet nuk janë parashikime për mushkëritë ose mëlçitë. Indet reale përjetojnë inflamacion, fibrozë, dëmtim vaskular, kancer, infeksion dhe ndërveprime me organe të tjera që ky model i zhveshur nuk i përmban.



Qelizat kryesisht jo-ndarëse dhe indet që mund të zëvendësohen reagojnë ndryshe ndaj humbjes së modeluar të qelizave. Kohët e dështimit vetëm të organit mbahen të ndara nga mbijetesa e popullatës pasi shtohet vdekshmëria e sfondit.

The Clean Paper CC BY 4.0

Katër inde të modeluara japin 156 vjet vetëm nën pavarësi

Autorët pastaj kombinuan neuronet, kardiomiocitet, hepatocitet dhe qelizat bazale respiratore. Trupi u përfaqësua si një **sistem i besueshmërisë**: nëse dështonte qoftë edhe një përbërës i domosdoshëm, dështonte edhe organizmi i modeluar. Rreziku i ngrirë i sfondit i moshës 30 vjeç mbeti në vend.

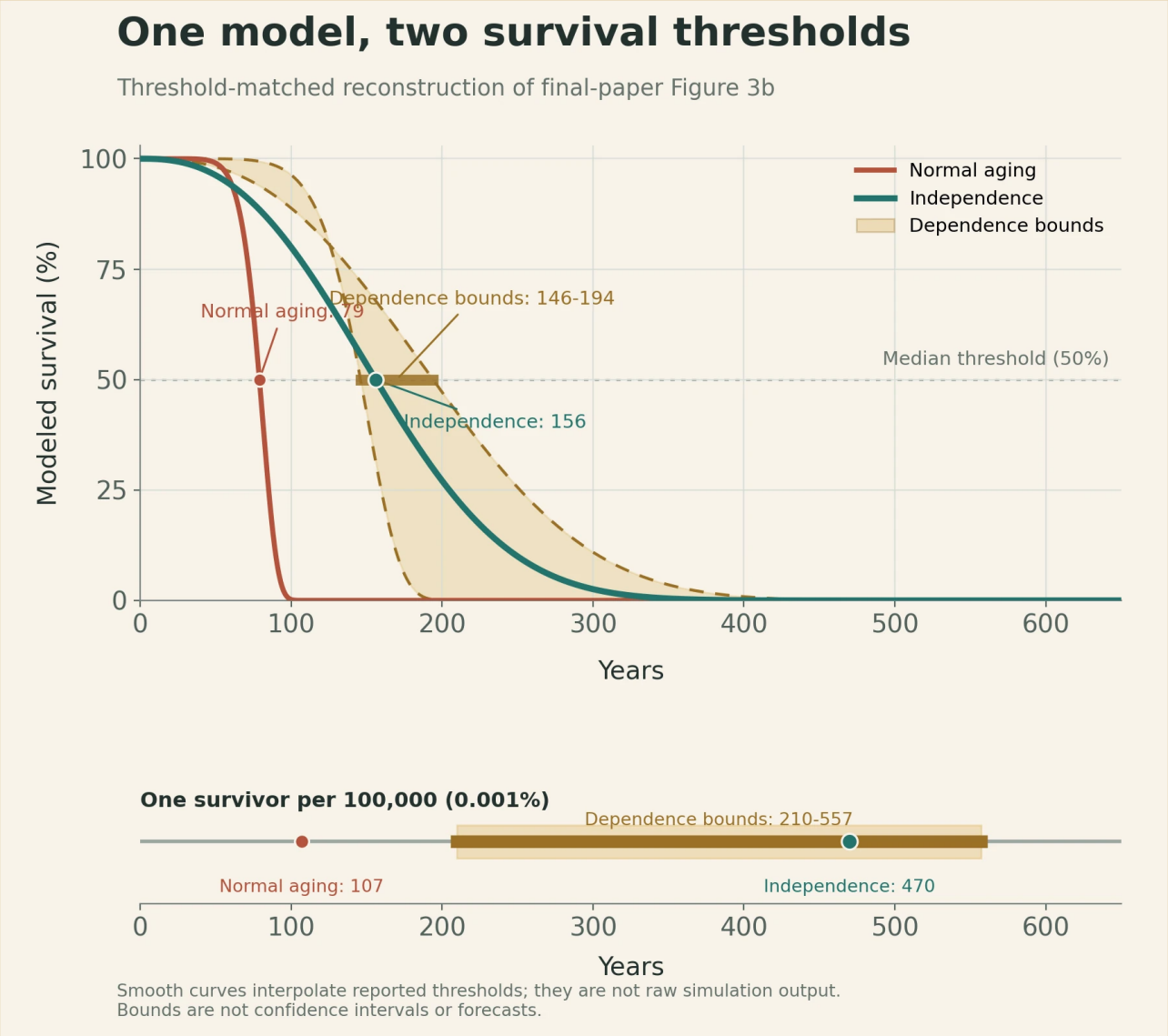
Për të kombinuar katër modelet e indeve, autorët e trajtuan trupin si një **sistem të lidhur në seri**: organizmi i modeluar mbijetonte vetëm për aq kohë sa vazhdonin të funksiononin të gjithë përbërësit indorë të nevojshëm. Nën **pavarësi të ndërsjellë**, njohja e kohës kur dështonte një ind nuk do të ndryshonte probabilitetin e dështimit të një tjetri, kështu që katër probabilitetet e mbijetesës mund të shumëzoheshin. Me këtë supozim, jetëgjatësia mediane e modeluar ishte **156 vjet**. Shenjuesi një-në-100,000 ishte **470 vjet**.

Pavarësia është matematikisht e përshtatshme, por organet nuk janë makina të pavarura. Ato ndajnë furnizim me gjak, inflamacion, hormone, nerva dhe stres sistemik. Dështimi i njërit mund të ndryshojë kushtet e tjetrit.

Për të treguar çfarë mund të bënte varësia e panjohur, autorët llogaritën **kufijtë Fréchet**: kufij të jashtëm matematikorë mbi një kurbë të kombinuar mbijetese kur kurba e mbijetesës së secilit për-

bërës dihet, por varësia mes tyre jo. Intervali median që rezultoi ishte **146 deri në 194 vjet**. Intervali një-në-100,000 ishte **210 deri në 557 vjet**.

Këto intervale nuk janë intervale besimi rreth një parashikimi. Vlera e sipërme korrespondon me kohë dështimi të përputhura në mënyrë të përsosur. Me më shumë se dy përbërës, kufiri i poshtëm Fréchet mund të mos korrespondojë fare me ndonjë model të realizueshëm të përbashkët. Kufijtë tregojnë sa shumë mund të lëvizë përgjigjja kur modeli i njeh pjesët, por jo mënyrën si dështimet e tyre udhëtojnë së bashku.



Kurba blu-jeshile është rezultati i katër indeve nën pavarësi. Zarfi ngjyrë qelibari lidh rindërtimet e përputhura me pragjet të kufijve matematikorë të varësisë, ndërsa kurba ndryshk jep referencën e plakjes normale të punimit. Meqë të dhënat përfundimtare të kurbës burimore nuk janë botuar, vijat e lëmuara interpolohen nga kalimet e raportuara 50% dhe 0.001%; nuk janë një rirenditje e simulimit. Kufijtë janë kufij matematikorë, jo intervale besimi ose parashikime.

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

Rezultati i pavarësisë është një rast reference. Kufijtë e varësisë janë kufij të jashtëm matematikorë dhe 300 grupe parametrash tregojnë pasiguri shtesë në shpeshtësinë e supozuar me të cilën një mutacion vret një qelizë.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **Çfarë është një kufi varësie?**
>
> Supozoni se katër përbërës kanë secili një mundësi të njohur për të vazhduar të funksionojnë në një kohë të dhënë, por nuk e dimë nëse priren të dështojnë së bashku. Kufijtë Fréchet japin intervalin më të gjerë matematikisht të lejuar për rezultatin e kombinuar pa zgjedhur një model të veçantë varësie. Janë parmakë rreth informacionit që mungon, jo shirita gabimi nga vëzhgime të përsëritura njerëzore.

Probabiliteti i mutacionit vdekjeprurës është një pasiguri e madhe

Një hyrje e modelit është veçanërisht e vështirë: mundësia që një mutacion i ri të jetë vdekjeprurës për një qelizë.

Suplementi e përsëriti analizën në **300 grupe parametrash**. Si për mutacionet e një shkronje, ashtu edhe për futje ose fshirje të shkurtra, mundësia e supozuar që një mutacion vret një qelizë kishte një kufi të përbashkët të poshtëm prej **1.94 x 10^-7**. Kufijtë e sipërm specifikë për qelizat ishin **2.25 x 10^-4** për neuronet, **1.08 x 10^-4** për kardiomiocitet, **1.02 x 10^-4** për hepatocitet, **1.60 x 10^-4** për

qelizat progenitore të mëlçisë dhe **1.77 x 10^-4** për qelizat bazale të rrugëve të frymëmarrjes. Vlerat u kampionuan në mënyrë të pavarur në shkallë logaritmike, kështu që mund të ndryshonin me rende madhësie dhe jo me një përqindje të vogël.

Ndryshimi i këtyre hyrjeve të pasigurta i zhvendosi disa mosha dështimi të indeve me faktorë afërsisht 10 deri në 100. Megjithatë çdo grup parametrash i testuar ruajti të njëjtin rend të përgjithshëm: indet jo-ndarëse bëheshin të kufizuara nga mutacionet më herët se indet që zëvendësohen. Ky rend i qëndrueshëm mbështet krahasimin mes llojeve të indeve, por nuk na tregon cili vlerësim i saktë i jetëgjatësisë është i drejtë.

Analiza e ndjeshmërisë i përgjigjet pyetjes "A mbijeton përfundimi kur lëvizin hyrjet e pasigurta?" Nuk zbulon cila vlerë hyrëse është e vërtetë.

Modeli heq biologjinë që zakonisht do të mbërrinte e para

Skenari përfshin vetëm katër popullata qelizore. I trajton mutacionet vdekjeprurëse si ngjarje të pavarura në nivel qelize dhe përfaqëson dështimin e organit me pragje të zgjedhura popullate. Lë jashtë mosfunksionimin subletal, ku një qelizë mbijeton por punon keq. Lë jashtë zgjerimin e klloneve të dëmtuara që tejkalojnë qelizat e shëndetshme. Thjeshton ndërveprimet mes organeve.

Edhe kanceri lihet mënjanë. Modeli supozon se transformimet malinje pastrohen nga mbikëqyrja imune, kështu që kanceri nuk rritet me moshën. Feedback-et progresive inflamatore, endokrine, vaskulare dhe nervore mungojnë.

Ka edhe një problem më të thellë kundërfaktual. Ritmet e mutacioneve u vlerësuan nga inde reale brenda trupave realë që plaken. Pastaj modeli i vendos këto ritme në një trup ku stresi oksidativ dhe procese të tjera progresive të plakjes janë hequr. Nuk ekziston asnjë popullatë ku kjo premisë e kombinuar të mund të vërtetohet drejtpërdrejt.

Shtimi i mënyrave të lëna jashtë për të dështuar vetëm mund ta sillte një kufi të propozuar më herët. Nuk do t'i bënte moshat e raportuara më të lehta për t'u arritur.

Për çfarë shërbejnë në të vërtetë numrat e mëdhenj

Lexuar përpara, punimi duket sikur lëviz nga 1,759 vjet poshtë në 156. Lexuar mbrapsht, qëllimi bëhet më i qartë.

Baza 1,759-vjeçare është qëllimisht absurde. Vendos një botë ku mosha nuk rrit më shumicën e rreziqeve. Humbja e nxitur nga mutacionet në trurin dhe zemrën e modeluar më pas e tërheq atë botë drejt një intervali që mbetet përtej mbijetesës njerëzore të vëzhguar, por shumë poshtë bazës artificiale.

Ky hendek mbështet një ide të ngushtë: grumbullimi i mutacioneve somatike mund të mbetet një

kufizim me kuptim edhe nëse shumë procese të tjera progresive të plakjes do të zhdukeshin. Nuk vendos se mutacionet janë shkaku i vetëm i plakjes. Nuk thotë se eliminimi i mutacioneve do të jepte moshat e raportuara. Studimi nuk modelon as një ndërhyrje, as dëmet dhe kompromiset e ndryshimit të ritmeve të mutacionit.

Vlera e ushtrimit nuk është një premtim për jetë ekstreme. Është një mënyrë për të pyetur cilat dështime mbeten pasi janë hequr ato të dukshmet.

Përmbledhje e shkurtër

Ky studim përdori një model demografik dhe të besueshmërisë së indeve për të pyetur si mund ta kufizojë jetëgjatësinë humbja e qelizave e nxitur nga mutacionet në një botë kundërfaktuale ku pothuajse çdo proces tjetër progresiv i plakjes ishte eliminuar. Vdekshmëria e sfondit u ngri përgjithmonë në nivelin bashkëkohor zviceran të moshës 30 vjeç. U kombinuan vetëm katër popullata qelizore të modeluara dhe nuk lejohej transplantim ose ndërhyrje që ul mutacionet. Nën supozimin e pavarësisë, modeli prodhoi jetëgjatësi mediane 156 vjet dhe shenjues mbijetese një-në-100,000 prej 470 vjetësh. Kur autorët lejuan çdo marrëdhënie matematikisht të mundshme mes dështimeve të indeve, kufijtë e jashtëm i zgjeruan këto vlera në 146-194 dhe 210-557 vjet. Neuronet dhe qelizat muskulore të zemrës u bënë ngushtica më të hershme sesa popullatat e modeluara të mëlçisë dhe rrugëve të frymëmarrjes. Këto janë rezultate të kushtëzuara simulimi, jo kufij njerëzorë të vëzhguar, parashikime trajtimi ose prova se njerëzit mund të jetojnë deri në këto mosha.

Kontroll pa teprime

Çfarë tregon punimi: Në një model që është zhveshur qëllimisht, humbja e nxitur nga mutacionet në qelizat kryesisht jo-ndarëse bëhet një ngushticë e rëndësishme shumë më herët sesa rreziku i ulët i ngrirë i vdekjes së sfondit. Rezultatet e sakta varen nga modeli i organit, supozimet e varësisë dhe parametrat e mutacionit vdekjeprurës.

Çfarë është e dobishme, por e kushtëzuar: Mediana e integruar është 156 vjet nën pavarësi të ndërsjellë. Me të njëjtat kurba përbërëse, por varësi të panjohur, kufijtë e jashtëm matematikorë japin 146-194 vjet. Shenjuesi një-në-100,000 i modelit është 470 vjet nën pavarësi dhe 210-557 përgjatë kufijve.

Çfarë nuk tregon: Që njerëzit mund të jetojnë 194 ose 557 vjet; që këto mosha janë kufij biologjikë të fortë; që mutacionet somatike janë shkaku i vetëm i plakjes; që ndonjë trajtim mund t'i heqë proceset e tjera të plakjes; ose që ulja e mutacioneve do të prodhonte rezultatin e modeluar.

Kufizimet kryesore: Katër popullata qelizore përfaqësojnë një trup të tërë; vdekshmëria e sfondit ngrihet në moshën 30 vjeç përgjithmonë; kanceri dhe mekanizma të tjerë progresivë të plakjes hiqen me supozim; ndërveprimet mes organeve thjeshtohen; ritmet e mutacioneve vijnë nga inde reale që plaken; disa pragje dështimi dhe probabilitete vdekjeprurëse janë zgjedhje modeli; dhe kundërfakti

qendror nuk mund të testohet në një popullatë njerëzore ekuivalente.

Sa besim duhet të ketë një lexues i përgjithshëm? Besim të lartë se numrat e raportuar rrjedhin nga modeli dhe zgjedhjet e parametrave të deklaruara. Besim të moderuar në kontrastin cilësor mes indeve jo-ndarëse dhe atyre që zëvendësohen brenda këtyre supozimeve. Besim shumë të ulët se ndonjë moshë titulli parashikon jetëgjatësi njerëzore të arritshme.

Burimet

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