The Clean Paper

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

Um modelo removeu quase todos os processos progressivos do envelhecimento. As mutações somáticas ainda encerraram a experiência mental

O modelo não diz que seres humanos podem viver 194 anos. Ele congela a mortalidade de fundo no nível dos 30 anos, exclui quase todos os outros mecanismos progressivos de envelhecimento e pergunta quando a perda celular causada por mutações em quatro tecidos modelados provocaria falha. Os seus números elevados são resultados condicionais, não idades alcançáveis nem previsões de tratamento.

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

Um modelo removeu quase todos os processos progressivos do envelhecimento. As mutações somáticas acabaram por pôr termo ao exercício mental

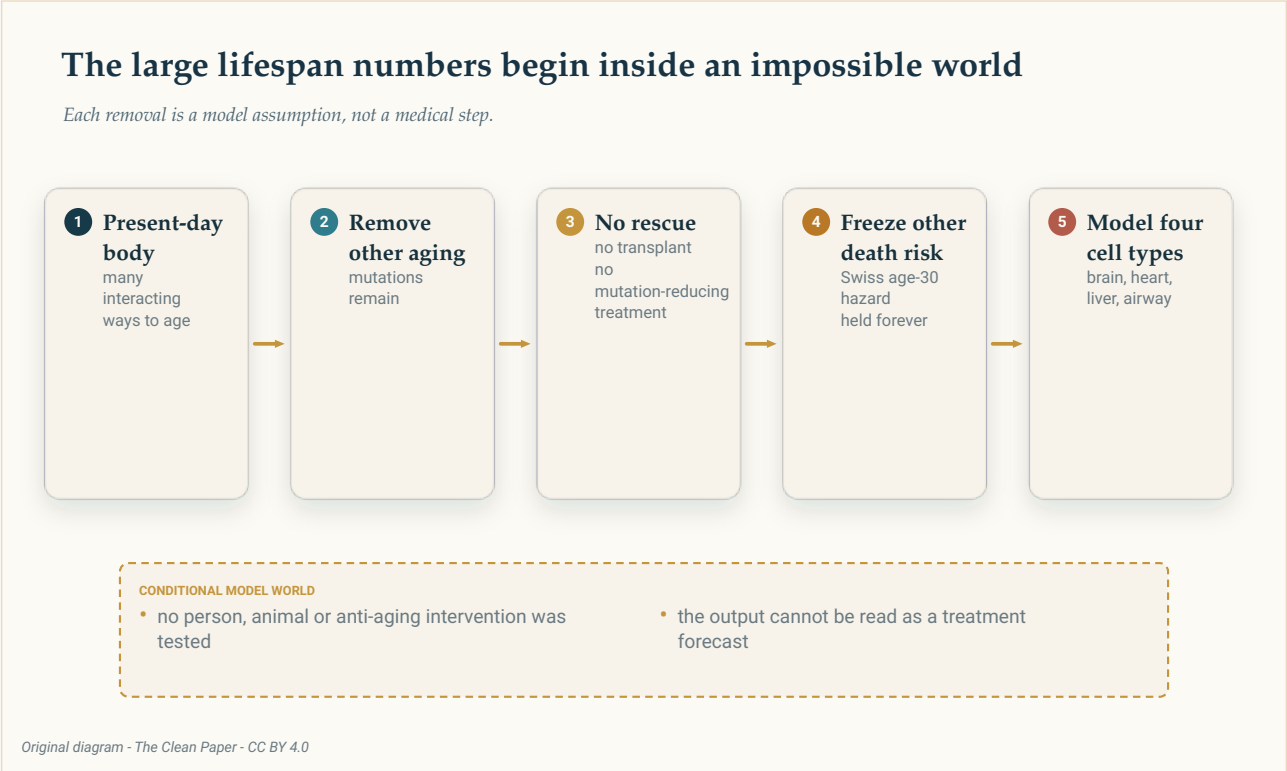
Imagine um corpo humano no qual quase todos os processos conhecidos do envelhecimento tivessem sido desativados. Os vasos sanguíneos não se deterioram progressivamente. As proteínas não perdem qualidade de forma constante. Inflamação, cancro e outras falhas relacionadas com a idade não aumentam com os anos. Nenhum órgão é transplantado e nenhum tratamento reduz a acumulação de mudanças no DNA dentro das células.

O que falharia depois?

Um novo estudo de modelação computacional combina curvas matemáticas de sobrevivência populacional com simulações da perda celular causada por mutações em quatro tecidos. O estudo oferece uma resposta condicional: a perda gradual de células após **mutações somáticas** prejudiciais poderia acabar por tornar-se um fator limitante, sobretudo no cérebro e no coração. Uma mutação somática é uma alteração do DNA adquirida por uma célula do corpo ao longo da vida. Não é herdada através do óvulo ou do espermatozoide, e a maioria destas alterações não mata a célula nem causa doença.

O resultado mais fácil de destacar é uma esperança de vida mediana modelada entre **146 e 194 anos**, consoante a forma como se admite que as falhas dos quatro tecidos dependam umas das outras. Mas isto não é uma estimativa de quanto as pessoas podem viver hoje, nem o resultado previsto de qualquer tratamento. Nenhuma pessoa, animal ou intervenção antienvelhecimento foi testada.

Esse número só existe num cenário deliberadamente impossível. Perceber o que acontece nesse cenário é precisamente o resultado.



O modelo retira quase todos os processos progressivos do envelhecimento antes de perguntar o que faria a perda celular causada por mutações. É um cenário condicional criado pelo modelo, não um plano terapêutico.

The Clean Paper CC BY 4.0

Primeiro, construir uma população que quase não envelhece

Os autores começaram com dados de mortalidade da Suíça. Congelaram o risco anual de morte no nível medido por volta dos 30 anos e depois mantiveram esse baixo risco constante para sempre. Na vida real, a mortalidade aumenta rapidamente com a idade. Nesse cenário de referência, isso não acontece.

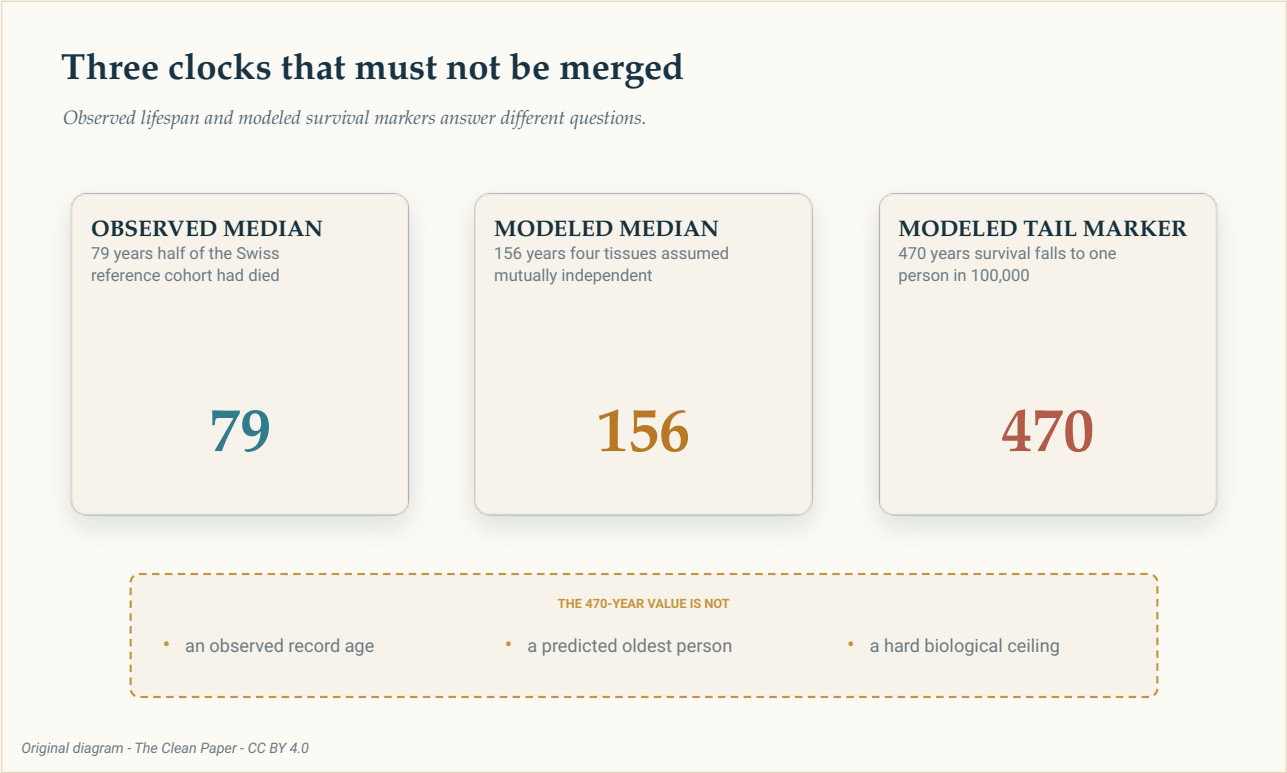
Mesmo essa população simplificada continua a perder pessoas por **mortalidade de fundo**: qualquer causa de morte alheia ao processo de mutação modelado. Mas, como esse risco nunca aumenta, os efeitos aritméticos prolongam-se por períodos extraordinários. A mediana modelada de vida restante é de **1.759 anos**. O momento em que resta viva apenas uma pessoa para cada 100.000 da população inicial chega aos **29.221 anos**.

Nenhum dos dois números é uma afirmação biológica. Eles mostram o que acontece quando um baixo risco anual da fase adulta jovem é extrapolado indefinidamente.

O artigo usa vários relógios que não devem ser misturados:

- A **mediana observada** na população suíça de referência era de 79 anos.
- O recorde observado de longevidade humana usado pelo artigo era de 122 anos.

- Uma **mediana modelada** é o momento em que metade de uma população simulada morreu.
- O **máximo** modelado do artigo não é a pessoa mais velha possível. É o momento em que a sobrevivência cai para 0,001%, isto é, uma sobrevivente para cada 100.000 que começaram.



A duração de vida observada, uma mediana modelada e um marcador modelado de sobrevivência de uma pessoa em 100.000 respondem a perguntas diferentes. O marcador de 470 anos não é uma idade recorde prevista nem um teto biológico rígido.

The Clean Paper CC BY 4.0

Porquê chamar «máximo» ao ponto em que resta uma sobrevivente em 100.000?

Uma simulação com uma curva suave de sobrevivência pode nunca chegar exatamente a zero. Por isso, os autores escolheram como extremo operacional uma fração sobrevivente muito pequena, 0,001%. Isso permite comparar de forma consistente diferentes execuções do modelo. Não significa que a biologia contenha um muro nessa idade nem identifica o indivíduo mais velho possível.

Células difíceis de substituir tornam-se rapidamente o fator limitante

O modelo seguinte acrescenta perda celular impulsionada por mutações. Uma mutação só é contada como letal quando danifica material genético essencial suficiente para tornar uma célula não fun-

cional. A probabilidade de isso acontecer é incerta e é modelada, em vez de medida para cada célula.

Os autores consideraram primeiro duas populações de **células pós-mitóticas**: células maduras que normalmente não são substituídas por divisão. Os seus exemplos foram neurónios corticais e cardiomiócitos, as células musculares que fazem o coração se contrair.

Ao acrescentar a perda de neurónios ao risco de fundo congelado, a população modelada alcançou mediana de **194 anos** e o marcador de uma pessoa em 100.000 aos **557 anos**. Com a perda de cardiomiócitos, os valores foram **208 anos** e **868 anos**. As medianas de falha exclusivamente do órgão, antes de acrescentar a mortalidade de fundo, foram de aproximadamente 198 e 212 anos.

Estes resultados não demonstram que um cérebro ou coração real contenha um relógio regressivo. Mostram apenas que, dentro deste modelo, quando quase todos os restantes problemas progressivos são removidos, a perda de células em populações com pouca capacidade habitual de reposição torna-se importante muito antes de o baixo risco de fundo constante dominar por si só.

A reposição muda a aritmética

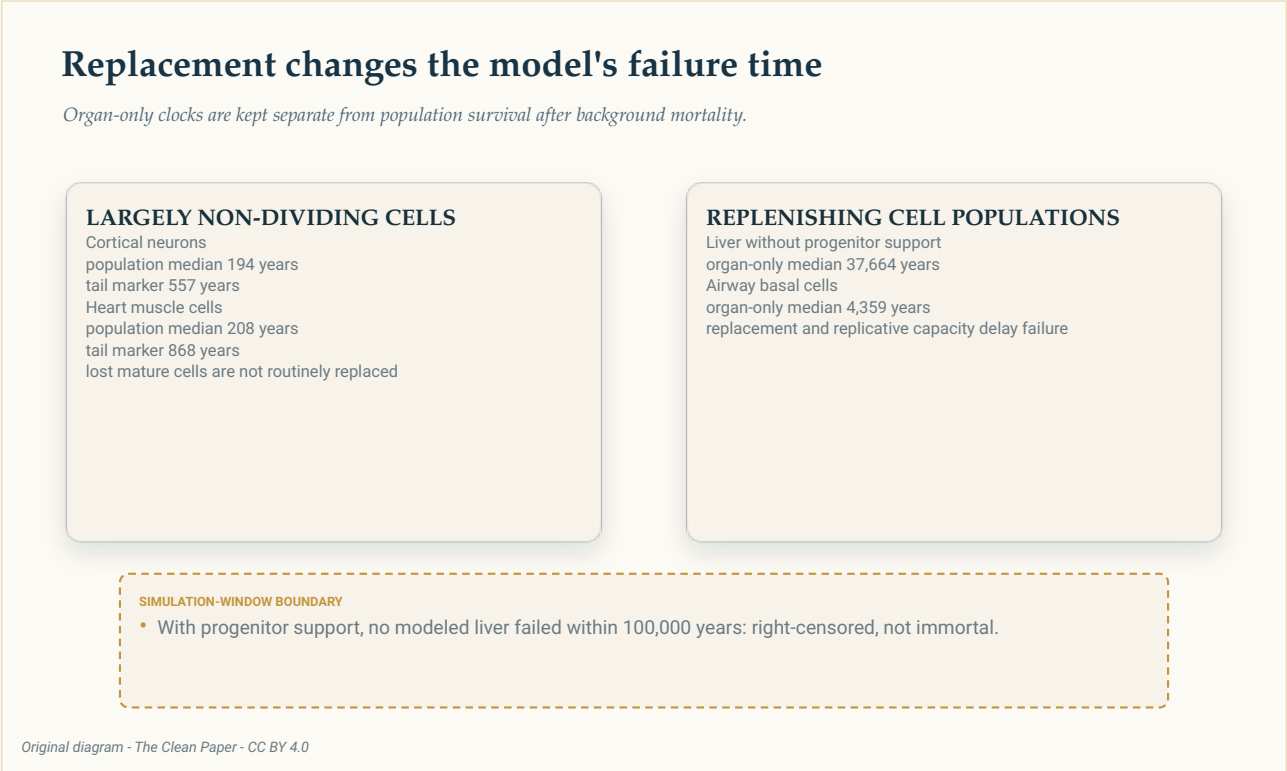
Os tecidos que se dividem comportam-se de outra forma, porque as células perdidas podem ser repostas.

Para células do fígado sem apoio de uma população progenitora, a mediana modelada de falha do órgão foi de **37.664 anos**. No entanto, depois de acrescentar o risco de fundo congelado, a mediana populacional voltou a cair para **1.755 anos**, próxima do cenário de referência sem envelhecimento. A falha hepática causada por mutações surgia tão tarde que a mortalidade de fundo acabava por dominar primeiro.

Quando o modelo deu ao fígado uma população progenitora capaz de repor células, nenhum fígado simulado atingiu o limiar de falha durante a **janela de 100.000 anos**. Isto não significa que o fígado seja imortal. É um resultado censurado à direita: a observação terminou antes de ocorrer uma falha modelada.

As células basais respiratórias, que ajudam a renovar o revestimento das vias aéreas, atingiram mediana modelada de falha do órgão de **4.359 anos** e um marcador exclusivamente do órgão de uma pessoa em 100.000 aos **7.617 anos**. Depois de acrescentar a mortalidade de fundo, a mediana foi de cerca de 1.755 anos e o marcador de cauda, **7.132 anos**.

Esses milhares de anos não são previsões sobre pulmões ou fígados. Tecidos reais passam por inflamação, fibrose, dano vascular, cancro, infeção e interações com outros órgãos que este modelo reduzido não contém.



Células que quase não se dividem e tecidos com capacidade de reposição respondem de forma diferente à perda celular modelada. Os tempos de falha exclusivamente do órgão permanecem separados da sobrevivência populacional depois que a mortalidade de fundo é acrescentada.

The Clean Paper CC BY 4.0

Quatro tecidos modelados produzem 156 anos apenas sob independência

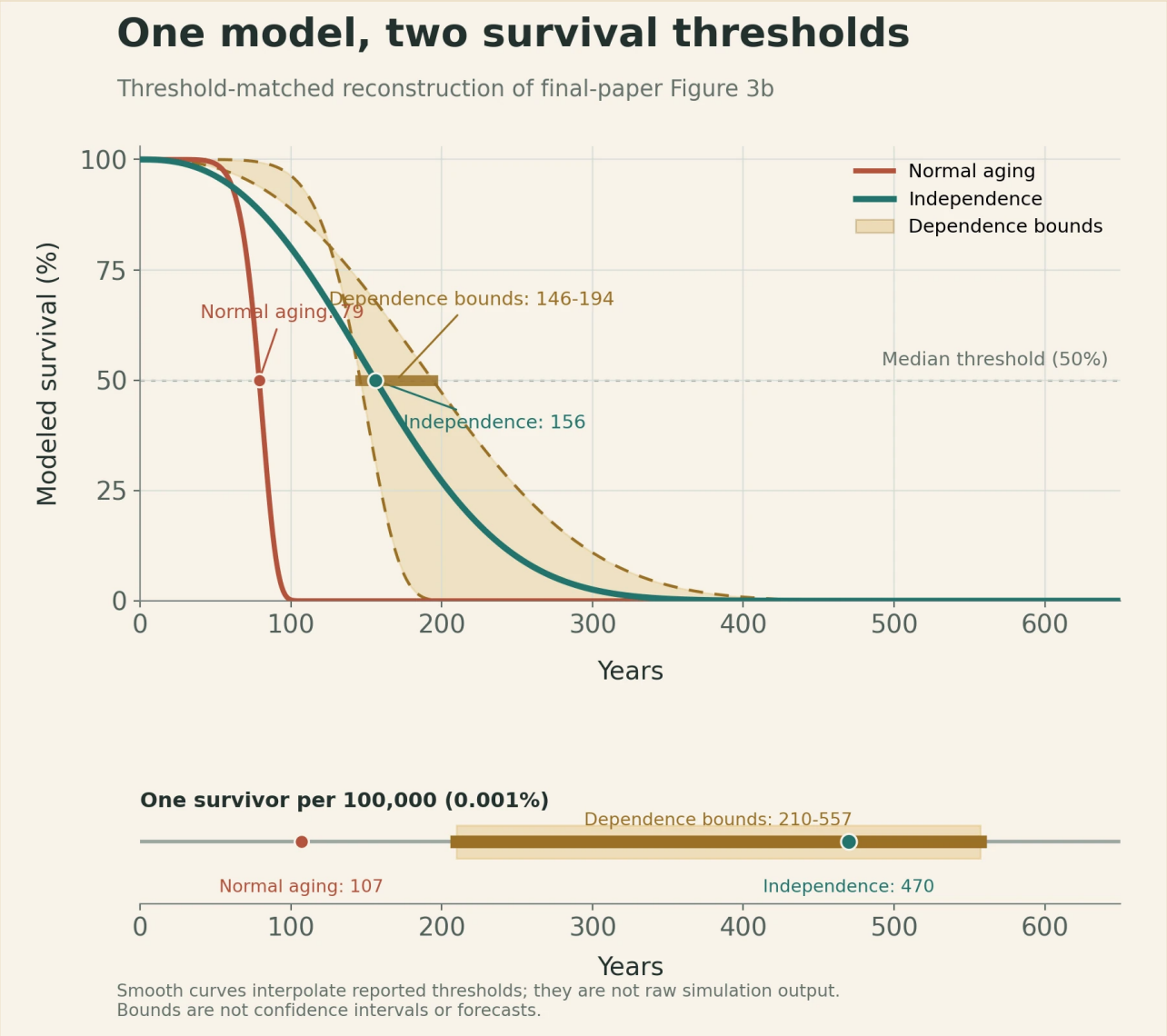
Em seguida, os autores combinaram neurónios, cardiomiócitos, hepatócitos e células basais respiratórias. O corpo foi representado como um **sistema de fiabilidade**: se qualquer componente necessário falhasse, o organismo modelado falharia. O risco de fundo congelado aos 30 anos continuava presente.

Para combinar os quatro modelos de tecido, os autores trataram o corpo como um sistema em série: o organismo modelado só sobrevivia enquanto todos os componentes necessários continuassem a funcionar. Sob **independência mútua**, saber quando um tecido falhava não alterava a probabilidade de falha de outro, portanto as quatro probabilidades de sobrevivência podiam ser multiplicadas. Com essa premissa, a mediana de vida modelada foi de **156 anos**. O marcador de uma pessoa em 100.000 ficou em **470 anos**.

A independência é matematicamente conveniente, mas órgãos não são máquinas independentes. Partilham irrigação sanguínea, inflamação, hormonas, nervos e stresse sistémico. A falha de um pode alterar as condições de outro.

Para mostrar o efeito que uma dependência desconhecida poderia ter, os autores calcularam **limites de Fréchet**: limites matemáticos externos para uma curva de sobrevivência combinada quando a curva de cada componente é conhecida, mas não a dependência entre elas. O intervalo resultante para a mediana foi de **146 a 194 anos**. O intervalo para uma pessoa em 100.000 foi de **210 a 557 anos**.

Estes intervalos não são intervalos de confiança em torno de uma previsão. O valor superior corresponde a tempos de falha perfeitamente alinhados. Com mais de dois componentes, o limite inferior de Fréchet pode não corresponder a nenhum padrão conjunto alcançável. Os limites mostram quanto a resposta pode mudar quando o modelo conhece as partes, mas não sabe como suas falhas se propagam juntas.



A curva verde-azulada é o resultado dos quatro tecidos sob independência. O envelope âmbar conecta reconstruções ajustadas aos limiares dos limites matemáticos de dependência, enquanto a curva cor de ferrugem mostra a referência de envelhecimento normal do artigo. Como os dados das curvas finais originais não foram publicados, as linhas suaves interpolam os cruzamentos relatados de 50% e 0,001%; não são uma nova execução da simulação. Os limites são fronteiras matemáticas, não intervalos de confiança nem previsões.

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

O resultado sob independência é um caso de referência. Os limites de dependência são fronteiras matemáticas externas, e 300 conjuntos de parâmetros mostram incerteza adicional sobre a frequência com que se supõe que uma mutação mate uma célula.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **O que é um limite de dependência?**
>
> Suponha que quatro componentes tenham, cada um, uma probabilidade conhecida de continuar funcionando em determinado momento, mas não saibamos se tendem a falhar juntos. Os limites de Fréchet oferecem o intervalo matematicamente mais amplo permitido para o resultado combinado sem escolher um padrão específico de dependência. São barreiras em torno de informação ausente, não barras de erro obtidas de observações humanas repetidas.

A probabilidade de uma mutação ser letal é uma grande incerteza

Uma entrada do modelo é especialmente difícil: a probabilidade de uma nova mutação ser letal para uma célula.

O suplemento repetiu a análise com **300 conjuntos de parâmetros**. Tanto para mutações de uma única letra quanto para inserções ou deleções curtas, o limite inferior comum assumido para a probabilidade de uma mutação matar uma célula foi de **1,94 x 10^-7**. Os limites superiores específicos

por tipo celular foram de **2,25 x 10^-4** para neurónios, **1,08 x 10^-4** para cardiomiócitos, **1,02 x 10^-4** para hepatócitos, **1,60 x 10^-4** para células progenitoras do fígado e **1,77 x 10^-4** para células basais das vias aéreas. Os valores foram amostrados independentemente numa escala logarítmica, portanto podiam variar por ordens de grandeza, não apenas por uma pequena porcentagem.

Alterar essas entradas incertas deslocou algumas idades de falha tecidual por fatores de aproximadamente 10 a 100. Ainda assim, todos os conjuntos de parâmetros testados preservaram a mesma ordem geral: tecidos que não se dividem foram limitados por mutações antes de tecidos com capacidade de reposição. Essa ordem estável sustenta a comparação entre tipos de tecido, mas não indica qual estimativa exata de duração de vida está correta.

A análise de sensibilidade responde à pergunta «a conclusão continua de pé quando entradas incertas mudam?». Ela não revela qual valor de entrada é verdadeiro.

O modelo remove biologia que normalmente chegaria antes

O cenário inclui apenas quatro populações celulares. Trata mutações letais como eventos independentes em escala celular e representa a falha de órgãos por limiares populacionais escolhidos. Omite disfunção subletal, na qual uma célula sobrevive, mas funciona mal. Omite a expansão de clones danificados que deslocam células saudáveis. Simplifica as interações entre órgãos.

O cancro também é deixado de lado. O modelo pressupõe que transformações malignas sejam eliminadas pela vigilância imunitária, de modo que o cancro não aumente com a idade. Retroalimentações progressivas inflamatórias, endócrinas, vasculares ou neurais não aparecem.

Há também um problema contrafactual mais profundo. As taxas de mutação foram estimadas a partir de tecidos reais dentro de corpos reais que envelhecem. O modelo, porém, coloca essas taxas num corpo do qual stresse oxidativo e outros processos progressivos do envelhecimento foram removidos. Não existe uma população na qual essa premissa combinada possa ser validada diretamente.

Acrescentar formas de falha omitidas só poderia fazer um limite superior proposto chegar mais cedo. Não tornaria mais fácil alcançar as idades relatadas.

Para que os números grandes realmente servem

Lido para a frente, o artigo parece avançar de 1.759 anos para 156. Lido de trás para a frente, o seu propósito torna-se mais claro.

O cenário de referência de 1.759 anos é deliberadamente absurdo. Ele estabelece um mundo no qual a idade já não aumenta a maioria dos riscos. A perda causada por mutações no cérebro e no coração modelados então traz esse mundo de volta para um intervalo que continua além da sobrevivência humana observada, mas muito abaixo do cenário artificial de referência.

Esta diferença sustenta uma ideia mais estreita: a acumulação de mutações somáticas poderia continuar a ser uma restrição importante mesmo que muitos outros processos progressivos do envelhecimento desaparecessem. Isto não estabelece que as mutações sejam a única causa do envelhecimento, nem que eliminá-las produzisse as idades relatadas. O estudo não modela uma intervenção nem os danos e compensações de alterar taxas de mutação.

O valor do exercício não é prometer vida extrema. É uma forma de perguntar quais falhas permanecem depois de remover as óbvias.

Resumo claro

Este estudo usou um modelo demográfico e de fiabilidade tecidual para perguntar como a perda celular causada por mutações poderia limitar a duração da vida num mundo contrafactual no qual quase todo outro processo progressivo do envelhecimento tivesse sido removido. A mortalidade de fundo foi congelada para sempre no nível contemporâneo de uma pessoa suíça de 30 anos. Apenas quatro populações celulares modeladas foram combinadas, e não foi permitido transplante nem intervenção que reduzisse mutações. Sob uma premissa de independência, o modelo produziu mediana de vida de 156 anos e um marcador de sobrevivência de uma pessoa em 100.000 aos 470 anos. Quando os autores permitiram qualquer relação matematicamente possível entre as falhas dos tecidos, os limites externos ampliaram esses valores para 146-194 e 210-557 anos. Neurónios e células musculares cardíacas tornaram-se fatores limitantes antes das populações modeladas do fígado e das vias aéreas. Estes são resultados condicionais de uma simulação, não limites humanos observados, previsões de tratamento ou evidência de que pessoas possam viver até essas idades.

Verificação sem rodeios

O que o artigo mostra: num modelo deliberadamente reduzido, a perda causada por mutações em células que quase não se dividem torna-se um fator limitante importante muito antes de um baixo risco congelado de mortalidade de fundo. Os resultados exatos dependem do modelo de órgão, das premissas de dependência e dos parâmetros de mutações letais.

O que é útil, mas condicional: a mediana integrada é de 156 anos sob independência mútua. Com as mesmas curvas dos componentes, mas dependência desconhecida, os limites matemáticos externos dão 146-194 anos. O marcador do modelo de uma pessoa em 100.000 é de 470 anos sob independência e de 210-557 anos entre os limites.

O que ele não mostra: que pessoas possam viver 194 ou 557 anos; que essas idades sejam limites biológicos rígidos; que mutações somáticas sejam a única causa do envelhecimento; que algum tratamento possa remover os demais processos de envelhecimento; ou que reduzir mutações produza o resultado modelado.

Principais limitações: quatro populações celulares representam um corpo inteiro; a mortalidade de

fundo é congelada para sempre aos 30 anos; cancro e outros mecanismos progressivos de envelhecimento são removidos por premissa; interações entre órgãos são simplificadas; taxas de mutação vêm de tecidos reais em envelhecimento; vários limiares de falha e probabilidades letais são escolhas do modelo; e o contrafactual central não pode ser testado numa população humana equivalente.

Quanta confiança um leitor geral deve ter? Alta confiança de que os números relatados decorrem do modelo e dos parâmetros declarados. Confiança moderada no contraste qualitativo entre tecidos que não se dividem e tecidos capazes de reposição dentro dessas premissas. Confiança muito baixa de que qualquer idade de manchete preveja uma duração de vida humana alcançável.

Fontes

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

Computational Aging Lab, model and analysis code
https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation