The Clean Paper

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

En modell tog bort nästan alla fortskridande åldrandeprocesser. Somatiska mutationer avslutade ändå tankeexperimentet

Modellen säger inte att människor kan leva i 194 år. Den fryser bakgrundsdödligheten vid 30 års ålder, utesluter nästan alla andra fortskridande åldrandemekanismer och frågar när mutationsdriven cellförlust i fyra modellerade vävnader skulle orsaka svikt. De stora talen är villkorade modellresultat, inte uppnåeliga åldrar 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 tog bort nästan alla fortskridande åldrandeprocesser. Somatiska mutationer avslutade ändå tankeexperimentet

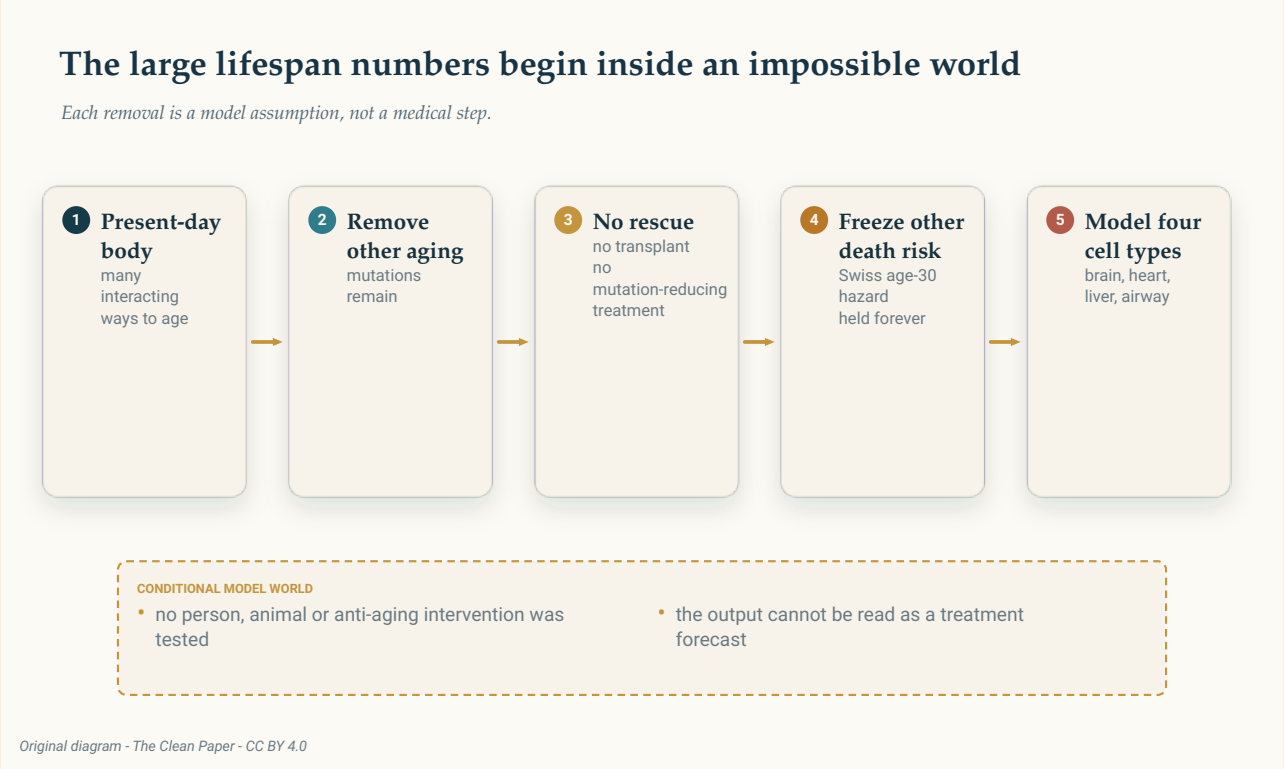
Föreställ dig en människokropp där nästan alla välkända åldrandeprocesser har stängts av. Blodkärlen försämras inte gradvis. Proteinerna tappar inte stadigt i kvalitet. Inflammation, cancer och andra ålderskopplade funktionsfel ökar inte med åldern. Inget organ transplanteras, och ingen behandling bromsar ansamlingen av DNA-förändringar i cellerna.

Vad skulle svikta härnäst?

En ny beräkningsstudie kombinerar matematiska överlevnadskurvor för populationer med datorsimuleringar av mutationsdriven cellförlust i fyra vävnader. Den ger ett villkorat svar: den gradvisa förlusten av celler efter skadliga **somatiska mutationer** skulle till slut kunna bli en flaskhals, särskilt i hjärnan och hjärtat. En somatisk mutation är en DNA-förändring som en kroppscell förvärvar under livet. Den ärvs inte via ägg eller spermier, och de flesta sådana förändringar varken dödar cellen eller orsakar sjukdom.

Studiens mest citerbara resultat är en modellerad medianlivslängd på **146 till 194 år**, beroende på hur fel i fyra vävnader tillåts bero på varandra. Men det är inte en uppskattning av hur länge människor kan leva i dag. Det är inte det förväntade resultatet av en behandling. Ingen människa, inget djur och ingen antiåldrande intervention testades.

Talet hör hemma i en avsiktligt omöjlig värld. Att förstå den världen är själva resultatet.



Modellen tar bort nästan alla fortskridande åldrandeprocesser innan den frågar vad mutationsdriven cellförlust skulle göra. Detta är en villkorad modellvärld, inte en behandlingsplan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Först: bygg en population som nästan inte åldras

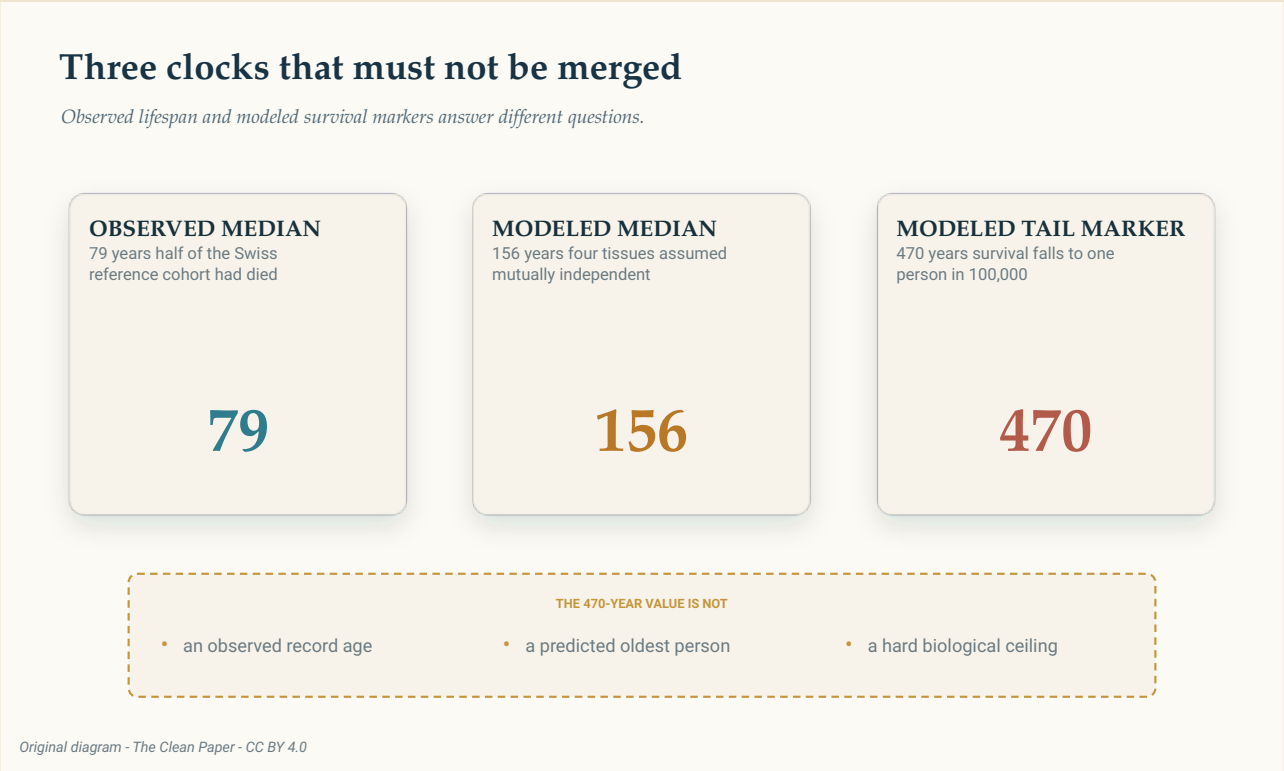
Författarna började med dödlighetsdata från Schweiz. De frös den årliga dödsrisken på den nivå som uppmättes omkring 30 års ålder och höll sedan den låga risken konstant för alltid. I verkligheten stiger dödligheten brant med åldern. I denna baslinje gör den inte det.

Även denna förenklade population förlorar människor till **bakgrundsdödlighet**: alla dödsorsaker utanför den mutationsprocess som modelleras. Men eftersom risken aldrig ökar sträcker sig aritmetiken till extrema tider. Den modellerade medianen för återstående livslängd är **1 759 år**. Punkten där endast en person av 100 000 i startpopulationen fortfarande lever nås efter **29 221 år**.

Inget av talen är ett biologiskt påstående. De visar vad som händer när en låg årlig risk från tidig vuxenålder extrapoleras utan slut.

Artikeln använder flera klockor som inte får blandas ihop:

- Den **observerade medianen** i den schweiziska referenspopulationen var 79 år.
- Det observerade rekordet för mänsklig livslängd som artikeln använde var 122 år.
- En **modellerad median** är den tidpunkt då hälften av en simulerad population har dött.
- Modellens **maximum** är inte den äldsta möjliga människan. Det är tidpunkten då överlevnaden faller till 0,001 procent, alltså en överlevande för varje 100 000 personer som började.



Observerad livslängd, en modellerad median och en modellerad markör för en överlevande av 100 000 besvarar olika frågor. Markören på 470 år är inte en förutsagd rekordålder eller en hård biologisk gräns.

The Clean Paper CC BY 4.0

Varför kalla en överlevande av 100 000 för ett ”maximum”?

En simulering med en jämn överlevnadskurva kanske aldrig når exakt noll. Författarna valde därför en mycket liten kvarvarande andel, 0,001 procent, som operationell slutpunkt. Det gör att olika modellkörningar kan jämföras konsekvent. Det betyder inte att biologin innehåller en vägg vid den åldern, och det identifierar inte den äldsta möjliga individen.

Celler som inte lätt kan ersättas blir den tidiga flaskhalsen

Nästa modell lägger till mutationsdriven cellförlust. En mutation räknas som dödlig endast när den skadar tillräckligt mycket essentiellt genetiskt material för att göra cellen funktionsoduglig. Sannolikheten för detta är osäker och modelleras i stället för att vara uppmätt för varje cell.

Författarna betraktade först två populationer av **postmitotiska celler**: mogna celler som inte rutinmässigt ersätts genom delning. Exemplen var kortikala nervceller och kardiomyocyter, de muskelceller som får hjärtat att dra ihop sig.

När nervcellsförlust lades till den frysta bakgrundsrisken nådde den modellerade populationen en median på **194 år** och markören en av 100 000 vid **557 år**. Med förlust av kardiomyocyter var värdena **208 år** respektive **868 år**. Medianerna för enbart organsvikt, innan bakgrundsdödlighet lades till, var

omkring 198 respektive 212 år.

Dessa resultat visar inte att en verklig hjärna eller ett verkligt hjärta innehåller en nedräkningsklocka. De säger att i denna modell, när nästan alla andra fortskridande problem har tagits bort, blir förlust av celler ur populationer med liten rutinmässig ersättning viktig mycket tidigare än den konstanta bakgrundsrisken skulle bli ensam.

Ersättning förändrar matematiken

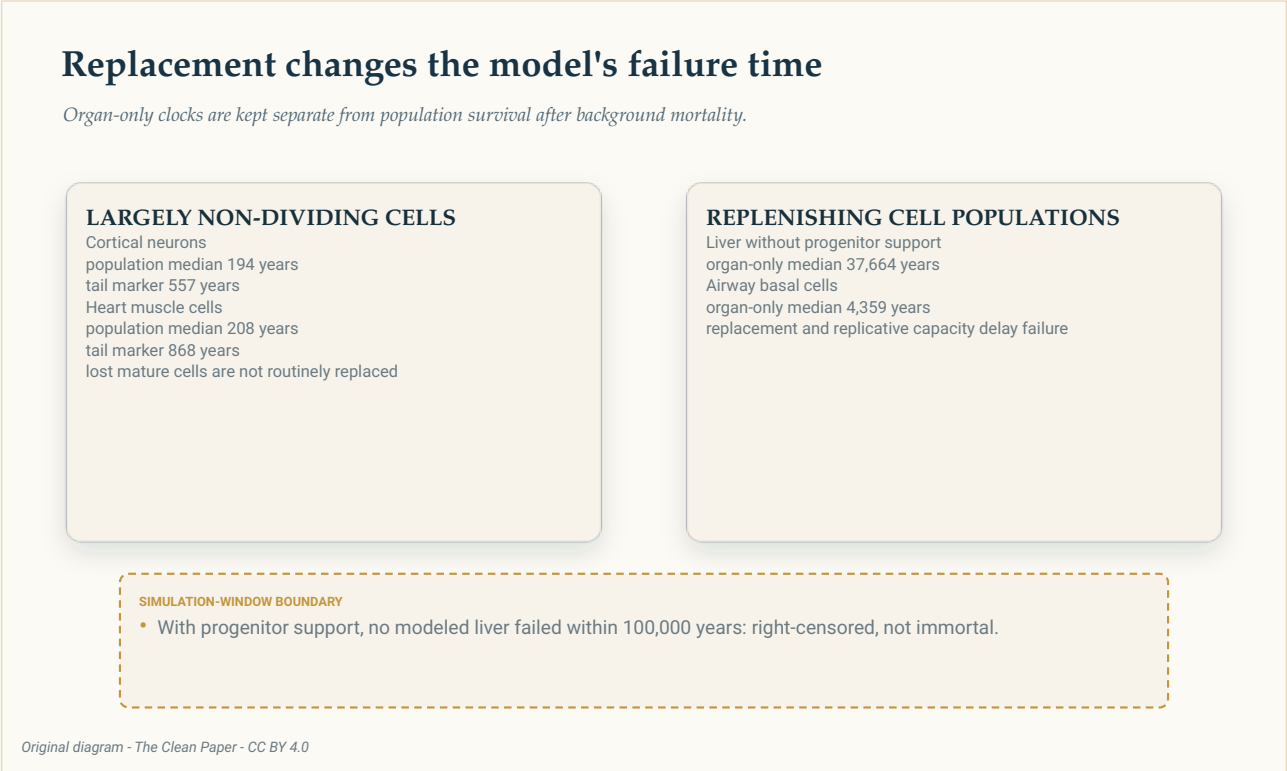
Vävnader som delar sig beter sig annorlunda eftersom förlorade celler kan fyllas på.

För leverceller utan stöd från en progenitorpopulation var den modellerade mediantiden till organsvikt **37 664 år**. När den frysta bakgrundsrisken lades till föll populationsmedianen ändå tillbaka till **1 755 år**, nära den icke-åldrande baslinjen. Den mutationsdrivna leversvikten inträffade så sent att bakgrundsdödsfallen dominerade först.

När modellen gav levern en progenitorpopulation som kunde fylla på celler nådde ingen simulerad lever svikttröskeln inom det **100 000 år långa simuleringsfönstret**. Det är inte en odödlig lever. Det är ett högercensurerat resultat: observationen upphörde innan en modellerad svikt inträffade.

Basalceller i luftvägarna, som hjälper till att förnya luftvägsepitelet, nådde en modellerad median för organsvikt på **4 359 år** och en organspecifik markör en av 100 000 på **7 617 år**. När bakgrundsdödligheten lades till var medianen omkring 1 755 år och svansmarkören **7 132 år**.

Dessa tusentals år är inte förutsägelser om lungor eller lever. Verkliga vävnader utsätts för inflammation, fibros, kärlskador, cancer, infektioner och samspel med andra organ som denna avskalade modell inte innehåller.



Celler som i stort sett inte delar sig och vävnader som kan fyllas på reagerar olika på modellerad cellförlust. Tid till organsvikt hålls åtskild från populationsöverlevnad efter att bakgrundsdödlighet lagts till.

The Clean Paper CC BY 4.0

Fyra modellerade vävnader ger 156 år endast under oberoende

Författarna kombinerade sedan nervceller, kardiomyocyter, hepatocyter och basalceller i luftvägarna. Kroppen modellerades som ett **tillförlitlighetssystem**: om någon nödvändig komponent slutade fungera gjorde den modellerade organismen det också. Den frysta bakgrundsrisken från 30 års ålder fanns kvar.

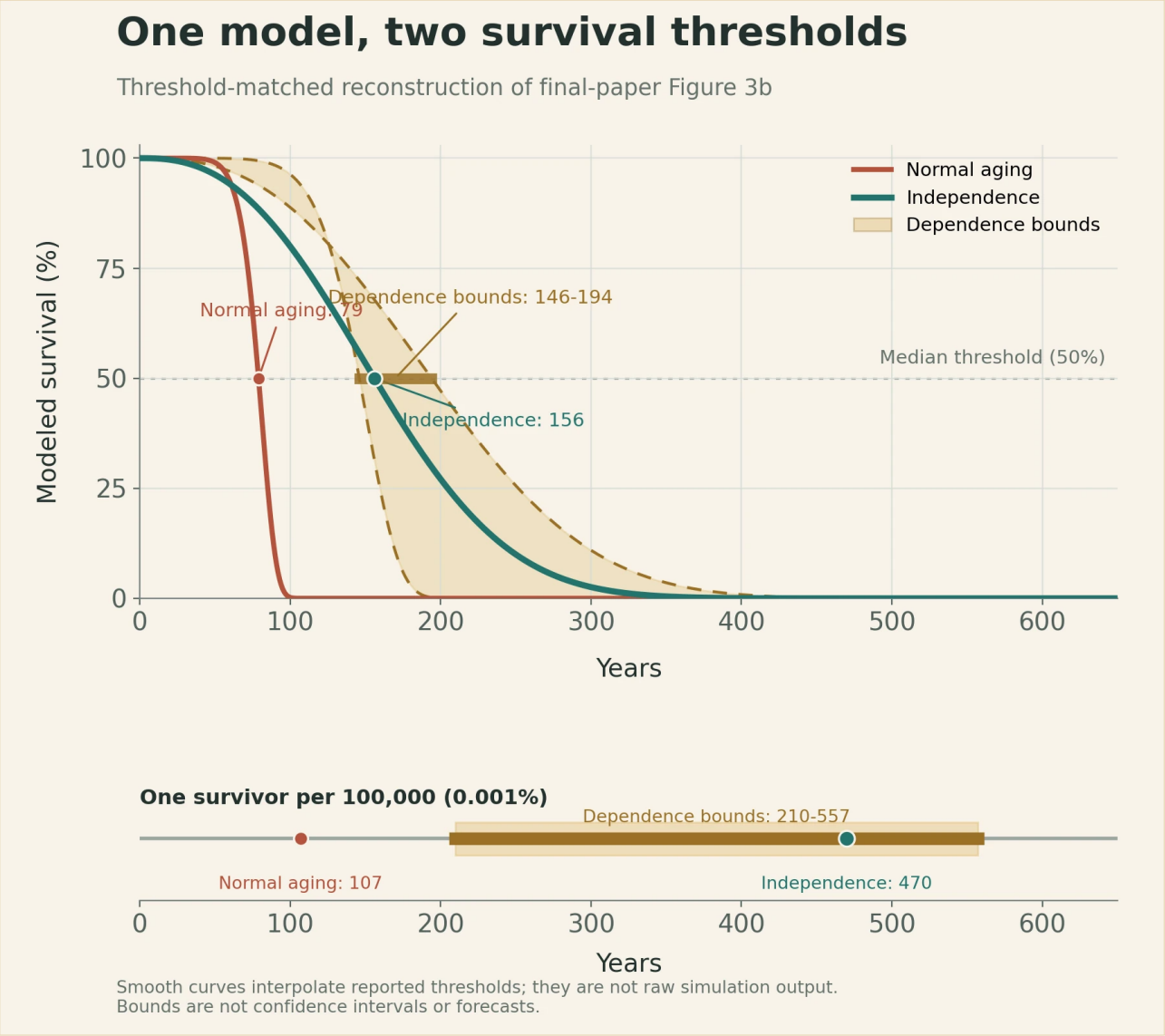
För att kombinera de fyra vävnadsmodellerna behandlade författarna kroppen som ett seriesystem: den modellerade organismen överlevde bara så länge varje nödvändig vävnadskomponent fortsatte fungera. Under antagandet om **ömsesidigt oberoende** skulle kunskap om när en vävnad sviktade inte förändra sannolikheten att en annan gjorde det, och de fyra överlevnadssannolikheterna kunde därför multipliceras. Med detta antagande var den modellerade medianlivslängden **156 år**. Markören för en överlevande av 100 000 låg vid **470 år**.

Oberoende är matematiskt bekvämt, men organ är inte oberoende maskiner. De delar blodförsörjning, inflammation, hormoner, nerver och systemisk stress. Svikt i ett organ kan förändra villkoren i ett annat.

För att visa vad okänt beroende kan göra beräknade författarna **Fréchet-gränser**: matematiska yttergränser för en kombinerad överlevnadskurva när varje komponents överlevnadskurva är känd men

beroendet mellan dem inte är det. Det resulterande medianintervallet var **146 till 194 år**. Intervallet för en av 100 000 var **210 till 557 år**.

Intervallen är inte konfidensintervall runt en prognos. Det övre värdet motsvarar perfekt samordnade tidpunkter för svikt. Med fler än två komponenter behöver den nedre Fréchet-gränsen inte motsvara något gemensamt mönster som alls kan uppnås. Gränserna visar hur mycket svaret kan flytta sig när modellen känner delarna men inte hur deras svikt samvarierar.



Den blågröna kurvan är resultatet för fyra vävnader under oberoende. Det bärnstensfärgade området förbinder tröskelmatchade rekonstruktioner av de matematiska beroendegränserna, medan den rostfärgade kurvan visar artikelns referens för normalt åldrande. Eftersom de slutliga källdata för kurvorna inte är publicerade interpolerar de jämna linjerna de rapporterade passagerna vid 50 procent och 0,001 procent; de är inte en ny körning av simuleringen. Gränserna är matematiska begränsningar, inte konfidensintervall eller prognoser.

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

Resultatet under oberoende är ett referensfall. Beroendegränserna är matematiska yttergränser, och 300 parameteruppsättningar visar ytterligare osäkerhet i hur ofta en mutation antas döda en cell.

The Clean Paper CC BY 4.0

Vad är en beroendegräns?

Anta att fyra komponenter var och en har en känd sannolikhet att fortfarande fungera vid en viss tid, men att vi inte vet om de tenderar att svikta tillsammans. Fréchet-gränser ger det bredaste matematiskt tillåtna intervallet för det kombinerade resultatet utan att välja ett särskilt beroendemönster. De är skyddsräcken runt saknad information, inte felstaplar från upprepade observationer av människor.

Sannolikheten för en dödlig mutation är en stor osäkerhet

En modellparameter är särskilt svår: sannolikheten att en ny mutation blir dödlig för en cell.

Supplementet körde om analysen med **300 parameteruppsättningar**. För både enstaka basbyten och korta insertioner eller deletioner hade den antagna sannolikheten att en mutation dödar en cell en gemensam nedre gräns på **1,94 x 10^-7**. De cellspecifika övre gränserna var **2,25 x 10^-4** för nervceller, **1,08 x 10^-4** för kardiomyocyter, **1,02 x 10^-4** för hepatocyter, **1,60 x 10^-4** för leverns progenitorceller och **1,77 x 10^-4** för basalceller i luftvägarna. Värdena samplades oberoende på en logaritmisk skala, så de kunde variera med storleksordningar i stället för några få procent.

När de osäkra parametrarna ändrades flyttades vissa åldrar för vävnadssvikt med faktorer på ungefär

10 till 100. Ändå behöll varje testad parameteruppsättning samma övergripande ordning: vävnader som inte delar sig blev mutationsbegränsade tidigare än vävnader som kan fyllas på. Den stabila ordningen stöder jämförelsen mellan vävnadstyper, men säger inte vilken exakt livslängdsuppskattning som är rätt.

En känslighetsanalys besvarar frågan ”står slutsatsen kvar när osäkra parametrar flyttas?”. Den avslöjar inte vilket parametervärde som är sant.

Modellen tar bort biologi som normalt skulle hinna först

Scenariot omfattar endast fyra cellpopulationer. Det behandlar dödliga mutationer som oberoende händelser på cellnivå och representerar organsvikt med valda populationströsklar. Det utelämnar subletal dysfunktion, där en cell överlever men fungerar dåligt. Det utelämnar expansion av skadade kloner som konkurrerar ut friska celler. Samspelet mellan organ förenklas.

Cancer läggs också åt sidan. Modellen antar att maligna omvandlingar rensas bort av immunövervakningen, så cancer ökar inte med åldern. Fortskridande inflammatoriska, endokrina, vaskulära och neurala återkopplingar saknas.

Det finns dessutom ett djupare kontrafaktiskt problem. Mutationshastigheterna uppskattades från verkliga vävnader i verkligt åldrande kroppar. Modellen placerar sedan dessa hastigheter i en kropp där oxidativ stress och andra fortskridande åldrandeprocesser har avlägsnats. Det finns ingen population där den kombinerade premissen kan valideras direkt.

Om fler utelämnade sätt för systemet att svikta lades till skulle en föreslagen övre gräns bara nås tidigare. Det skulle inte göra de rapporterade åldrarna lättare att uppnå.

Vad de stora talen egentligen är till för

Läst framåt verkar artikeln gå från 1 759 år ner till 156. Läst baklänges blir syftet tydligare.

Baslinjen på 1 759 år är avsiktligt absurd. Den etablerar en värld där ålder inte längre höjer de flesta risker. Mutationsdriven förlust i den modellerade hjärnan och hjärtat drar sedan tillbaka denna värld mot ett intervall som fortfarande ligger bortom observerad mänsklig överlevnad men långt under den konstgjorda baslinjen.

Skillnaden stöder en snäv idé: ansamling av somatiska mutationer skulle kunna förbli en meningsfull begränsning även om många andra fortskridande åldrandeprocesser försvann. Den fastställer inte att mutationer är den enda orsaken till åldrande. Den säger inte att eliminering av mutationer skulle ge de rapporterade åldrarna. Studien modellerar varken en intervention eller skadorna och avvägningarna med att förändra mutationshastigheter.

Övningens värde är inte ett löfte om extrem livslängd. Det är ett sätt att fråga vilka fel som återstår

när de uppenbara har tagits bort.

Kort sammanfattning

Studien använde en demografisk modell och en vävnadsmodell för tillförlitlighet för att fråga hur mutationsdriven cellförlust skulle kunna begränsa livslängden i en kontrafaktisk värld där nästan alla andra fortskridande åldrandeprocesser hade eliminerats. Bakgrundsdödligheten frystes för alltid på dagens schweiziska nivå vid 30 års ålder. Endast fyra modellerade cellpopulationer kombinerades, och varken transplantation eller en intervention som minskar mutationer tilläts. Under antagandet om oberoende gav modellen en medianlivslängd på 156 år och en överlevnadsmarkör på en av 100 000 vid 470 år. När författarna tillät varje matematiskt möjlig relation mellan vävnadssvikterna breddade yttergränserna värdena till 146–194 respektive 210–557 år. Nervceller och hjärtmuskelceller blev tidigare flaskhalsar än de modellerade lever- och luftvägspopulationerna. Detta är villkorade simuleringsresultat, inte observerade mänskliga gränser, behandlingsprognoser eller belägg för att människor kan leva till dessa åldrar.

Rakt på sak

Vad artikeln visar: I en avsiktligt avskalad modell blir mutationsdriven förlust i celler som i stort sett inte delar sig en viktig flaskhals långt tidigare än en fryst låg bakgrundsrisk för död. De exakta resultaten beror på organmodellen, antaganden om beroende och parametrarna för dödliga mutationer.

Vad som är användbart men villkorat: Den integrerade medianen är 156 år under ömsesidigt oberoende. Med samma komponentkurvor men okänt beroende ger matematiska yttergränser 146–194 år. Modellens markör en av 100 000 är 470 år under oberoende och 210–557 över gränserna.

Vad den inte visar: Att människor kan leva till 194 eller 557 år; att dessa åldrar är hårda biologiska gränser; att somatiska mutationer är den enda orsaken till åldrande; att någon behandling kan ta bort de andra åldrandeprocesserna; eller att minskade mutationer skulle ge modellens resultat.

Viktigaste begränsningarna: Fyra cellpopulationer får representera en hel kropp; bakgrundsdödligheten fryses vid 30 års ålder för alltid; cancer och andra fortskridande åldrandeprocesser tas bort genom antagande; samspelet mellan organ förenklas; mutationshastigheterna kommer från verkligt åldrande vävnader; flera svikttröskler och dödlighetssannolikheter är modellval; och den centrala kontrafaktiska världen kan inte testas i en motsvarande mänsklig population.

Hur stor tillit bör en allmän läsare ha? Hög tillit till att de rapporterade talen följer av den angivna modellen och de valda parametrarna. Måttlig tillit till den kvalitativa skillnaden mellan icke-delande och förnyande vävnader inom dessa antaganden. Mycket låg tillit till att någon rubrikålder förutsäger en uppnåelig mänsklig livslängd.

Källor

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