

PROJECT 150

BREAKTHROUGH PROCESS v2.0

Starzenie jako utrata niezależności korekcji błędów

Status	hipoteza badawcza; nie protokół kliniczny
Wersja	2.0
Data odcięcia literatury	9 sierpnia 2026
Materiał wejściowy	PROJECT 150 — Adaptive Longevity Therapy v1.0
Werdykt	BREAKTHROUGH CANDIDATE • ORYGINALNOŚĆ B

RESEARCH-ONLY SAFETY BOUNDARY

Dokument nie zaleca terapii, leków, dawek ani samodzielnych eksperymentów. Nie istnieje dowód ludzki, że proponowany proces wydłuża healthspan lub lifespan.

Spis treści

Werdykt w jednym akapicie.....	3
1. What current geroscience may be missing.....	3
2. First-principles deconstruction of aging.....	6
3. The hidden variable search.....	8
4. Import from outside geroscience.....	11
5. Radical longevity architectures.....	13
6. Prior-art and originality audit.....	21
7. Top 3 breakthrough candidates.....	24
8. PROJECT 150 DISTRIBUTED FAULT-CONTAINMENT PROCESS v2.0.....	26
9. Causal systems map.....	30
10. Cancer and evolutionary safety architecture.....	32
11. The biomarker and observability problem.....	34
12. The decisive falsification experiment.....	36
13. The 2045 test.....	40
14. Full adversarial red-team.....	42
15. Final verdict.....	45
References.....	46

Werdykt w jednym akapicie

BREAKTHROUGH CANDIDATE — klasa oryginalności B, niezweryfikowana hipoteza. Najbardziej prawdopodobnym wspólnym błędem współczesnej geroscencji jest traktowanie organizmu jak zbioru komponentów, których średni stan można „odmłodzić”. Taki model ignoruje strukturę zależności między błędami: gdzie powstają, jak daleko się propagują, czy awarie rezerw są niezależne oraz czy tkanka posiada lokalne punkty odniesienia pozwalające odróżnić prawidłową adaptację od dryfu. Kandydatem na głębszą zmienną jest **spatiotemporal error covariance architecture** — architektura przestrzenno-czasowej kowariancji błędów. Starzenie mogłoby przyspieszać, gdy lokalne awarie przestają być odseparowane, zaczynają współwystępować i przechodzą w tryb common-mode failure. Nowa zasada interwencji nie brzmiałaby „napraw więcej”, lecz: **przywróć niezależność, modularność i lokalne zdolności korekcji, zanim poprawisz średni stan komórek**. To jest biologicznie możliwe, ale obecnie nieudowodnione; najbardziej podobne koncepcje — morphostasis, bioelektryczna pamięć wzorca, cell competition, nisza, spatial aging i mosaik partial reprogramming — znacząco ograniczają roszczenie nowości [R15–R24].

Reguły epistemiczne

- **KNOWN** — wynik bezpośrednio pokazany w cytowanym badaniu. Zawsze podano poziom: człowiek obserwacyjny, człowiek interwencyjny, zwierzę, komórka/organoid albo model obliczeniowy.
- **SUPPORTED INFERENCE** — wniosek łączący kilka znanych wyników; nie jest bezpośrednio dowiedziony.
- **SPECULATIVE** — biologicznie spójna możliwość bez bezpośredniego testu.
- **NEW PROJECT 150 HYPOTHESIS** — nowa, jawnie falsyfikowalna propozycja tego raportu.

Hierarchia rozstrzygająca: funkcja → chorobowość → niepełnosprawność → nowotwory / infekcje / zdarzenia sercowo-naczyniowe → śmiertelność. Zegary epigenetyczne, omiki, telomery, NAD, cytokiny i „biological age” są wyłącznie pomiarami pomocniczymi. Nie mogą samodzielnie potwierdzić odmłodzenia ani wydłużenia życia.

1. What current geroscience may be missing

1.1. Domniemany wspólny błąd

NEW PROJECT 150 HYPOTHESIS. Większość interwencji optymalizuje **marginalny rozkład** stanu biologicznego — średni poziom mTOR, liczebność komórek senescentnych, ekspresję genów, metabolity, średnią funkcję mitochondriów — podczas gdy utrata funkcji systemu może zależeć przede wszystkim od **rozkładu wspólnego**: korelacji błędów między komórkami, niszami, narządami i skalami czasu.

W systemie redundantnym dwie jednostki o 5% ryzyku awarii dają dużą ochronę tylko wtedy, gdy ich awarie są w przybliżeniu niezależne. Jeśli obie zależą od tego samego sygnału, tej samej niszy, tej samej puli energetycznej lub tego samego klonu, formalna redundancja pozostaje, ale realna odporność znika. Biologiczny odpowiednik może obejmować:

- wspólny, przewlekły sygnał zapalny narzucający podobny stan wielu nisdom;
- klonalne wyparcie wielu niezależnych linii przez kilka zwycięskich klonów;
- utratę granic naczyniowych, nabłonkowych, jądrowych i macierzowych, przez co błąd rozlewa się poza pierwotny moduł;
- zanik przesunięć fazowych między procesami naprawy, syntezy i nadzoru;
- eliminację rzadkich komórek wspierających, które stanowią lokalny punkt odniesienia;
- mechaniczne, immunologiczne lub epigenetyczne „wspólne wejście”, które synchronizuje wiele komórek w stan patologiczny.

KNOWN — człowiek obserwacyjny. W mózgu starzenie wiąże się z mniejszą segregacją systemów funkcjonalnych, a jej podłużny spadek przewiduje późniejszy spadek kliniczny ponad część klasycznych markerów patologii [R8, R9]. Różnice wieku w controllability sieci mózgowych są łagodzone przez redundantne ścieżki, lecz dane są korelacyjne i ograniczone do neuroobrazowania [R10].

KNOWN — zwierzę / atlas przestrzenny. Spatial transcriptomics pokazuje, że transkrypcyjny wiek komórek zależy od sąsiedztwa; w mózgu myszy bliskość limfocytów T wiązała się z lokalnymi sygnałami pro-aging, a bliskość neural stem cells z sygnałami pro-rejuvenating [R11]. Atlas dziewięciu tkanek myszy zidentyfikował senescence-sensitive spots współwystępujące z podwyższoną entropią organizacji i mikrośrodowiskiem bogatym w immunoglobuliny [R12]. Wielotkankowe badanie przestrzenne u myszy i ludzi opisuje age hotspots i coldspots, ale pozostaje preprintem [R13]. Żadne z tych badań nie dowodzi, że architektura przestrzenna jest ogólną przyczyną starzenia.

KNOWN — biologia rozwojowa. Cell competition potrafi usuwać komórki z błędnym odczytem morfogenu i poprawiać zaszumiony gradient Wnt; nowsze prace pokazują udział sprzężenia mechanicznego [R25, R26]. To jest realna biologiczna korekcja błędu, lecz została pokazana głównie w rozwoju i modelach zwierzęcych, nie jako terapia starzenia.

SUPPORTED INFERENCE. Wspólną strukturą tych obserwacji nie musi być „młody poziom” żadnej pojedynczej cząsteczki. Może nią być zdolność tkanki do utrzymania błędów jako lokalnych, rozpoznawalnych i odwracalnych odchyleń.

1.2. Co dzieje się z v1.0

Adaptive Longevity Therapy v1.0 zakładała, że większy efekt może dać sterowanie przejściami: ograniczenie uszkodzeń → clearance → resolution → repair niszy → ograniczona regeneracja → recovery. Po audycie v2.0:

- **zachowane:** state gating, matched exposure, washout, recovery kinetics, clonal-risk gate i rygor „function before surrogate”;
- **zdegradowane z hipotezy fundamentalnej do reguły wykonawczej:** sekwencjonowanie faz;
- **odrzucone jako wystarczające wyjaśnienie:** założenie, że samo ukończenie prawidłowej kolejności biologicznych prac opisuje korzeń starzenia;
- **nowe pytanie:** dlaczego tkanka traci zdolność do poprawnego przejścia między stanami? Odpowiedzią kandydującą jest wzrost kowariancji błędów, utrata granic i punktów odniesienia, przez co controller otrzymuje mniej niezależnych informacji i ma mniej bezpiecznych kierunków działania.

1.3. Model formalny minimalny

Niech dla mikroregionu i i czasu t wektor błędu względem dorosłego, funkcjonalnego stanu tkanki wynosi $\mathbf{e}_i(t)$. Klasyczne interwencje próbują zmniejszyć średnią wielkość błędu:

$$\mu_e(t) = E[\mathbf{e}_i(t)].$$

Hipoteza v2.0 dodaje macierz:

$$\Sigma_e(t) = \text{Cov}(\mathbf{e}_i(t), \mathbf{e}_j(t+\tau) \mid \text{typ komórki, skład, ekspozycja}).$$

Istotne są nie tylko wariancje, lecz także:

- udział wariancji wyjaśnianej przez wspólne mody awarii;
- promień propagacji po lokalnym zaburzeniu;
- modularność i wierność granic;
- liczba niezależnych ścieżek powrotu do funkcji;
- czas powrotu, overshoot i hysteresis;
- wpływ rzadkich „reference nodes” na sąsiedztwo;
- clonal effective population size, a nie tylko liczba komórek.

NEW PROJECT 150 HYPOTHESIS HΣ. Po kontrolowaniu średniego obciążenia uszkodzeniem, składu komórkowego i znanych pathwayów, wzrost wspólnych modów błędu oraz promienia propagacji będzie przyczynowo obniżał rezerwę funkcjonalną; celowe zmniejszenie tych wielkości poprawi trwałą funkcję bez konieczności globalnego przesunięcia wszystkich komórek ku „młodemu” profilowi.

2. First-principles deconstruction of aging

Poniższa tabela nie pyta, jak dana dziedzina wpisałaby się w hallmarks. Pyta, jak opisałaby utratę funkcji, gdyby pojęcia hallmarks nie znała.

Dziedzina	Naturalny opis przyczyny utraty funkcji	Wspólna forma przyczynowa
Evolutionary biology	Selekcja po reprodukcji słabnie; naprawa konkuruje z reprodukcją i innymi kosztami. Mechanizmy korzystne wcześniej mogą być nadaktywne późno.	Controller nie jest optymalizowany na nieograniczoną morphostasis; trade-off maintenance–cancer–regeneration.
Somatic evolution	Tkanki stają się ekosystemem konkurujących klonów; selekcja promuje lokalny fitness, nie funkcję gospodarza.	Spadek efektywnej różnorodności i ekspansja „cheaterów”; awarie stają się skorelowane klonalnie.
Cancer biology	Nowotwór to utrata ograniczeń wieloskalowych, granic i współpracy; presja naprawy może selekcjonować niebezpieczne klony.	Każda regeneracja jest problemem sterowania populacją pod presją ewolucji.
Developmental biology	Funkcja wynika z pozycji, sąsiedztwa, gradientów, mechaniki i kolejności stanów, nie tylko z genotypu komórki.	Utrata informacji pozycyjnej i celu tkankowego.
Regenerative biology	Uszkodzona tkanka musi rozpoznać brak, odtworzyć wzorec i zatrzymać wzrost w odpowiednim momencie.	Awaria detekcji różnicy, rekonstrukcji i stop condition.
Immunology	System musi odróżnić zagrożenie od tolerancji, rozpocząć odpowiedź, zakończyć ją i pamiętać selektywnie.	Błąd klasyfikacji + maladaptive memory + utrata rozdzielczości nadzoru.
Mitochondrial biology	Sieci energetyczne i quality control tracą zgodność popytu, fuzji/fisji, mitofagii i biogenezy.	Niewydolność flux i lokalnej izolacji uszkodzonych jednostek.
Vascular biology	Perfuzja, śródbłonek, glycocalyx i bariery przestają dostarczać zasoby oraz izolować przedziały.	Wspólne wejście hemodynamiczne i utrata granic sprzęgają wiele tkanek.
Mechanobiology	Komórki zapisują historię obciążeń w ECM, jądrze i cytoszkielecie; sztywność utrwała stan patologiczny.	Hysteresis i mechaniczna pamięć rozszerzają promień błędu.
Neuroscience	Sieci tracą segregację, controllability, precyzję synchronizacji oraz reserve; kompensacja staje się kosztowna.	Mniej niezależnych ścieżek i węższa przestrzeń osiągalnych stanów.
Endocrinology	Wspólne sygnały systemowe arbitrują energię, wzrost, stres i reprodukcję, ale z wiekiem feedback ulega przesunięciu.	Jeden uszkodzony regulator może być źródłem common-mode failure.
Systems biology	Fenotyp jest wynikiem sprzężeń zwrotnych, nie sumy pathwayów; ten sam marker może być przyczyną, kompensacją albo skutkiem.	Identyfikowalność przyczyn wymaga perturbacji, nie samego atlasu.
Control theory	Obiekt staje się słabo obserwowalny i słabo	Utrata observability, controllability i

Dziedzina	Naturalny opis przyczyny utraty funkcji	Wspólna forma przyczynowa
	sterowalny; opóźnienia, nasycenie i cross-talk zmniejszają phase margin.	stabilności zamkniętej pętli.
Complex adaptive systems	Agenci adaptują się lokalnie, tworząc emergentne atraktory nieoptymalne dla całości.	Lokalna adaptacja staje się wspólnym globalnym błędem.
Dynamical systems	Krajobraz atraktorów spłaszcza się, bariery między stanami zanikają, powrót po perturbacji zwalnia.	Critical slowing, hysteresis i failed state transitions.
Information theory	Maleje stosunek sygnału strukturalnego do szumu; informacja o pozycji i prawidłowym stanie nie jest odtwarzana z relacji.	Uszkodzenie kodu relacyjnego i kanału korekcji, nie tylko bitów w DNA.
Reliability engineering	Redundancja nie chroni, gdy rezerwy dzielą tę samą przyczynę awarii; naprawa okresowa może synchronizować zużycie.	Rosnąca zależność awarii, utrata containment i common-mode collapse.
Network science	Spada modularność, rośnie patologiczna centralizacja lub niekontrolowane sprzężenie, a huby stają się single points of failure.	Topologia, a nie suma uszkodzonych węzłów, wyznacza kaskadę.

2.1. Wspólne struktury przyczynowe

Z osiemnastu opisów wyłania się siedem powtarzalnych motywów:

1. **Błąd lokalny zmienia się w błąd wspólny.** Granice, nisze i moduły przestają ograniczać propagację.
2. **Redundancja nominalna przestaje być niezależna.** Wiele komórek lub narządów może istnieć, lecz podlega temu samemu wejściu albo klonowi.
3. **System traci referencję.** Nie wiadomo, czy obserwowany stan jest uszkodzeniem, adaptacją czy prawidłowym rozwiązaniem dla aktualnego kontekstu.
4. **System traci możliwość bezpiecznej identyfikacji.** Pasywne biomarkery nie ujawniają kierunku przyczynowego ani lokalnej macierzy sterowania.
5. **Pamięć adaptacji staje się więzieniem.** Epigenetyka, ECM, odporność i bioelektryka utrwalają stan po zniknięciu bodźca.
6. **Naprawa zwiększa presję ewolucyjną.** Wzrost i selekcja zwycięzców mogą poprawić funkcję albo przyspieszyć nowotworzenie.
7. **Średnia wygląda lepiej, system pozostaje kruchy.** Krótkotrwały marker może się poprawić przy jednoczesnym spadku reserve, opcji i odporności na drugi stres.

SUPPORTED INFERENCE. Najbardziej ogólnym z tych motywów jest nie „damage” ani „information loss” w abstrakcji, lecz **utrata niezależności procesu wykrywania, izolowania i korygowania błędów.**

3. The hidden variable search

3.1. Dwudziestu czterech kandydatów

#	Kandydat na hidden variable	Co jednocześnie może wyjaśniać	Status po selekcji
1	Spatiotemporal error covariance	Współpogarszanie mitochondriów, ECM, inflammaging, nisz i regeneracji przez wspólne mody	FINALISTA
2	Distributed reference integrity	Utratę lokalnego „porównania z prawidłowym sąsiedztwem” i niekomórkowe efekty nisz	FINALISTA, połączony z #1
3	Error-propagation radius	Dlaczego ta sama liczba wadliwych komórek może dać różny efekt zależnie od rozmieszczenia	ZACHOWANY jako wymiar #1
4	Network modularity / compartment fidelity	Bariery, perfuzję, rozlewanie cytokin, dedifferentiation sieci	ZACHOWANY jako mechanizm #1
5	Independence of redundancy	Clonality, wspólną podatność mitochondriów/odporności, kruchość po jednolitej terapii	ZACHOWANY jako mechanizm #1
6	Positional-information fidelity	Identity drift, zaburzenie nisz, regeneration stop failure	POŁĄCZONY z #2; silny prior art
7	Tissue-fitness comparison gain	Senescence dwell time, usuwanie komórek unfit, skin aging, cancer policing	ARCHITEKTURA #5; za wąski jako korzeń
8	Clonal effective population size	Immunosenescence, hematopoiesis, somatic evolution, cancer	WAŻNY GATE; nie wyjaśnia tkanek postmitotycznych
9	Boundary fidelity	BBB, glycocalyx, nabłonki, jądro, organelle i ECM	ARCHITEKTURA #4; część containment
10	Response-termination competence	Chronic inflammation, fibrosis, persistent senescence i niepełne gojenie	ZACHOWANY; częściowo v1.0
11	Observability of latent state	Nieskuteczne biomarkery i błędne momenty interwencji	FINALISTA jako narzędzie sterowania, nie etiologia
12	Controllability / reachable-state volume	Utratę plastyczności i bezpieczeństwa przejść	FINALISTA jako narzędzie sterowania
13	Feedback latency and phase margin	Oscylacje, overshoot, critical slowing, niepełne przejścia	ZACHOWANY jako wymiar dynamiki
14	Temporal phase fidelity	Circadian disruption, konflikt anabolizm-autofagia, immune timing	CZĘŚĆ #1; nie samodzielny korzeń

#	Kandydat na hidden variable	Co jednocześnie może wyjaśniać	Status po selekcji
15	Maladaptive biological memory load	Trained immunity, fibrosis, epigenetic i mechaniczne hysteresis	ARCHITEKTURA #7; mocny, lecz już rozpoznany
16	Damage-versus-adaptation classifier calibration	Chronic suppression pożytecznych odpowiedzi i utratę hormesis	ARCHITEKTURA #10
17	Cell-identity confidence	Misdifferentiation, metaplastę, nowotworzenie	ODRZUCONY jako samodzielny: blisko epigenetic identity
18	Damage segregation asymmetry	Zachowanie „czystych” linii, jakość stem cells, mitochondria	ODRZUCONY jako zbyt tkankowo-specyficzny
19	Flux / transport reserve	Autophagy, perfuzję, metabolizm, clearance	ODRZUCONY jako downstream i mierzalny różnie w każdym narzędzie
20	Resource-arbitration accuracy	Konflikt repair-growth-immunity-reproduction	ARCHITEKTURA #9; silny prior art ewolucyjny
21	Perturbation repertoire / optionality	Frailty jako utratę bezpiecznych odpowiedzi na stres	ZACHOWANY jako wynik controllability
22	Niche-reference age	Efekt młodej/ starej niszy na viable cells	POŁĄCZONY z #2; termin „age” grozi circularity
23	Cross-scale causal coherence	Rozjazd między molekułą, komórką, tkanką i funkcją	ODRZUCONY jako zbyt abstrakcyjny do bezpośredniej manipulacji
24	Organ-bottleneck discordance	Śmierć przez najsłabszy narząd mimo poprawy średniej	ZACHOWANY jako endpoint/gate; nie wspólny korzeń

3.2. Bezlitosna eliminacja

Kandydat odpadał jako główny hidden variable, jeżeli spełniał co najmniej jedno z kryteriów: (a) był nazwą znanego hallmarku, (b) nie dawał manipulacji rozdzielającej przyczynę od skutku, (c) dotyczył głównie jednego typu tkanki, (d) był tak szeroki, że każdy wynik można było uznać za zgodny, (e) miał już niemal identyczny prior art.

Po eliminacji pozostaje rdzeń dwuczęściowy:

1. **Stan etiologiczny:** struktura kowariancji błędów, w szczególności wspólne mody awarii, promień propagacji, utrata modularności i niezależności rezerw.
2. **Warunek działania:** distributed reference integrity — obecność lokalnych, dorosłych, tkankowo właściwych punktów odniesienia oraz reguł porównania, które umożliwiają korekcję bez globalnego resetu.

Observability i controllability nie są przyczyną w sensie biologicznym. Są epistemicznym i technicznym warunkiem interwencji: bez nich nie wiadomo, czy controller naprawia układ, czy tylko przesuwają marker.

3.3. Co byłoby prawdziwie zaskakującym przewidywaniem

Hipoteza nie jest interesująca, jeśli mówi jedynie „przestrzeń ma znaczenie”. Jej mocne przewidywania są ostrzejsze:

- dwie tkanki z takim samym średnim burdzeniem uszkodzeń będą miały różną funkcję, jeśli różni je kowariancja i promień propagacji;
- celowe rozproszenie identycznej liczby wadliwych komórek po wielu modułach może szkodzić bardziej niż skupienie ich w izolowalnym regionie;
- mała liczba prawidłowych reference microdomains może poprawić sąsiednie, nietargetowane komórki, mimo minimalnej zmiany średniego profilu omicznego całej tkanki;
- jednolita, synchroniczna terapia może dać lepszy krótkotrwały marker, lecz gorszą odporność na drugi stres niż terapia przestrzennie i czasowo przeplatana;
- poprawa funkcji po zmniejszeniu wspólnego modu błędu powinna poprzedzać lub zachodzić bez globalnego „odmłodzenia” zegarów;
- efekt powinien zniknąć, jeśli zachowana jest średnia ekspozycja, ale losowo niszczy się relacje między reference nodes a sąsiedztwem.

4. Import from outside geroscience

Analogie poniżej służą wyłącznie do generowania testów. Żadna nie jest dowodem biologicznym.

Dziedzina źródłowa	Zasada	Tłumaczenie biologiczne	Test, który odróżnia metaforę od mechanizmu
Error-correcting codes	Informacja jest odzyskiwalna, jeśli błędy nie przekraczają geometrii kodu i nie są zbyt skorelowane.	„Kod” tkanki może być relacyjny: typy komórek, sąsiedztwa, granice, fazy i mechanika.	Zmienić korelację błędów przy stałej ich liczbie; funkcja musi zmienić się zgodnie z przewidywaniem.
Fault-tolerant computing	Redundancja wspólnego projektu nie chroni przed wspólną przyczyną awarii.	Jednorodne komórki, klony lub pathwaye mogą być liczne, ale wspólnie podatne.	Porównać różnorodną i jednorodną rezerwę przy tej samej średniej wydajności.
Distributed control	Lokalny controller potrzebuje lokalnej obserwacji i ograniczonego protokołu komunikacji.	Nisze i bariery mogą sterować mikroregionami bez centralnego „master regulatora”.	Lokalna perturbacja musi wywołać ograniczoną, przewidywalną korekcję sąsiednią.
Ecological succession	Stabilność ekosystemu zależy od kolejności kolonizacji, nisze i kontroli gatunków oportunistycznych.	Naprawa tkanki może zmieniać selekcję klonów; puste nisze są zasobem.	Barcoding musi pokazać, czy benefit wynika z funkcji, czy z ekspansji jednego klonu.
Evolutionary game theory	Strategia dobra dla komórki może być zła dla organizmu; public goods są podatne na cheaterów.	Growth factors, cytokiny i ECM są dobrami wspólnymi przejmowanymi przez nowotwór.	Sprawdzić efekt w obecności niskoczęstościowych premalignant clones.
Network synchronization	Zarówno brak synchronii, jak i pełna synchronia mogą być patologiczne; liczy się struktura faz.	Zdrowie może wymagać phase offsets między naprawą, odpornością, snem i metabolizmem.	Ta sama dawka w fazie globalnie synchronicznej i przeplatanej musi dać różne recovery/safety.
Phase transitions	Blisko progu małe bodźce powodują duże zmiany; recovery zwalnia.	Frailty może oznaczać zbliżenie do krytycznej utraty reserve.	Perturbation-response powinno wykazać critical slowing przed trwałą utratą funkcji.
Redundancy engineering	Liczy się niezależność kanałów i fizyczna separacja rezerw.	Poliklonalność, alternatywne ścieżki metaboliczne i narządowa reserve muszą mieć różne failure modes.	Redundancja skorelowana i nieskorelowana o tej samej pojemności muszą różnić się odpornością.
Adaptive filtering	Filtr rozróżnia stan ukryty od szumu, aktualizując wiarygodność pomiarów.	Controller nie powinien traktować pojedynczej cytokiny lub zegara jako prawdy o stanie.	Model oparty na odpowiedzi dynamicznej musi przewyższyć pomiary statyczne w przewidywaniu funkcji.
Predictive control	Działanie optymalizuje przyszłą trajektorię z ograniczeniami, nie bieżący marker.	Interwencja może chwilowo pogorszyć marker, jeśli poprawia reserve po washout.	Prerejestrowany model musi przewidzieć funkcję i harm poza oknem dawkowania.
Bayesian state estimation	Niepewność jest częścią stanu; przy słabej obserwowalności najlepszą akcją bywa brak akcji.	Biologiczny controller musi mieć strefę „nie wiem / nie interweniuj”.	Prospektywnie ocenić kalibrację niepewności i szkody od fałszywej eskalacji.
Immune selection	Jakość populacji jest	Cell competition i	Manipulacja progiem

Dziedzina źródłowa	Zasada	Tłumaczenie biologiczne	Test, który odróżnia metaforę od mechanizmu
	utrzymywana przez wykrywanie względnego odchylenia, ale selekcja może się mylić.	immunosurveillance są kandydatami na komparator fitness.	porównania ma usuwać unfit, ale nie fit-quiescent cells ani wound cells.
Developmental patterning	Informacja pozycyjna powstaje z relacji, gradientów, mechaniki i sąsiedztwa.	Dorosła tkanka może zachowywać szczątkowy „adult pattern code”.	Prawidłowy sygnał bez właściwej lokalizacji nie powinien odtwarzać funkcji.
Wound regeneration	Odpowiedź ma początek, rozbudowę, termination i odtworzenie granic.	Przewlekłe starzenie może być zbiorem niedokończonych resetów.	Samo obniżenie zapalenia bez przywrócenia termination competence nie powinno dać trwałej funkcji.
Metamorphosis / high regeneration	Czasowy program może przeorganizować organizm, ale jest silnie ograniczony wzorcem i stop rules.	Fundamentalna zmiana może wymagać czasowego przejścia, nie ciągłej modulacji.	Każdy reset musi zachować tożsamość, zatrzymać wzrost i nie zwiększyć guzów.

KNOWN — zwierzę. Hydra może utrzymywać bardzo niską, w przybliżeniu stałą śmiertelność i płodność przez obserwowane dziesięciolecia, a FoxO wiąże się z utrzymaniem jej komórek macierzystych i odporności; nie oznacza to przenośnej „nieśmiertelności” ssaków [R32, R33]. Planaria potrafią używać informacji pozycyjnej i bioelektrycznej w regeneracji [R34–R36].

SUPPORTED INFERENCE. Organizmy silnie regeneracyjne nie dowodzą, że człowieka należy „zresetować”. Pokazują natomiast, że długotrwałe utrzymanie funkcji może być własnością architektury wieloskalowej korekcji, a nie nieskazitelności pojedynczej komórki. Ich słabsza bariera transformacyjna lub odmienna budowa tkanek ostrzega, że wzrost tej zdolności u ssaka może ujawnić raka.

5. Radical longevity architectures

Wygenerowano dwanaście architektur. Dwie zostały usunięte po novelty audit jako **D — renamed prior art**. Dziesięć poniższych reprezentuje odmienne zasady sterowania; żadna nie jest zestawem suplementów ani listą leków.

Architecture 1 — Error-covariance decorrelation

Fundamentalna hipoteza. Funkcjonalne starzenie zależy silniej od wspólnych modów i przestrzenno-czasowej propagacji błędów niż od ich średniej liczby.

Problem obecnych terapii. Poprawiają średni marker, lecz nie sprawdzają, czy naprawione jednostki pozostają niezależne i czy błąd nie przenosi się na cały system.

Co jest nowe. Zmienną sterowaną jest macierz kowariancji błędów po kontroli składu komórkowego i średniego burdeny; celem jest zmniejszenie udziału common-mode failure, nie globalny youthful shift.

Najbliższy prior art. Reliability engineering; utrata segregacji sieci mózgowych; modele network aging; teoria morphostasis i spatial aging [R8–R18].

Dlaczego nie kopia. Prior art zwykle opisuje organizację, target morphology albo średnią vitality. Tutaj rozstrzygającym obiektem jest eksperymentalnie manipulowana **korelacja błędów przy stałej liczbie błędów**.

Mechanizmy. Granice, clonal diversity, phase offsets, izolacja organelli, vascular/ECM compartments, local immune policing.

Healthspan. Mniejszy promień propagacji powinien poprawiać recovery po urazie, infekcji i obciążeniu oraz opóźniać wielonarządową frailty.

Lifespan. Teoretycznie redukuje ryzyko kaskadowego przekroczenia krytycznego bottlenecku; brak dowodu zwierzęcego lub ludzkiego.

Najsilniejszy argument przeciw. Kowariancja może być jedynie odciskiem wspólnego starzenia, a jej zmiana bez naprawy przyczyn nie musi pomagać.

Ryzyka. Rak: decorrelation może ukryć małe kłony przed wspólnym nadzorem. Infekcja: zbyt silna modularność może hamować skoordynowaną odpowiedź. Frailty/regeneracja: fragmentacja sygnałów może spowolnić naprawę.

Falsifier. Po skutecznej, niezależnej manipulacji Σ_e przy stałym μ_e nie zmienia się funkcja, pathology ani recovery.

Architecture 2 — Distributed adult reference microdomains

Fundamentalna hipoteza. Rzadkie, prawidłowo zlokalizowane mikroregiony dorosłej niszy dostarczają sąsiadom odniesienia pozycyjnego, mechanicznego i immunologicznego, umożliwiając niekomórkową korekcję.

Problem obecnych terapii. Globalnie edytują każdą komórkę albo zastępują populację, choć niewielki organizator może sterować większym obszarem.

Co jest nowe. Nie „młode komórki” jako materiał zastępczy, lecz małe, lineage-restricted, proliferacyjnie ograniczone **adult reference nodes**, których sukces mierzy się korekcją nietargetowanych sąsiadów.

Najbliższy prior art. Young niche exposure, synthetic organizer cells, positional information, mosaic epidermal reprogramming i niche effects [R19–R24, R37–R39].

Dlaczego nie kopia. Synthetic organizers są używane głównie w rozwoju i organoidach; mosaic reprogramming używa Yamanaka factors. Tu organizator ma odtwarzać dorosłą referencję bez dedifferentiation, a kluczowy test dotyczy zasięgu korekcji i error covariance.

Mechanizmy. ECM, junctions, local morphogens, chemokiny, bioelektryka, perfuzja, cell competition.

Healthspan. Potencjalnie poprawia gojenie, barierę, siłę i perfuzję bez globalnego wzrostu.

Lifespan. Możliwy dopiero przy wielu narządach i utrzymaniu cancer surveillance; obecnie czysta spekulacja.

Najsilniejszy argument przeciw. Nie istnieje znana, jednoznaczna „dorosła referencja”; implant może być tylko kolejnym źródłem czynników wzrostu.

Ryzyka. Rak: organizator może stworzyć permissive niche. Infekcja: sztuczne komórki i biomateriały mogą infekować lub immunizować. Frailty: lokalny remodeling może osłabić strukturę.

Falsifier. Po dopasowaniu secretome i liczby komórek prawidłowa lokalizacja nie daje większej korekcji sąsiadów niż losowa lub odwrócona lokalizacja.

Architecture 3 — Active controllability tomography

Fundamentalna hipoteza. Bezpieczny kierunek naprawy można znaleźć tylko przez serię małych, ortogonalnych perturbacji ujawniających lokalny Jacobian, opóźnienia i ograniczenia układu.

Problem obecnych terapii. Pasywne omiki nie odróżniają przyczyny od kompensacji; jedna fotografia stanu nie mówi, jak system zareaguje.

Co jest nowe. Najpierw traktuje się tkankę jak nieznany obiekt sterowania: aktywnie identyfikuje się jej response kernel, a dopiero potem wybiera minimalną odwracalną akcję.

Najbliższy prior art. Perturb-seq, system identification, recovery kinetics, optimal control of network aging [R4–R7].

Dlaczego nie kopia. Perturb-seq zwykle szuka genów w komórkach; proponowana tomografia mierzy wieloskalową odpowiedź funkcjonalną i przestrzenny zasięg w żywej, starej tkance, z prawem „uncertainty → no action”.

Mechanizmy. Mechaniczne, metaboliczne, immunologiczne i neuronalne micro-challenges; dynamiczne imaging i spatial omics.

Healthspan. Ogranicza leczenie błędnego bottlenecku i wykrywa frailty przed dużą interwencją.

Lifespan. Pośrednio przez redukcję szkód i lepsze targetowanie; nie jest sama w sobie terapią.

Najsilniejszy argument przeciw. Biologia jest niestacjonarna i nieliniowa; lokalny Jacobian może nie przewidywać dużej interwencji.

Ryzyka. Rak/infekcja/frailty: same perturbacje mogą prowokować wzrost, immunosupresję lub dekompensację.

Falsifier. Dynamiczne sondy nie przewidują benefit/harm lepiej niż standardowe funkcje i pomiary bazowe w zewnętrznej kohorcie.

Architecture 4 — Boundary-first fault containment

Fundamentalna hipoteza. Wiele procesów starzenia staje się szkodliwych dopiero po utracie granic, które normalnie zamykają sygnał, metabolit, komórkę lub uraz w jego przedziale.

Problem obecnych terapii. Tłumią sygnał po jego rozlaniu, zamiast przywrócić barierę i promień działania.

Co jest nowe. Uniwersalną jednostką celu jest **containment boundary**: glycocalyx, BBB, nabłonek, basement membrane, nuclear pore, organelle membrane lub granica klonalna; naprawa jest kwalifikowana przez spadek propagacji, nie marker bariery.

Najbliższy prior art. BBB/glycocalyx restoration, ECM repair, compartment biology [R38, R40–R43].

Dlaczego nie kopia. Nie twierdzi, że jedna bariera jest korzeniem; proponuje wspólną metrykę funkcjonalną dla wielu granic i gate przed systemową regeneracją.

Mechanizmy. Permeability, junctions, ECM mechanics, endothelium, organelle quality control.

Healthspan. Może ograniczać neuroinflammation, edema, sepsis susceptibility i fibrosis spread.

Lifespan. Teoretycznie redukuje kaskady wielonarządowe; dowodu brak.

Najsilniejszy argument przeciw. Uszkodzone bariery są często skutkiem choroby i nie da się ich naprawić bez usunięcia źródła.

Ryzyka. Rak: bariery mogą również utrudniać immune access. Infekcja: zbyt szczelne/źle przebudowane bariery mogą zaburzać obronę. Frailty: remodeling może wywołać zakrzep, krwawienie lub utratę elastyczności.

Falsifier. Przywrócenie containment i zmniejszenie leakage nie daje funkcji ani nie ogranicza propagacji po lokalnym challenge.

Architecture 5 — Fitness-comparator recalibration

Fundamentalna hipoteza. Starzenie przyspiesza, gdy cell competition i immunologiczne porównanie fitness tracą rozdzielczość: nie usuwają unfit albo eliminują użyteczne quiescent/repair cells.

Problem obecnych terapii. Senolysis i immunostimulation używają absolutnych markerów, mimo że fitness jest relacyjny i zależny od niszy.

Co jest nowe. Controller kalibruje próg względnego fitness oraz wymaga dowodu, że selekcja poprawia tkankę bez monoclonal takeover.

Najbliższy prior art. Cell competition w rozwoju i skórze, Wnt noise correction, Foxo3 competition oraz epithelial defence against oncogenic cells [R25–R30]. Senescent-cell-derived HGF osłabiał apical elimination komórek z onkogennym Ras w modelach cell competition [R31].

Dlaczego nie kopia. Nie proponuje po prostu „wzmocnić competition”; wprowadza dwustronny próg, clonal diversity constraint i stop rule zależny od funkcji.

Mechanizmy. COL17A1, mechanical extrusion, immune recognition, p53/mTOR fitness, niche access.

Healthspan. Potencjalnie redukuje persistent damaged cells i poprawia turnover.

Lifespan. Może zmniejszać raka i degenerację jednocześnie, ale selekcja zwycięzców może zrobić odwrotnie.

Najsilniejszy argument przeciw. „Fit” dla lokalnego wzrostu może oznaczać premalignant; nie istnieje neutralny wskaźnik fitness gospodarza.

Ryzyka. Rak: najwyższe w tej architekturze — winner clone może być nowotworem. Infekcja: autoimmunizacja. Frailty: nadmierna utrata komórek.

Falsifier. Poprawa usuwania loser cells zwiększa clonality, dysplazję lub nie daje trwałej funkcji.

Architecture 6 — Asynchronous rolling repair

Fundamentalna hipoteza. Systemowe, synchroniczne „odmładzanie” tworzy wspólną podatność; bezpieczniej jest naprawiać przeplatane mikroregiony, pozostawiając większość tkanki jako działającą rezerwę.

Problem obecnych terapii. Jedna ekspozycja obejmuje naraz wszystkie komórki danego typu, synchronizując stress, proliferację i immune escape.

Co jest nowe. Wzorzec patchwork jest optymalizowany tak, aby w każdej chwili zachować minimalną funkcję, immunosurveillance i niezależne reference regions; dawka całkowita jest identyczna.

Najbliższy prior art. Rolling restart w informatyce, fractionated radiotherapy, staged surgery, mosaic partial reprogramming [R23, R24].

Dlaczego nie kopia. Mozaikowość i frakcjonowanie nie są nowe. Nowe roszczenie dotyczy controller-based selection wzoru przestrzennego i czasu na podstawie error covariance oraz preservation-of-independent-reference constraint.

Mechanizmy. Local delivery, phase offsets, transient actuators, reserve monitoring.

Healthspan. Mniej ostrej utraty funkcji, lepsze recovery, mniejszy inflammatory surge.

Lifespan. Możliwy przez mniejszą toksyczność i mniejszy common-mode oncogenic risk; brak danych.

Najsilniejszy argument przeciw. Patchwork może jedynie zmniejszać efektywną dawkę i nigdy nie przekroczyć progu potrzebnego do naprawy.

Ryzyka. Rak: nieleczone patch'e mogą być schronieniem dla klonów. Infekcja: dłuższe okno interwencji. Frailty: niepełna koordynacja naprawy.

Falsifier. Po dokładnym matched exposure i target engagement wzór rolling nie przewyższa uniform ani bezpieczeństwem, ani funkcją po washout.

Architecture 7 — Maladaptive-memory termination rewrite

Fundamentalna hipoteza. Wiek utrwała odpowiedzi, które były prawidłowe w czasie urazu, ale nie otrzymały kompletnego sygnału zakończenia; problemem jest pamięć przejścia, nie brak młodych genów.

Problem obecnych terapii. Chronicznie hamują produkt pamięci — cytokiny lub fibrosis — zamiast wymazać regułę ponownego wejścia w stan.

Co jest nowe. Krótki, kontekstowy „termination teaching pulse” ma zmienić odpowiedź na następny challenge, a sukcesem jest prawidłowa ponowna odpowiedź po długim washout.

Najbliższy prior art. Trained immunity, inflammatory memory w stem cells, mechanobiological memory, tolerance induction [R44–R47].

Dlaczego nie kopia. Nie chodzi o globalną immunosupresję lub epigenetic reset, lecz o testowalne przeuczenie pełnej krzywej response–resolution w określonej tkance.

Mechanizmy. HSC/innate immune chromatin, macrophage state, fibroblast memory, ECM feedback.

Healthspan. Może skracać czas przewlekłego zapalenia i fibrosis po kolejnych urazach.

Lifespan. Potencjalnie zmniejsza infekcyjne i sercowo-naczyniowe następstwa inflammaging; równie dobrze może pogorszyć obronę.

Najsilniejszy argument przeciw. „Pamięć” może być stałym śladem istniejącego uszkodzenia; jej wymazanie nie usuwa przyczyny.

Ryzyka. Rak i infekcja: tolerance dla sygnałów nowotworowych lub patogenów. Frailty: niepełna odpowiedź wound repair.

Falsifier. Po usunięciu aktywnej interwencji odpowiedź na niezależny challenge nie zmienia czasu resolution lub pogarsza host defense.

Architecture 8 — Redundancy diversification

Fundamentalna hipoteza. Reserve zależy od funkcjonalnie odmiennych, częściowo substytucyjnych kanałów; optymalizacja jednego dominującego kanału tworzy monoculture risk.

Problem obecnych terapii. Maksymalizują jeden pathway lub klon, nawet gdy globalna pojemność rośnie kosztem odporności na nowe stresy.

Co jest nowe. Celem jest zwiększenie **effective independent reserve**, mierzonej odpowiedzi na panel ortogonalnych stresów, a nie liczebnością komórek lub jednym peak performance.

Najbliższy prior art. Polyclonal hematopoiesis, immune repertoire diversity, degeneracy w biologii, network redundancy [R10, R48–R51].

Dlaczego nie kopia. Łączy różnorodność klonalną, funkcjonalną i przestrzenną w jeden constraint i przewiduje trade-off między wydajnością w spoczynku a odpornością na nieznany stres.

Mechanizmy. Clonal diversity, isoforms, metabolic flexibility, collateral vascular routes, immune repertoire.

Healthspan. Większa odporność na infekcję, uraz i zmianę metabolizmu.

Lifespan. Może opóźnić bottleneck failure; nie ma dowodu, że celowe zwiększanie różnorodności wydłuża życie ssaka.

Najsilniejszy argument przeciw. Heterogeniczność sama rośnie z wiekiem i może oznaczać noise, nie reserve.

Ryzyka. Rak: różnorodność zwiększa przestrzeń ewolucyjną. Infekcja: dysfunkcyjne klony mogą przetrwać. Frailty: mniej wydajna specjalizacja.

Falsifier. Po rozdzieleniu structured diversity od stochastic variance, wyższa niezależna różnorodność nie zwiększa odporności na drugi stres.

Architecture 9 — Cross-scale resource arbitration

Fundamentalna hipoteza. Starzenie jest częściowo chronicznie błędną alokacją ograniczonych zasobów między maintenance, growth, immunity, reproduction i cancer defense.

Problem obecnych terapii. Wymuszają jedną funkcję bez rachunku kosztu dla innych oraz bez rozpoznania narządowego bottlenecku.

Co jest nowe. Controller przydziela krótkie, odwracalne budżety naprawy tylko wtedy, gdy inne funkcje mają minimalną reserve; proliferative debt jest księgowany i „spłacany” nadzorem.

Najbliższy prior art. Disposable soma, antagonistic pleiotropy, mTOR trade-offs, v1.0 state gating.

Dlaczego nie kopia. Nowością jest jawny wieloskalowy constraint-satisfaction controller z wymiarem klonalnym, nie kolejna teoria ograniczonej energii.

Mechanizmy. Endocrine nutrient sensing, immune allocation, tissue turnover, vascular supply.

Healthspan. Zapobiega poprawie jednego narządu kosztem muscle, bone, immunity lub cognition.

Lifespan. Możliwy przez unikanie skrajnych trade-offów; trudny do identyfikacji przyczynowej.

Najsilniejszy argument przeciw. „Zasób” nie jest jedną zachowaną wielkością; teoria może stać się niefalsyfikowalną metaforą.

Ryzyka. Rak/infekcja/frailty zależą od błędnej alokacji i mogą być duże.

Falsifier. Controller nie przewiduje mierzalnych kosztów między domenami lepiej niż modele pojedynczych narządów.

Architecture 10 — Damage/adaptation classifier recalibration

Fundamentalna hipoteza. Starzenie obejmuje utratę zdolności rozróżnienia, czy sygnał oznacza szkodę do usunięcia, adaptację do zachowania, czy stan prawidłowy dla kontekstu.

Problem obecnych terapii. Cytokina, ROS, senescence lub insulin resistance bywają automatycznie oznaczane jako „złe”, chociaż ich krótka faza może być ochronna.

Co jest nowe. Uczy się klasyfikatora na parach bodziec–funkcja–recovery, a interwencja dotyczy błędnej decyzji, nie poziomu markera.

Najbliższy prior art. Hormesis, immune tolerance, resolution biology, adaptive filtering i v1.0.

Dlaczego nie kopia. Wymaga counterfactual challenge i oceny kolejnej odpowiedzi; marker bez dynamicznej etykiety nie kwalifikuje do działania.

Mechanizmy. Pattern recognition, autonomic/endocrine feedback, stress responses, macrophage and stromal state.

Healthspan. Powinien zachować adaptację przy skróceniu patologicznego dwell time.

Lifespan. Pośrednio przez mniej chronicznej szkody i mniej iatrogennych konfliktów; brak dowodu.

Najsilniejszy argument przeciw. Nie istnieje uniwersalna etykieta „damage” i „adaptation”; wynik zależy od czasu i narządu.

Ryzyka. Rak: tolerowanie proliferacyjnej „adaptacji”. Infekcja: fałszywa tolerancja. Frailty: zbyt wczesne wygaszenie naprawy.

Falsifier. Dynamiczny klasyfikator nie przewiduje benefit/harm lub nie generalizuje na drugi rodzaj perturbacji.

5.1. Architektury usunięte jako D

D1 — Systemic partial reprogramming w sekwencji. Zmiana kolejności lub dawkowania OSK/OSKM nie tworzy nowej zasady. Istnieje obszerna literatura i portfel patentowy dotyczący transient, tissue-specific oraz temporally regulated reprogramming [R23, R52–R54, P1–P3]. **USUNIĘTA.**

D2 — „Najpierw clearance, potem growth” jako breakthrough. To wartościowa, falsyfikowalna zasada v1.0, lecz jest syntezą znanej biologii gojenia, autophagy/anabolism i resolution; nie jest nowym poziomem organizacji. **USUNIĘTA jako finalista; pozostaje regułą bezpieczeństwa.**

6. Prior-art and originality audit

6.1. Wynik audytu

Architektura	Najbliższy mechanizm / teoria	Komórki / zwierzęta / ludzie	Patenty i translacja	Klasa	Decyzja
1. Error-covariance decorrelation	Network aging, segregation, morphostasis, spatial aging	Modele; human MRI korelacyjne; spatial atlases	Nie znaleziono roszczenia specyficznie optymalizującego Σ_e ; search nie jest opinią prawną	B	Finalista
2. Adult reference microdomains	Young niche, organizers, positional info, mosaic effects	Cell/organoid; zwierzęta; brak terapii human aging	Patenty szeroko obejmują regeneration/cell therapy; pole roszczeń zatłoczone	B/C	Finalista warunkowy
3. Controllability tomography	Perturb-seq, causal discovery, recovery, control theory	Cell; modele; human observational dynamics	Platform patents możliwe; brak zidentyfikowanej wersji spatial geroscience	B	Finalista
4. Boundary-first containment	BBB/glycocalyx/ ECM repair	Zwierzęta; human mechanistic	Liczne tissue-specific patents	C	Zachować jako actuator/gate
5. Fitness comparator	Cell competition and EDAC	Rozwój/zwierzęta; brak human aging intervention	Terapie competition dopiero emerging	C	Zachować, wysokie ryzyko raka
6. Asynchronous rolling repair	Fractionation, mosaic reprogramming	Zwierzęta; brak human longevity	Temporal reprogramming patents istnieją	B/C	Zachować tylko z covariance objective
7. Memory termination rewrite	Trained immunity, tolerance, mechanomemory	Cell/zwierzę; human mechanistic	Immunomodulatory IP zatłoczone	C	Zachować jako odrębny actuator
8. Redundancy diversification	Immune/clonal diversity, degeneracy	Human observational; zwierzęta	Transplant/ repertoire prior art	B/C	Zachować, wymaga structured-noise split
9. Resource arbitration	Disposable soma, nutrient sensing, v1.0	Szerokie multi-level	Brak wyłączności na ogólną zasadę	C	Nie finalista
10. Damage/adaptation classifier	Hormesis, resolution, adaptive filtering	Human mechanistic i zwierzęta	Dynamic diagnostic/control patents prawdopodobne	B/C	Zachować jako controller layer
D1. Sequential partial reprogramming	OSK/OSKM reprogramming	Zwierzęta; brak human rejuvenation	WO2020069373A1, WO2019178296A1, WO2023064572A2	D	Usunięta
D2. Clearance-	Wound healing,	Wielopoziomowe	Zasada zbyt ogólna	D/C	Usunięta jako

Architektura	Najbliższy mechanizm / teoria	Komórki / zwierzęta / ludzie	Patenty i translacja	Klasa	Decyzja
before-growth	autophagy/anabolism, v1.0				breakthrough

6.2. Najważniejsze kolizje z prior art

Morphostasis i goal-directedness

Pio-Lopez, Hartl i Levin zaproponowali, że starzenie może wynikać z utraty anatomicznej goal-directedness nawet bez pierwotnego nagromadzenia uszkodzeń; ich model obejmuje spatial entropy, utratę struktury i potencjał reintrodukcji informacji regeneracyjnej [R15]. Pio-Lopez i Levin osobno opisali starzenie jako utratę morphostatic information z perspektywy bioelektrycznej [R16]. Wcześniejsze prace omawiały wieloskalową pamięć bioelektryczną, error correction i morphogenetic fields jako conceptual prior art [R17, R18]. Żadna z tych prac nie waliduje HΣ.

Konsekwencja: Project 150 nie może twierdzić, że odkrył starzenie jako utratę wzorca, informacji przestrzennej, celu albo korekcji błędów tkanek. Te roszczenia mają prior art.

Pozostająca różnica: HΣ nie wymaga jednego target morphology ani utraty goal. Twierdzi, że nawet przy zachowanym celu controller może zawieść, gdy błędy kanałów referencyjnych stają się skorelowane. Rozstrzygający test utrzymuje mean error i liczbę błędów stałe, zmieniając tylko ich zależność i rozmieszczenie. To jest węższe, mniej efektywne i bardziej falsyfikowalne.

Spatial aging

Spatial transcriptomic clocks pokazują proximity effects [R11]. Atlas dziewięciu tkanek myszy mapuje senescence-sensitive spots [R12], a wielotkankowy preprint u myszy i ludzi opisuje biologiczne age hotspots/coldspots oraz proponuje przyszłe testy spatially targeted rejuvenation [R13]. Atlas starzejącej się ludzkiej piersi dokumentuje zmianę architektury i kontekstu wczesnej kancerogenezy w ponad trzech milionach komórek [R14]. Atlasy i preprint nie ustanawiają przyczynowości ani terapii.

Konsekwencja: „starzenie jest przestrzenne” i „należy targetować hotspots” nie są nowymi ideami. Nowością B może być dopiero sterowanie strukturą korelacji i niezależnością rezerw z matched-burden comparison.

Mosaic partial reprogramming

W 2026 r. wykazano, że przejściowa mozaikowa indukcja Yamanaka factors w młodej mysiej epidermis może przebudowywać sąsiadów i niszę oraz poprawiać gojenie; dłuższa indukcja powodowała inflammatory pathology [R23]. Badanie nie dotyczyło naturalnie starych myszy ani lifespan.

Konsekwencja: mozaikowość, wpływ na sąsiadów i bezpieczeństwo przez ograniczenie liczby reprogramowanych komórek są prior art. Architecture 6 przeżywa tylko dlatego, że interwencja nie jest OSKM, a wzór jest wybierany w celu decorrelation i fault containment.

Synthetic organizer cells i nisza

Engineered organizer cells potrafią tworzyć lokalne gradienty morfogenów i sterować rozwojem struktur z pluripotentnych/progenitorowych komórek [R19, R20]. W starzejącym się mięśniu myszy nisza bogata w komórki senescent blunts regeneration [R22]; umieszczenie starych mysich muscle stem cells w młodej niszy mięśniowej odwróciło około połowy związanych z wiekiem zmian ekspresji [R21]. Są to wyniki przedkliniczne i nie pokazują odmłodzenia człowieka.

Konsekwencja: komórki-organizery i „niche-first” są istniejącymi ideami. Project 150 może proponować ich nową rolę jako proliferacyjnie ograniczonych dorosłych reference nodes, ale nie może rościć pierwszeństwa do organizatorów.

Cell competition

Cell competition koryguje noisy morphogen gradients i uczestniczy w kontroli jakości tkanek w modelach rozwojowych i zwierzęcych [R25–R30]. Zależna od COL17A1 konkurencja komórek macierzystych wspierała homeostazę skóry w modelu mysim [R28]. Osobno HGF pochodzący z komórek senescent osłabiał eliminację komórek Ras-mutant w hodowli i tkankach myszy [R31], co jest sygnałem ryzyka dla projektowania interwencji. Badania te nie ustanawiają terapii starzenia.

Konsekwencja: „wzmocnij cell competition, by odmłodzić tkanki” jest co najwyżej C, a bez clonal constraints może być niebezpieczne.

6.3. Audyt patentowy — ograniczenia

Przeszukano publiczne rekordy Google Patents przy użyciu kombinacji: *aging/rejuvenation + spatial, mosaic, organizer cell, cell competition, tissue regeneration, temporal regulation, network topology, bioelectric/morphochemical*. Zidentyfikowano szerokie rodziny dotyczące partial reprogramming, transient mRNA reprogramming, temporal regulation, cell rejuvenation, stem-cell replacement i tissue regeneration [P1–P7]. Nie znaleziono w tym przeglądzie roszczenia, którego centrum stanowiłoby zmniejszenie spatiotemporal error covariance przy matched mean burden.

To nie jest freedom-to-operate ani opinia o zdolności patentowej. Wyszukiwanie jest niepełne, terminologia patentowa bywa odmienna, a część zgłoszeń z lat 2025–2026 może być nieopublikowana. Klasa B oznacza jedynie oryginalność koncepcyjnej syntezy w tym audycie.

7. Top 3 breakthrough candidates

Kryterium (0–10)	#1 Error-covariance architecture	#2 Adult reference microdomains	#3 Active controllability tomography
Mechanistic plausibility	6	6	8
Leverage across aging processes	9	8	7
Oryginalność po audycie	7 (B)	6 (B/C)	7 (B)
Falsyfikowalność	9	8	9
Testowalność 2026	6	4	7
Teoretyczna wielkość benefit	9	8	5
Cancer safety by design	7	5	9
Odwracalność	8	6	9
Future human applicability	6	5	7
Bezpośredni dowód ludzki	0	0	0

#1 — Spatiotemporal error-covariance architecture

Najwyższy leverage i najostrzejszy test. Jeżeli jest prawdziwa, wyjaśnia, dlaczego poprawa pojedynczej osi nie przywraca reserve oraz dlaczego systemowe, jednorodne interwencje mogą zawodzić. Jeżeli jest fałszywa, matched-burden spatial manipulation może ją stosunkowo czysto odrzucić. Największą słabością jest ryzyko, że Σ_e jest tylko statystycznym opisem downstream.

#2 — Distributed adult reference microdomains

Najbardziej „interwencyjna” idea: zamiast odmładzać wszystkie komórki, odtwarzać małe, dorosłe regulatory niszy zdolne do korygowania sąsiadów. Ma mocny biologiczny prior art i duży oncology burden. Nie przeżywa jako uniwersalny organizator ani jako OSKM patch. Przeżywa warunkowo jako lineage-restricted, nonproliferative, removable reference node testowany przez non-cell-autonomous correction.

#3 — Active controllability tomography

Najbezpieczniejszy i najbardziej wykonalny element, ale sam nie jest terapią. Jego przełomowa rola polegałaby na zastąpieniu pasywnych „age scores” aktywną identyfikacją: jakie małe wejście ujawnia bottleneck, zasięg błędu, recovery i ryzyko. Może okazać się wartościowy nawet po odrzuceniu H Σ .

Decyzja integracyjna

Finalny proces łączy kandydatów w logicznej kolejności:

1. #3 identyfikuje lokalny response kernel i niepewność;
2. #1 wyznacza cel — zmniejszenie wspólnych modów i promienia propagacji przy zachowaniu funkcji;
3. #2 jest jedną z możliwych przyszłych klas aktuatorów, lecz nie wymaganym składnikiem. Jeśli organizery cells okażą się onkogenne lub zbędne, proces może użyć naprawy barier, korekty competition albo innego lokalnego, odwracalnego aktuatora.

8. PROJECT 150 DISTRIBUTED FAULT-CONTAINMENT PROCESS v2.0

A. Fundamental Principle

NEW PROJECT 150 HYPOTHESIS. *Starzenie można ograniczyć bardziej skutecznie przez przywrócenie niezależnych, przestrzennie ograniczonych kanałów wykrywania i korekcji błędów niż przez globalne przesuwanie średniego stanu molekularnego ku profilowi młodemu.*

B. Causal model

Ewolucyjnie ograniczona maintenance i presja klonalna

- stopniowa utrata granic, różnorodnych rezerw, reference nodes i precyzji porównania
- wzrost wspólnych modów, promienia propagacji, feedback latency i hysteresis
- mniej obserwowalny i mniej sterowalny układ; lokalna adaptacja staje się stanem wspólnym
- niedokończone resolution, skorelowana dysfunkcja mitochondriów/ECM/odporności/naczynia/niszy
- spadek recovery i reserve, następnie multimorbidity, disability, cancer/infection/CV events i mortality.

To nie twierdzi, że DNA damage, epigenetyka czy mitochondria są nierealne. Twierdzi, że ich szkody mogą zostać zwielokrotnione albo skompensowane zależnie od architektury propagacji i korekcji.

C. Intervention logic — sekwencja DRFC

0. Define the adult functional reference

Referencją nie jest średnia młodej myszy ani epigenetic age zero. Jest nią **dorosły, tkankowo właściwy, funkcjonalny zakres**: tożsamość, geometria, perfuzja, mechanika, granice, odpowiedź na challenge i bezpieczne termination. Różnice płci, narządu i obciążenia są częścią modelu.

1. Probe — active system identification

Zastosuj małe, odwracalne, ortogonalne perturbacje mechaniczne, metaboliczne lub immunologiczne. Mierz nie tylko amplitudę, ale czas powrotu, overshoot, propagację do sąsiednich mikroregionów i niepewność modelu. Brak obserwowalności oznacza brak eskalacji.

2. Map — construct the error-covariance atlas

Zbuduj warunkową mapę Σ_e po kontroli typu komórki, składu, perfuzji i baseline burden. Wykryj common modes, hotspots propagacji, uszkodzone granice, single points of failure oraz stosunkowo zachowane reference regions.

3. Contain — restore boundaries before amplification

Jeśli błąd rozlewa się przez barierę, ECM, naczynie, junction albo klonalny public-good field, najpierw skróć jego promień. Interwencja musi być lokalna, odwracalna i nie może usuwać immune access ani strukturalnej stabilności.

4. Seed or reactivate reference microdomains

Przywróć niewielkie, tkankowo właściwe punkty odniesienia przez endogenous niche repair albo — w przyszłości — proliferacyjnie ograniczone, lineage-matched synthetic adult organizers. Nie używaj pluripotency factors jako domyślnego narzędzia. Sukces oznacza korekcję nietargetowanych sąsiadów i poprawę funkcji, nie przetrwanie implantu.

5. Roll — asynchronous, interleaved coverage

Rozszerzaj naprawę mikroregionami, utrzymując w każdym czasie działającą, nietargetowaną rezerwę, lokalny nadzór immunologiczny i niezależne reference zones. Nie synchronizuj całej tkanki w proliferacji, stress response lub dedifferentiation.

6. Select — police clones and maladaptive states

Cell competition lub immune-assisted selection wolno użyć dopiero przy znanym relative-fitness comparatorze, barcodingu i granicy monoclonal expansion. Absolute marker nie wystarcza.

7. Verify — washout, second challenge, hard function

Po ustaniu wymuszania pathwayu sprawdź: funkcję, recovery po drugim rodzaju stresu, morbidity, strukturę tkanki, clonal ecology, infection competence i nowotwory. Zegar/omics może wspierać mechanizm, nigdy rozstrzygnięcie.

D. Why existing longevity approaches may miss it

1. Homogenizują pomiary i tracą spatial covariance.
2. Traktują cell-intrinsic age jako niezależny od sąsiedztwa.
3. Używają youthful mean jako celu, choć zdrowa tkanka ma structured heterogeneity.
4. Nie rozdzielają stochastic heterogeneity, która często rośnie z wiekiem, od funkcjonalnej segregacji, która może maleć.

5. Projektują równoczesne ekspozycje i mierzą target engagement, nie common-mode risk.
6. Traktują raka jako adverse event, a nie konkurencyjny attractor i centralne ograniczenie ewolucyjne.
7. Używają pasywnych biomarkerów zamiast perturbation-response.

E. Why effects could exceed single-pathway intervention

Jeżeli HΣ jest prawdziwa, zmniejszenie propagacji jednego lokalnego błędu jednocześnie redukuje wiele downstream outputs: sterile inflammation, mechaniczne utrwalenie, dysfunkcję stem-cell niche, zaburzenie perfuzji i selection pressure. Benefit nie wynika z trafienia „master pathway”, lecz z ograniczenia mnożnika, przez który wiele różnych awarii staje się wspólną kaskadą.

SPECULATIVE. Taki efekt mógłby być supradetywny, ponieważ przywrócenie modularności umożliwia istniejącym mechanizmom naprawy znów działać lokalnie. Nie ma obecnie eksperymentu pokazującego to dla naturalnego starzenia ssaka.

F. Cancer-defense architecture

Cancer defense nie jest dodatkiem. Jest jednym z dwóch równorzędnych celów wraz z funkcją tkanki.

- **No global dedifferentiation:** brak systemowego OSK/OSKM, telomerase i nieograniczonego growth program.
- **Lineage restriction:** każdy actuator komórkowy zachowuje dojrzałą tożsamość i nie może przekraczać bariery lineage.
- **Replication cap:** engineered reference cells są mitotycznie nieaktywne albo mają policzalny limit podziałów, kill switch i możliwość usunięcia.
- **Clonal exclusion:** spatial DNA sequencing/barcoding przed i po; znane high-risk clones nie otrzymują growth-supporting intervention.
- **Local public goods:** sygnały wzrostowe i niszowe są matrix-bound, krótkiego zasięgu i czasowo ograniczone.
- **Independent surveillance:** część tkanki pozostaje nietargetowana, immunokompetentna i obserwacyjna w każdym rolling cycle.
- **Adversarial premalignant challenge:** przed translacją każdy actuator testuje się z niską częstotliwością driver-bearing clones.
- **Long latency:** minimum pełna naturalna długość dalszego życia myszy; guz, dysplazja i clonal takeover są co-primary harm endpoints.
- **Stop rules:** wzrost clonality, dysplasia, loss of boundary, nieproporcjonalna proliferacja lub immune escape zatrzymuje program niezależnie od poprawy funkcji.

G. Biological observability

Interwencja zmieniała postulowany stan tylko wtedy, gdy spełnione są równocześnie cztery warunki:

1. **Manipulation check:** Σ_e , udział common modes albo propagation radius zmienia się w przewidywanym kierunku po kontroli μ_e i składu.
2. **Temporal precedence:** zmiana architektury występuje przed trwałą poprawą funkcji.
3. **Mechanistic specificity:** rozbieżność relacji przestrzennych przy zachowanym target engagement usuwa benefit.
4. **Outcome validity:** benefit przetrwa washout i drugi challenge oraz nie zostanie okupiony rakiem, infekcją lub utratą regeneracji.

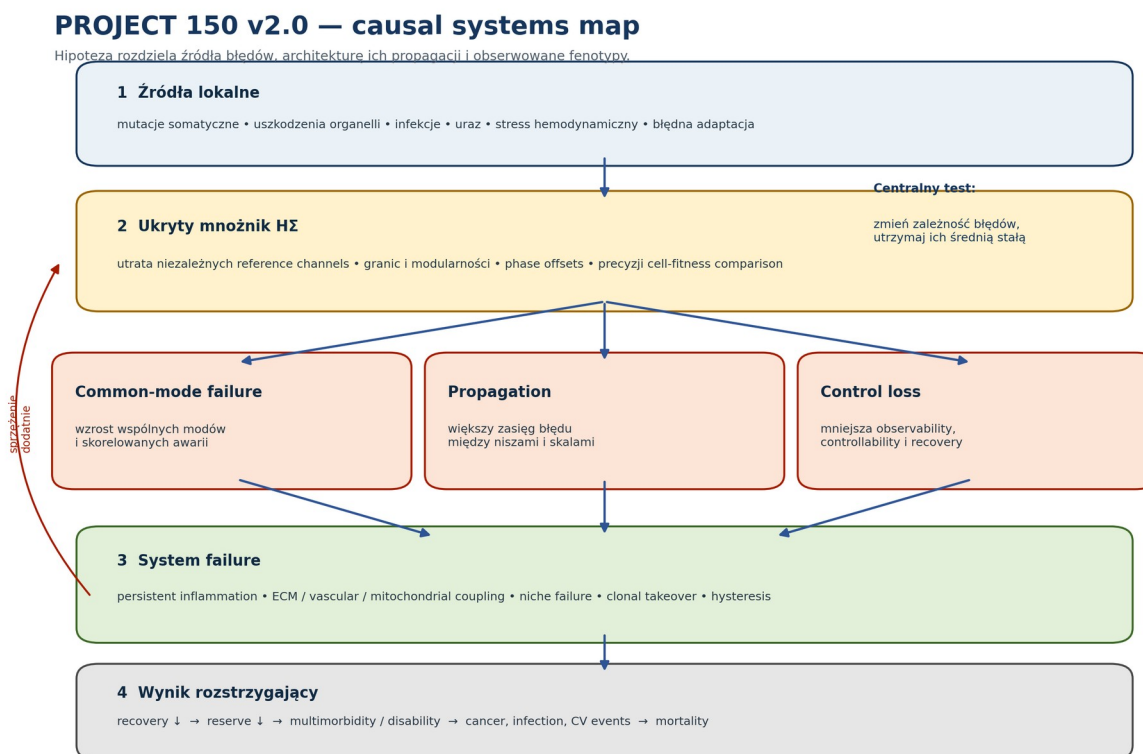
H. Hard falsifiers

Hipotezę $H\Sigma$ należy porzucić lub zdegradować, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych wyników w odpowiednio mocnym, zreplikowanym eksperymencie:

1. Po kontroli mean burden, composition i znanych pathwayów spatial/temporal error covariance nie przewiduje funkcji ani recovery.
2. Eksperymentalna zmiana covariance/propagation przy stałym burdnie nie zmienia twardej funkcji, a przedział ufności wyklucza biologicznie istotny efekt.
3. Organized/interleaved repair nie przewyższa random mosaic ani uniform matched exposure.
4. Reference microdomains nie wywołują korekcji nietargetowanych sąsiadów albo benefit znika po dopasowaniu lokalnej dawki secretome.
5. Poprawa covariance zachodzi dopiero po funkcji lub jest całkowicie wyjaśniana zmianą składu komórkowego.
6. Efekt jest tylko w clock/omics, bez function, pathology lub recovery po washout.
7. Wynik nie replikuje się w obu płciach, dwóch tkankach i co najmniej dwóch laboratoriach bez zidentyfikowanego modyfikatora.
8. Architektura zwiększa nowotwory, clonal takeover, poważne infekcje, frailty albo utratę wound repair w stopniu negującym benefit.
9. Uniform synchronous intervention jest co najmniej równie skuteczna i bezpieczna mimo większej predicted common-mode exposure.
10. Prosty model jednego pathwayu przewiduje wszystkie wyniki równie dobrze lub lepiej niż model covariance na zewnętrznych danych.

9. Causal systems map

9.1. Rdzeń mapy



Rycina 1. Causal systems map: źródła → ukryty mnożnik HΣ → system failure → hard outcomes.

Model ma trzy poziomy, które muszą być rozróżnione empirycznie:

Poziom źródeł: mutacje somatyczne, błędy organelli, infekcje, hemodynamic stress, metabolic overload, urazy, błędna aktywacja programów rozwojowych.

Poziom mnożnika: utrata granic, niezależności rezerw, reference integrity, temporal offsets i prawidłowej selekcji.

Poziom fenotypów: inflammation, senescence, mitochondrial dysfunction, ECM remodeling, stem-cell failure, neurovascular dysfunction, frailty i choroby.

Hallmarks mogą należeć do źródła, mnożnika albo fenotypu zależnie od kontekstu. Przykład: senescence jest lokalną ochroną przeciwnowotworową, lecz persistent SASP po utracie containment staje się mnożnikiem. Ta sama etykieta nie ma stałego miejsca w grafie.

9.2. Pętle przyczynowe do rozdzielenia

Pętla	Sekwencja	Co przewiduje HΣ ponad standardowy model
Vascular common-mode	Endothelial/glycocalyx failure → wspólna hipoperfuzja/leakage → wiele nisz przechodzi podobny stress state → fibrosis/inflammation → dalsze vascular injury	Local containment repair powinien zmniejszyć cross-tissue covariance przed zmianą średniego damage burden.
Clone-niche capture	Driver clone → local public-good capture / inflammatory niche → wyparcie różnorodnych linii → mniejsza niezależna reserve → jeszcze silniejsza selekcja klonu	Effective clone number i spatio dominance powinny przewidywać kruchość ponad blood counts lub średnią ekspresję.
ECM memory spread	Injury → matrix stiffness/crosslinking → mechanotransduction w sąsiadach → wspólny fibrotic state → dalsza zmiana ECM	Skupienie/izolacja tego samego burdenu powinny dać inny propagation radius i funkcję.
Immune memory synchronization	Powtarzany bodziec → trained myeloid/HSC state → podobna odpowiedź wielu tkanek → chronic damage → wzmocnienie pamięci	Termination rewrite powinien zmienić drugi challenge po washout, nie tylko cytokiny w spoczynku.
Mitochondria-danger field	Local mitophagy failure → mtDNA/DAMP → paracrine innate sensing → wspólne hamowanie funkcji/repair → więcej mitochondrial stress	Benefit containment powinien zależeć od zasięgu sygnału, nie tylko ilości mtDNA.
Neuroendocrine coupling	Sleep/autonomic/endocrine dysregulation → jeden wspólny sygnał do wielu narządów → utrata phase offsets → feedback z chorych narządów	Zmniejszenie synchronii patologicznej może poprawić reserve bez normalizacji każdego lokalnego pathwayu.

9.3. Alternatywne modele konkurencyjne

- **H_Damage:** średni burden molecular/cellular damage jest wystarczającym stanem; covariance nie ma niezależnej roli.
- **H_Composition:** wszystko wyjaśnia zmiana udziału typów komórek i klonów; spatio covariance jest artefaktem mieszania.
- **H_Morphostasis:** główną przyczyną jest utrata lub brak utrwalenia celu anatomicznego; covariance jest jednym z odczytów utraty goal-directedness.
- **H_Pathway:** dominujący tissue-specific pathway wyjaśnia zarówno covariance, jak i funkcję.
- **H_Selection:** somatic selection jest głównym procesem, a relacje przestrzenne tylko jego mapą.
- **HΣ:** przy matched burden i composition struktura zależności błędów ma własny efekt przyczynowy.

Proces v2.0 jest interesujący tylko wtedy, gdy HΣ przewyższa te prostsze modele w prerejestrowanym, zewnętrznym teście.

10. Cancer and evolutionary safety architecture

10.1. Dlaczego rak jest centralny

KNOWN — człowiek. Normalne tkanki starszych ludzi są mozaiką klonów z mutacjami somatycznymi; ich selekcja zależy od genu, tkanki, niszy i ekspozycji [R48–R51]. W ludzkiej hematopoezie po 70. roku życia niewielka liczba klonów może odpowiadać za znaczną część produkcji krwi [R48]. Nie każdy klon ma znany driver, a te dane nie dowodzą, że screening lub interwencja poprawiają outcomes.

SUPPORTED INFERENCE. Każda terapia zwiększająca zasoby, proliferację, matrix access lub immune tolerance zmienia krajobraz fitness. Benefit dla tkanki i benefit dla premalignant clone mogą być tym samym sygnałem. Z tego powodu bezpieczne „odmłodzenie” nie jest jednowymiarowym resetem; jest problemem ewolucyjnego sterowania konkurencją.

10.2. Threat model

Atak biologiczny	Jak proces mógłby go niechcący wzmocnić	Obrona konstrukcyjna	Wynik zatrzymujący
Pre-existing driver clone	Growth-supporting niche lub usunięcie konkurentów	Barcoding, driver-spike-in tests, local/finite signal	Wzrost VAF, clone area lub dysplasia ponad limit
Immune-evasive clone	Rolling immunomodulation tworzy schronienie	Zachowana nietargetowana surveillance, brak chronic suppression	Spadek antigen-specific killing / wzrost occult tumors
Engineered reference cell	Escape replication limit lub phenotype drift	Mitotic lock, dual kill switch, lineage lock, retrieval	Przeżycie/ekspansja poza oknem lub utrata lineage markerów
Field cancerization	Naprawa ECM/perfuzji zwiększa dostęp do zasobów	Najpierw spatial mutation map, wyłączenie wysokiego ryzyka	Wzrost proliferacji w mutated field
Selection by clearance	Usunięcie „loserów” daje przewagę agresorowi	Diversity floor, relative fitness test, stop at clonal skew	Effective clone number spada poniżej progu
Diagnostic perturbation	Probe mobilizuje dormant clone	Minimalna amplitude, non-growth probes, monitoring	Nieproporcjonalny clonal response

10.3. Evolutionary safety principles

1. **Nie dostarczaj globalnego public good.** Lokalny, matrix-bound i krótkotrwały sygnał jest mniej użyteczny dla odległego klonu.
2. **Nie maksymalizuj jednego winner phenotype.** Zachowaj floor różnorodności i testuj drugi stres.
3. **Nie wyłączaj selekcji przeciwnowotworowej, aby poprawić regenerację.** Zmień kontekst i containment, nie podstawowe tumor suppressors.

4. **Utrzymuj opóźnione koszty w funkcji celu.** Cancer po 12 miesiącach waży więcej niż clock improvement po 2 tygodniach.
5. **Projektuj przeciw ewolucji, nie tylko przeciw toksyczności.** Każdy benefit może być selektywnie przejęty; testy muszą obejmować rzadkich „oszustów”.

11. The biomarker and observability problem

11.1. Dlaczego obecne biomarkery nie wystarczą

Clock, omics score lub cytokina zwykle mierzą margines rozkładu, nie relacje. Mogą się poprawić, gdy:

- usunięto określony typ komórki i zmienił się skład;
- wzrosła synchronia ekspresji, która daje młodszy średni profil, lecz zmniejsza niezależność;
- pathway jest farmakologicznie wymuszany, a po washout wróci do stanu wyjściowego;
- przeniesiono błąd do innego narządu;
- wybrano szybciej rosnący, premalignant clone o „młodszym” transkryptomie.

11.2. Proponowany minimalny zestaw obserwowalności

Warstwa	Miara badawcza	Co musi pokazać	Czego nie może udowodnić sama
Error covariance	Conditional covariance / latent common-mode fraction	Zależność błędów ponad composition i mean burden	Przyczynowości bez manipulacji
Spatial containment	Propagation radius po mikroperturbacji	Jak daleko od źródła zmienia się stan i funkcja	Organismal benefit
Modularity	Segregation, boundary fidelity, within/between-module coupling	Czy moduły odzyskały niezależność	„Młodości” tkanki
Reference influence	Influence kernel wokół rzadkich reference nodes	Non-cell-autonomous correction z gradientem przestrzennym	Bezpieczeństwa długoterminowego
Dynamics	Recovery half-time, overshoot, hysteresis, second-challenge response	Reserve i termination competence	Lifespan extension
Clonal ecology	VAF, lineage barcodes, effective clone number, spatial dominance	Selection pressure i takeover	Czy klon jest klinicznie groźny bez pathology
Hard function	Force, barrier, perfusion, cognition, mobility, organ reserve	Znaczenie biologiczne	Mortality, jeśli obserwacja krótka
Harm	Tumor, dysplasia, infection competence, wound repair, frailty	Net safety	Rzadkich późnych szkód przy małej próbie

11.3. Metryka ECI — Error-Covariance Index

SPECULATIVE TOOL. ECI nie jest jednym numerem „biological age”. To prerejestrowany wektor:

- **C:** udział wariacji stanów patologicznych wyjaśniany przez wspólne czynniki po adjustment;
- **P:** promień i siła propagacji po lokalnym challenge;
- **M:** strata modularności / boundary fidelity;
- **R:** liczba i niezależność alternatywnych ścieżek recovery;
- **H:** hysteresis i czas powrotu;
- **Q:** jakość clonal diversity i reference-node influence.

Nie wolno sumować tych składowych w wynik do decyzji klinicznej przed external validation. Każda ma osobny falsifier i mechanistyczny sens. Sukces interwencji wymaga zmiany co najmniej dwóch ortogonalnych składowych oraz hard function.

11.4. Problem identyfikowalności

Spatial covariance może powstać przez:

- prawdziwą komunikację między komórkami;
- wspólne unmeasured exposure;
- wspólne pochodzenie klonalne;
- artefakt batch, section, perfusion lub cell-type composition;
- selektywne przeżycie, nie propagację.

Dlatego wymagane są lineage tracing, randomizacja wzoru, time-ordering, negative spatial controls i manipulacja utrzymująca mean burden stały. Bez tych elementów atlas nie testuje $H\Sigma$.

12. The decisive falsification experiment

COV-AGE: matched-burden manipulation of fault geometry in aged mammals

12.1. Pytanie rozstrzygające

Czy przy identycznej liczbie, intensywności i czasie trwania lokalnych defektów ich przestrzenna oraz czasowa covariance przyczynowo zmienia trwałą funkcję, recovery i pathology starej tkanki?

To jest eksperyment przeciw teorii, nie próba „potwierdzenia Project 150”. Nie używa zegara jako primary endpoint i nie wymaga żadnego produktu longevity.

12.2. Competing hypotheses

- **H Σ (Project 150):** przy stałym mean burden wzory maksymalizujące wspólne mody i obejmujące wiele niezależnych mikroregionów spowodują większy spadek funkcji, większy propagation radius i gorsze recovery niż defekty ograniczone do modułów lub rozłożone asynchronicznie.
- **H_Damage:** wynik zależy od liczby i nasilenia uszkodzonych komórek; po matched burden wzór ma małe lub zerowe znaczenie.
- **H_Composition:** efekt wynika wyłącznie z typów i liczebności komórek; po adjustment spatial result znika.
- **H_Morphostasis:** liczy się zaburzenie konkretnego wzorca anatomicznego; covariance bez zmiany kluczowej struktury nie ma niezależnego efektu.
- **H_Pathway:** jeden z użytych actuatorów wyjaśnia wynik; pattern effect nie replikuje się dla ortogonalnego mechanizmu.

12.3. Model i platforma

- **Gatunek:** naturalnie stare myszy, podstawowa kohorta 22-miesięczne C57BL/6J z przestrzennie adresowalnym, indukowalnym systemem w dwóch dostępnych tkankach: epidermis/dermis i skeletal muscle. Potwierdzenie kluczowego efektu w 20–22-miesięcznych genetically heterogeneous UM-HET3 przy użyciu niegenetycznego spatial actuator delivery.
- **Płeć:** równoliczne samce i samice; interaction z płcią prerejestrowana. Analiza pooled jest zabroniona, jeśli kierunki efektu się różnią.
- **Miejsca:** cztery niezależne laboratoria; randomizacja blokowa według miejsca, płci, wieku, baseline function i miotu/kolonii.
- **Zaślepienie:** generowanie wzoru przez osobny zespół; badacze funkcji, pathology, imaging i statystyki pozostają zaślepieni do lock danych.

12.4. Dwa ortogonalne typy defektu

1. **Cell-state fault:** lokalna, odwracalna indukcja stabilnego p21-mediated arrest / senescence-like state bez DNA break i bez secreted oncogene. System ma reporter, ablation switch i policzalny dwell time.
2. **Niche fault:** lokalna, odwracalna zmiana sztywności/organizacji ECM o dopasowanej amplitudzie, bez indukcji p21 jako warunku wstępnego.

Użycie dwóch mechanizmów jest konieczne. Jeśli „pattern effect” wystąpi tylko dla jednego, obala to roszczenie o ogólną architekturę i degradowe wynik do tissue/pathway-specific.

12.5. Ramiona — identyczny burden, inna geometria

Ramię	Wzór przestrzenny	Wzór czasowy	Cel teoretyczny
A	Sham-addressed	Sham	Kontrola procedury i obrazowania
B	Jeden/ kilka zwartych, łatwych do izolacji regionów	Synchroniczny	Ten sam burden, maksymalna lokalna koncentracja, zachowane odległe reference regions
C	Losowo rozproszone mikroregiony	Synchroniczny	Ten sam burden, wiele sąsiedztw objętych, brak zorganizowanej topologii
D	Regularnie przeplatany wzór obejmujący każdy moduł	Synchroniczny	Maksymalizacja common-mode coverage
E	Ten sam regularnie przeplatany wzór	Cztery przesunięte fazy	Test temporal independence przy tej samej cumulative exposure
F	Young calibration, bez manipulacji	—	Nie jest celem terapeutycznym ani primary comparator

Każde ramię jest wykonywane osobno dla obu fault classes. Liczba komórek/objętość ECM, area under target engagement, dwell time, treated tissue fraction, energia dostawy i procedury są dopasowane. Jeżeli matching nie zostanie osiągnięty w zdefiniowanym zakresie, eksperyment nie interpretuje skuteczności.

12.6. Primary endpoints

Twarda funkcja lokalna i zintegrowana po 12 tygodniach oraz po washout:

- skeletal muscle: in situ specific force, fatigue resistance i recovery, nie tylko grip;
- skin: barrier recovery po standaryzowanym, minimalnym challenge oraz tensile integrity i wound closure z pathology;

- whole animal: gait, spontaneous activity, cardiorespiratory reserve i recovery po standaryzowanym submaksymalnym challenge;
- prerejestrowany global rank composite, w którym death i niemożność testu z powodu choroby są najgorszym wynikiem, nie missing data.

Causal mechanism co-primary: common-mode fraction, propagation radius i modularity muszą różnić się między wzorami mimo matched mean burden.

12.7. Secondary and safety endpoints

- spatial transcriptomics/proteomics, mechanics, perfusion i lineage tracing;
- inflammatory resolution, mitochondrial flux i cell identity jako mechanizmy, nie dowód sukcesu;
- clonal expansion, dysplasia i proliferative hotspots;
- host defense po standardowym, zatwierdzonym nonlethal immunological challenge; brak celowego ciężkiego zakażenia, jeśli nie jest konieczne;
- morbidity, frailty, falls-like events, hospitalization-equivalent humane endpoints;
- natural-death follow-up do 18 miesięcy lub śmierci wszystkich zwierząt;
- pełna blinded necropsy z adjudication przyczyny zgonu, tumor spectrum, occult neoplasia, fibrosis, vascular pathology i infection.

12.8. Sample size and statistics

Minimalny rozmiar jest ustalany przed badaniem przez symulację wielopoziomową dla interaction **pattern × fault class**, z 90% mocą do wykrycia 0,25 SD w prerejestrowanym global rank i z korektą na site, sex oraz attrition. Plan orientacyjny to 40–50 zwierząt na płęć na ramię w głównej kohorcie; finalna liczba wynika wyłącznie z opublikowanego simulation code i danych variance z niezależnego pilota bez dostępu do porównań skuteczności.

Analiza intention-to-treat. Spatial pseudoreplication jest blokowana: jednostką niezależną pozostaje zwierzę, nie liczba komórek lub pikseli. Modele, preprocessing i exclusions są zamrożone przed unblinding. Replikacja między miejscami jest wymagana; leave-one-site-out validation testuje przenośność.

12.9. Preregistered falsification criterion

H₂ zostaje **odrzucona jako ogólna teoria interwencji**, jeżeli spełniony jest dowolny warunek:

1. Udało się zmienić common-mode fraction o co najmniej prerejestrowany techniczny próg (np. 30% względem B), przy matched burden, lecz różnica D/E vs B/C w global hard-function rank ma 95% CI wykluczający benefit $\geq 0,25$ SD.
2. Pattern effect nie replikuje się w drugim fault class albo ma przeciwny kierunek bez uprzednio określonego mechanizmu.

3. Spatial covariance traci związek z funkcją po kontroli composition, perfusion i clonality, a wynik jest lepiej przewidziany przez mean burden.
4. Zmiana covariance nie poprzedza funkcji lub mediation jest zgodna wyłącznie z pathway target engagement.
5. Ramię asynchroniczne/interleaved nie jest bezpieczniejsze od synchronous matched exposure albo zwiększa cancer, infection, frailty lub impaired healing.
6. Efekt nie replikuje się w obu płciach lub co najmniej trzech z czterech miejsc, a model nie przewidział heterogeniczności.

12.10. Wynik naprawdę interesujący

Teoria przeżywa dopiero, jeśli:

- mean burden i target engagement są faktycznie dopasowane;
- wzór zmienia propagation/covariance przed funkcją;
- ten sam kierunek pojawia się dla cell-state i niche fault;
- twarda funkcja oraz recovery po washout różnią się zgodnie z przewidywaniem;
- random mosaic nie wystarcza — organized relationship ma znaczenie;
- nie ma compensating increase w tumor, infection lub frailty;
- wynik replikuje się między płciami, miejscami i modelem genetycznym.

To nadal nie dowodzi wydłużenia ludzkiego życia. Dowodziłoby tylko, że geometria zależności błędów jest przyczynową zmienną tkanek starego ssaka.

13. The 2045 test

Co badacze z 2045 mogą uznać za oczywiste błędy gerosciece 2026

1. **Mierzyliśmy średnią, tracąc relacje.** Bulk i nawet single-cell bez przestrzeni nie odróżniały zdrowej structured heterogeneity od stochastic disorder.
2. **Uznawaliśmy hallmarks za części listy, nie za pozycje w grafie przyczynowym.** Ten sam proces był raz ochroną, raz mnożnikiem, raz skutkiem.
3. **Traktowaliśmy „młody profil” jako uniwersalny setpoint.** Pomijaliśmy dorosłą tożsamość narządu, płeć, historię obciążeń i bezpieczny zakres funkcji.
4. **Nie umieliśmy mierzyć error covariance.** Nie widzieliśmy, że reserve znika, gdy niezależne kanały otrzymują wspólną przyczynę awarii.
5. **Używaliśmy pasywnych biomarkerów do problemu sterowania.** Bez mikroperturbacji nie znaleźliśmy directionality, delay, hysteresis ani reachable states.
6. **Interweniowaliśmy synchronicznie.** Systemowa ekspozycja synchronizowała proliferację, metabolic stress i immune vulnerability, tworząc common-mode risk.
7. **Myliliśmy więcej heterogeniczności z większą reserve.** Wiek zwiększa stochastic variance, podczas gdy użyteczna modularność i segregacja mogą maleć.
8. **Traktowaliśmy raka jako późny side effect.** W rzeczywistości cancer defense wyznaczał granicę każdego resetu i był częścią funkcji celu od pierwszego dnia.
9. **Nie księgowaliśmy ewolucyjnej reakcji tkanki.** Terapia zmieniała fitness landscape; wygrywały komórki najlepiej wykorzystujące benefit, niekoniecznie najlepsze dla organizmu.
10. **Zastępowaliśmy naprawę stałym pathway forcing.** Krótki target engagement interpretowaliśmy jak zmianę attractora mimo braku benefit po washout.
11. **Ignorowaliśmy przestrzenne reference nodes.** Próbowaliśmy edytować miliardy komórek, gdy kilka właściwie położonych mikroregionów mogło sterować sąsiadami — albo odwrotnie, zakładaliśmy organizer bez testu influence kernel.
12. **Nie rozróżnialiśmy containment od suppression.** Tłumiliśmy zapalenie i danger sensing, zamiast ograniczyć źródło i zasięg sygnału.
13. **Testowaliśmy za młode, jednopłciowe, jednoszczepowe modele z krótką obserwacją.** Widzieliśmy marker, zanim ujawniał się rak, infekcja lub functional debt.
14. **Uważaliśmy mózg, odporność, naczynia i ECM za osobne silosy.** Nie modelowaliśmy ich wspólnych modów i opóźnień.

Czy perspektywa 2045 prowadzi do silniejszej hipotezy?

Najsilniejsza korekta brzmi: **nie „utrata informacji”, lecz „utrata niezależnej informacji referencyjnej”**. Sama informacja może nadal istnieć w komórkach lub pamięci morfostatycznej. Problem pojawia się, gdy wiele kanałów odniesienia jest skażonych tą samą przyczyną, więc system nie ma niezależnego komparatora, który wykryje wspólny dryf.

To prowadzi do ostrzejszej wersji HΣ:

NEW PROJECT 150 HYPOTHESIS HΣ-R. *Aged tissue fails when the effective number of independent reference channels falls below the level required to detect and contain common-mode drift; restoring reference-channel independence should improve function even without reconstructing a complete youthful state.*

Ta wersja jest mocniejsza, ponieważ:

- nie wymaga jednego zakodowanego target morphology;
- przewiduje benefit z małych reference regions;
- ma formalny przeciwnik: matched burden with manipulated independence;
- jest zgodna z cancer constraint — reference nodes mogą także wykrywać cheaterów;
- może zostać łatwo obalona, jeśli liczba niezależnych kanałów nie ma efektu ponad mean burden.

14. Full adversarial red-team

14.1. Geroscientist

Atak. To zmiana słownika dla systems gerontology, resilience, loss of complexity, spatial aging i hallmarks interactions. Nie istnieje dowód, że covariance jest upstream.

Najlepszy kontrargument danych. Network segregation, spatial proximity effects i morphostasis pokazują realne relacje, ale nie dowodzą HΣ [R8–R18].

Rozstrzygnięcie. Atak trafny dla roszczenia A. Oryginalność obniżona do B. Hipoteza przeżywa wyłącznie dzięki matched-burden causal experiment; bez niego należy ją uznać za nowy język.

14.2. Oncologist

Atak. Każdy reference node, niche repair i cell competition jest gotową maszyną selekcyjną dla driver clone. Local signaling nie gwarantuje bezpieczeństwa; field cancerization jest przestrzenna.

Rozstrzygnięcie. Najpoważniejsze zagrożenie. Synthetic organizers nie mogą być wymaganym komponentem v2.0. Przeżywa actuator-agnostic fault-containment controller, ale organizer branch zostaje wstrzymany do adversarial clone tests, replication lock i lifelong pathology. Benefit przy wzroście guzów = porażka.

14.3. Evolutionary biologist

Atak. Starzenie nie jest pojedynczą awarią controller'a, lecz wynikiem malejącej siły selekcji, antagonistic pleiotropy i trade-offs. Nie ma powodu, by dorosły organizm zachowywał naprawialny „kod”.

Rozstrzygnięcie. HΣ nie zastępuje teorii ewolucyjnej; proponuje proximate failure architecture. Jeśli independent reference channels nie są utrzymywane po reprodukcji, to właśnie ich erozja może być przewidywanym mechanizmem. Nie wolno jednak twierdzić, że jeden reset usuwa mutacje i wszystkie trade-offs.

14.4. Immunologist

Atak. Odpowiedź immunologiczna musi czasem być globalna i synchroniczna. Decorrelating/containing może utrudnić kontrolę wirusa, szczepienie, immunosurveillance i coordinated wound response.

Rozstrzygnięcie. Proces potrzebuje dual-mode: lokalne containment w stanie jałowym, globalna koordynacja w potwierdzonej infekcji. Host defense i response to vaccination/challenge są co-primary safety. Jeśli controller nie odróżni trybów, hipoteza interwencji odpada.

14.5. Cardiologist

Atak. Patchy remodeling naczyń/ECM może destabilizować plaque, zmienić shear, wywołać krwawienie, edema lub arrhythmia. Poprawa endothelial marker nie oznacza mniej MI/stroke.

Rozstrzygnięcie. Vascular actuator nie wchodzi do pierwszego testu human. W zwierzętach obowiązują plaque pathology, thrombosis, perfusion heterogeneity i cardiac events. Dla człowieka validated disease care dominuje; v2.0 nie jest wskazaniem klinicznym.

14.6. Neurologist

Atak. Mniejsza segregacja mózgu może być kompensacją; sztuczne zwiększanie modularności może pogorszyć integrację. Dorosłe neurony są trudne do zastąpienia, a local organizers mogą zaburzyć seizure threshold.

Rozstrzygnięcie. Brain network data są inspiracją, nie actuator target. Modularity nie może być maksymalizowana; celem jest funkcjonalny zakres i controllability. Cognition, seizures, sensory/motor function i pathology są wymagane. Pierwsza generacja procesu wyklucza inwazyjny CNS reset.

14.7. Systems biologist

Atak. Σ_e jest ogromna, niestacjonarna i zależna od skali. Każdy preprocessing tworzy inny latent mode; common-mode fraction może być arbitralna. Local linearization nie identyfikuje nonlinear attractors.

Rozstrzygnięcie. Trafne. Nie ma jednego uniwersalnego ECI. Metryki muszą być prerejestrowane, mechanistyczne, odporne na scale/window oraz walidowane przez interwencję. Jeżeli kilka rozsądnych definicji daje przeciwne wnioski, stan nie jest obserwowalny i controller nie działa.

14.8. Statistician

Atak. Spatial omics tworzy miliony pseudoobserwacji z kilku zwierząt; mediation w wysokich wymiarach jest podatna na overfit; global rank może ukrywać sprzeczne domeny; survivor bias zniekształca stare kohorty.

Rozstrzygnięcie. Jednostką pozostaje zwierzę. Modele są locked, site-stratified, leave-one-site-out i mają negative spatial controls. Death jest najgorszym wynikiem, nie missing. Każdy istotny benefit musi być widoczny w co najmniej jednym samodzielnym hard functional endpoint i bez szkody w pozostałych.

14.9. Clinical-trial designer

Atak. Nie istnieje produkt, companion diagnostic, validated surrogate ani realistyczny human delivery. Wieloletni cancer latency uniemożliwia mały trial. Healthy older adults mają niski akceptowalny risk.

Rozstrzygnięcie. Pełna racja. Human readiness = 1/10. Najbliższe zastosowanie to narzędzie pomiarowe w regulowanych badaniach istniejących, niskiego ryzyka interwencji oraz ex vivo tissue systems. Żadna pierwsza faza human nie może używać engineered organizers ani globalnego remodelingu.

14.10. Final kill attempt

Najbardziej oszczędne wyjaśnienie brzmi: *starsze tkanki mają więcej uszkodzeń; uszkodzenia tworzą hotspots i wspólne odpowiedzi; spatial covariance jest skutkiem; lokalne terapie pomagają dlatego, że zmniejszają dawkę.* Jeśli COV-AGE nie rozdzieli tych czterech elementów przez matched burden, random mosaic, organized pattern, dwa fault classes i time precedence, Project 150 v2.0 jest tylko atrakcyjną metaforą.

Po red-teamie odrzucono trzy zbyt mocne wersje:

- że morphostasis jest nowym odkryciem Project 150;
- że synthetic organizer cells są konieczną lub bezpieczną terapią;
- że każda decorrelation jest korzystna.

Przeżywa wyłącznie warunkowa wersja: **w określonym zakresie funkcjonalnym spadek niezależnych kanałów referencyjnych i wzrost common-mode propagation może być przyczynową, manipulowalną zmienną starzenia tkanki.**

15. Final verdict

BREAKTHROUGH CANDIDATE

Klasa: B — novel synthesis/control architecture.

Nie jest: odkrytą przyczyną starzenia, terapią, stackiem, instrukcją dla człowieka ani dowodem lifespan extension.

Jest: wysokiego ryzyka, falsyfikowalną hipotezą o tym, że kluczową zmienną może być struktura zależności błędów i liczba niezależnych kanałów referencyjnych.

Dlaczego nie „promising but incremental”

Jeżeli matched-burden experiment wykaże silny, replikowalny pattern effect dla dwóch ortogonalnych fault classes, zmieni się jednostka projektowania interwencji: z pathway/dose na geometry/covariance/containment. To byłaby zasada o szerokim leverage.

Dlaczego jeszcze nie „genuinely novel principle A”

Morphostasis, tissue error correction, positional information, spatial aging, network resilience, cell competition, organizers i mosaic interventions mają wyraźny prior art. Project 150 wnosi przede wszystkim formalne połączenie **common-mode failure + independent reference channels + matched-burden spatial falsification**. To nowa architektura syntezy, nie dziewicze terytorium.

Najbliższa decyzja badawcza

Nie budować terapii. Najpierw wykonać tańszy ex vivo/organotypic feasibility package dla COV-AGE:

1. sprawdzić, czy można niezależnie zmieniać spatial covariance przy stałym mean burden;
2. ustalić, czy dwie definicje covariance dają ten sam kierunek;
3. potwierdzić time precedence i propagation radius;
4. wykazać pattern effect dla cell-state i niche fault;
5. przerwać program, jeśli wynik zależy wyłącznie od jednego pathwayu lub jednej metryki.

Jedno zdanie końcowe

Najlepszą szansą Project 150 na przewyższenie v1.0 nie jest kolejny sposób „odmłodzenia” komórek, lecz sprawdzenie, czy starzejący się organizm traci coś bardziej podstawowego: **zdolność posiadania wystarczająco wielu niezależnych punktów odniesienia, aby wspólny błąd nadal wyglądał jak błąd i mógł zostać lokalnie zatrzymany**.

References

Primary empirical and methodological sources

- [R1] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
- [R2] Rolland Y, et al. Challenges in developing Geroscience trials. *Nature Communications*. 2023;14:5038. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39786-7>
- [R3] Pyrkov TV, Avchaciov K, Tarkhov AE, Menshikov LI, Gudkov AV, Fedichev PO. Longitudinal analysis of blood markers reveals progressive loss of resilience and predicts human lifespan limit. *Nature Communications*. 2021;12:2765. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23014-1>
- [R4] Sun ED, Michaels TCT, Mahadevan L. Optimal control of aging in complex networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(34):20404–20410. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006375117>
- [R5] Brown BC, Tokolyi A, Morris JA, Lappalainen T, Knowles DA. Large-scale causal discovery using interventional data sheds light on gene network structure in k562 cells. *Nature Communications*. 2025;16:9628. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64353-7>
- [R6] Dong M, et al. Causal identification of single-cell experimental perturbation effects with CINEMA-OT. *Nature Methods*. 2023;20(11):1769–1779. <https://doi.org/10.1038/s41592-023-02040-5>
- [R7] Chevalley M, Roohani YH, Mehrjou A, Leskovec J, Schwab P. A large-scale benchmark for network inference from single-cell perturbation data. *Communications Biology*. 2025;8:412. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07764-y>
- [R8] Chan MY, et al. Long-term prognosis and educational determinants of brain network decline in older adult individuals. *Nature Aging*. 2021;1(11):1053–1067. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00125-4>
- [R9] Chan MY, Park DC, Savalia NK, Petersen SE, Wig GS. Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(46):E4997–E5006. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415122111>
- [R10] Stanford W, Mucha PJ, Dayan E. Age-related differences in network controllability are mitigated by redundancy in large-scale brain networks. *Communications Biology*. 2024;7:701. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06392-2>
- [R11] Sun S, et al. Spatial transcriptomic clocks reveal cell proximity effects in brain ageing. *Nature*. 2025;638:160–171. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08334-8>
- [R12] Ma S, et al. Spatial transcriptomic landscape unveils immunoglobulin-associated senescence as a hallmark of aging. *Cell*. 2024;187(24):7025–7044.e34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.019>
- [R13] Vicente-Alvarez V, et al. Multi-tissue spatial transcriptomics reveals biological age hotspots in mouse and human aging. *bioRxiv*. 2025. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2025.11.23.689860>
- [R14] Gupta P, et al. Single-cell spatial atlas of the aging human breast. *Nature Aging*. 2026;6:916–931. <https://doi.org/10.1038/s43587-026-01104-3>
- [R15] Pio-Lopez L, Hartl B, Levin M. Aging as a loss of goal-directedness: An evolutionary simulation and analysis unifying regeneration with anatomical rejuvenation. *Advanced Science*. 2025;12(46):e09872. <https://doi.org/10.1002/advs.202509872>
- [R16] Pio-Lopez L, Levin M. Aging as a loss of morphostatic information: A developmental bioelectricity perspective. *Ageing Research Reviews*. 2024;97:102310. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102310>
- [R17] Fields C, Levin M. Multiscale memory and bioelectric error correction in the cytoplasm–cytoskeleton–membrane system. *WIREs Systems Biology and Medicine*. 2018;10(2):e1410. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1410>

- [R18] Levin M. Morphogenetic fields in embryogenesis, regeneration, and cancer: Non-local control of complex patterning. *BioSystems*. 2012;109(3):243–261. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2012.04.005>
- [R19] Yamada T, et al. Synthetic organizer cells guide development via spatial and biochemical instructions. *Cell*. 2025;188(3):778–795.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.11.017>
- [R20] Toda S, Blauch LR, Tang SKY, Morsut L, Lim WA. Programming self-organizing multicellular structures with synthetic cell–cell signaling. *Science*. 2018;361(6398):156–162. <https://doi.org/10.1126/science.aat0271>
- [R21] Lazure F, et al. Transcriptional reprogramming of skeletal muscle stem cells by the niche environment. *Nature Communications*. 2023;14:535. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36265-x>
- [R22] Moiseeva V, et al. Senescence atlas reveals an aged-like inflamed niche that blunts muscle regeneration. *Nature*. 2023;613:169–178. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05535-x>
- [R23] Kwak M, et al. Mosaic partial epidermal reprogramming remodels neighbors and niches to refine skin homeostasis and repair. *Nature Communications*. 2026;17:2191. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-69047-2>
- [R24] Ocampo A, et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming. *Cell*. 2016;167(7):1719–1733.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.052>
- [R25] Akieda Y, et al. Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. *Nature Communications*. 2019;10:4710. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12609-4>
- [R26] Aoki K, Higuchi T, Akieda Y, Matsubara K, Ohkawa Y, Ishitani T. Mechano-gradients drive morphogen-noise correction to ensure robust patterning. *Science Advances*. 2024;10(46):eadp2357. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adp2357>
- [R27] Matsumoto K, et al. Foxo3-mediated physiological cell competition ensures robust tissue patterning throughout vertebrate development. *Nature Communications*. 2024;15:10662. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55108-x>
- [R28] Liu N, et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature*. 2019;568:344–350. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1085-7>
- [R29] Zhu Y, Wunderlich Z, Lander AD. Epithelial cell competition is promoted by signaling from immune cells. *Nature Communications*. 2025;16:3710. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59130-5>
- [R30] Bowling S, et al. P53 and mTOR signalling determine fitness selection through cell competition during early mouse embryonic development. *Nature Communications*. 2018;9:1763. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04167-y>
- [R31] Igarashi N, et al. Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells. *Nature Communications*. 2022;13:4157. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31642-4>
- [R32] Schaible R, et al. Constant mortality and fertility over age in Hydra. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(51):15701–15706. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521002112>
- [R33] Boehm AM, et al. FoxO is a critical regulator of stem cell maintenance in immortal Hydra. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(48):19697–19702. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209714109>
- [R34] Hill EM, Petersen CP. Positional information specifies the site of organ regeneration and not tissue maintenance in planarians. *eLife*. 2018;7:e33680. <https://doi.org/10.7554/eLife.33680>
- [R35] Durant F, et al. The role of early bioelectric signals in the regeneration of planarian anterior/posterior polarity. *Biophysical Journal*. 2019;116(5):948–961. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.01.029>
- [R36] Pezzulo G, LaPalme J, Durant F, Levin M. Bistability of somatic pattern memories: Stochastic outcomes in bioelectric circuits underlying regeneration. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2021;376(1821):20190765. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0765>
- [R37] Liu X, Ye Y, Li Z, Liao L, Wei Q. Mechanical rejuvenation of senescent stem cells and aged bone via chromatin remodeling. *Nature Communications*. 2026;17:1684. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-68387-3>
- [R38] Shi SM, et al. Glycocalyx dysregulation impairs blood–brain barrier in ageing and disease. *Nature*. 2025;639:985–994. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08589-9>

- [R39] Keren A, Bertolini M, Keren Y, Ullmann Y, Paus R, Gilhar A. Human organ rejuvenation by VEGF-A: Lessons from the skin. *Science Advances*. 2022;8(25):eabm6756. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm6756>
- [R40] D'Angelo MA, Raices M, Panowski SH, Hetzer MW. Age-dependent deterioration of nuclear pore complexes causes a loss of nuclear integrity in postmitotic cells. *Cell*. 2009;136(2):284–295. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.11.037>
- [R41] Zhou Y, et al. RNA damage compartmentalization by DHX9 stress granules. *Cell*. 2024;187(7):1701–1718.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.028>
- [R42] Bennett HC, et al. Aging drives cerebrovascular network remodeling and functional changes in the mouse brain. *Nature Communications*. 2024;15:6398. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50559-8>
- [R43] Sun AR, et al. Hybrid hydrogel–extracellular matrix scaffolds identify biochemical and mechanical signatures of cardiac ageing. *Nature Materials*. 2025;24(9):1489–1501. <https://doi.org/10.1038/s41563-025-02234-6>
- [R44] Mu WC, et al. Trained immunity links hematopoietic stem cell aging to aging-associated inflammation. *Nature Aging*. 2026. <https://doi.org/10.1038/s43587-026-01175-2>
- [R45] Naik S, et al. Inflammatory memory sensitizes skin epithelial stem cells to tissue damage. *Nature*. 2017;550:475–480. <https://doi.org/10.1038/nature24271>
- [R46] Gonzales KAU, et al. Stem cells expand potency and alter tissue fitness by accumulating diverse epigenetic memories. *Science*. 2021;374(6571):eabh2444. <https://doi.org/10.1126/science.abh2444>
- [R47] Nagaraja S, et al. Epigenetic memory of colitis promotes tumour growth. *Nature*. 2026;652:774–783. <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10258-4>
- [R48] Mitchell E, et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan. *Nature*. 2022;606:343–350. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04786-y>
- [R49] Robertson NA, et al. Longitudinal dynamics of clonal hematopoiesis identifies gene-specific fitness effects. *Nature Medicine*. 2022;28:1439–1446. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01883-3>
- [R50] Lawson ARJ, et al. Somatic mutation and selection at population scale. *Nature*. 2025;647:411–420. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09584-w>
- [R51] Spencer Chapman M, et al. Clonal dynamics after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Nature*. 2024;635:926–934. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08128-y>
- [R52] Yang JH, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*. 2023;186(2):305–326.e27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.027>
- [R53] Sengstack J, et al. Systematic identification of single transcription factor perturbations that drive cellular and tissue rejuvenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2026;123(2):e2515183123. <https://doi.org/10.1073/pnas.2515183123>
- [R54] Sahu SK, et al. Targeted partial reprogramming of age-associated cell states improves markers of health in mouse models of aging. *Science Translational Medicine*. 2024;16(764):eadg1777. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg1777>

Patent prior art sampled

- [P1] WO2020069373A1. Cellular reprogramming to reverse aging and promote organ and tissue regeneration. <https://patents.google.com/patent/WO2020069373A1/en>
- [P2] WO2019178296A1. Transient cellular reprogramming for reversal of cell aging. <https://patents.google.com/patent/WO2019178296A1/en>
- [P3] WO2023064572A2. Methods for the temporal regulation of reprogramming. <https://patents.google.com/patent/WO2023064572A2/en>
- [P4] US20160186170A1. Compositions and methods for induced tissue regeneration. <https://patents.google.com/patent/US20160186170A1/en>

[P5] WO2019209892A1. Improved methods for inducing tissue regeneration and senolysis.

<https://patents.google.com/patent/WO2019209892A1/en>

[P6] US20200224165A1. Methods and compositions for rejuvenation by hematopoietic replacement.

<https://patents.google.com/patent/US20200224165A1/en>

[P7] WO2023114011A1. Reversal of senescence by structured low-frequency ultrasound.

<https://patents.google.com/patent/WO2023114011A1/en>

Source note

The literature audit prioritized primary papers, public trial/patent records and the supplied v1.0 report. Conceptual papers and the bioRxiv preprint are cited as prior art, not empirical validation. Bibliographic metadata and claim-linked scope were reverified against publisher, PubMed and DOI records on 10 August 2026. The cutoff date means later corrections, retractions or unpublished patent applications are not represented. Exact claims should be rechecked before any grant, protocol or intellectual-property filing.