

Epigenética populacional: notas históricas e aplicações em saúde humana

Tradução para o português

Artigo original

Matioli SR. *Population epigenetics: Historical notes and applications in human health*. *Genetics and Molecular Biology* 49(suppl 2): e20250203, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2025-0203>.

Informação sobre licença e distribuição

Artigo original © Sociedade Brasileira de Genética. O artigo original é distribuído sob a licença Creative Commons Attribution License, tipo CC-BY, que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o artigo original seja devidamente citado.

Esta tradução é uma adaptação em português preparada a partir do artigo original e não corresponde à versão de registro publicada pela revista.

Nota sobre esta versão traduzida

As seções *References* e *Internet resources* foram mantidas no idioma original. As Figuras 1, 2 e 4 foram substituídas por versões traduzidas para o português, produzidas com auxílio de ferramentas de IA e posteriormente editadas pelo autor; as Figuras 3 e 5 foram mantidas conforme o artigo original.

Ao citar, recomenda-se citar o artigo original publicado e, quando pertinente, indicar que se consultou esta tradução em português.

Epigenética de populações: notas históricas e aplicações em saúde humana

Sergio Russo Matioli

Universidade de São Paulo, Instituto de Biociências, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, São Paulo, SP, Brasil. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2025-0203>. Tradução para o português preparada a partir do artigo original; as seções References e Internet resources foram mantidas no original, conforme solicitado.

Resumo

Um fator fundamental que contribuiu para o sucesso da teoria da evolução biológica por seleção natural de Darwin e Wallace foi sua perspectiva em nível populacional. Esse arcabouço conceitual não foi adotado imediatamente, em grande parte devido ao apelo intuitivo duradouro das ideias lamarckistas. O desenvolvimento da genética durante o século XX forneceu evidências convincentes que efetivamente excluíram os mecanismos lamarckistas da compreensão dominante dos processos evolutivos. Alguns naturalistas, entretanto, propuseram mecanismos pelos quais fatores ambientais poderiam influenciar os genótipos na determinação dos fenótipos, posteriormente atribuídos, entre outros processos, a modificações químicas do DNA ou de proteínas cromossômicas. O campo da epigenética de populações surgiu com o objetivo de ampliar a disciplina já consolidada da genética de populações, incorporando tais fenômenos. Esta revisão procura fornecer um pano de fundo histórico sobre esse tema e examinar como os avanços tanto da epigenética contemporânea quanto da epigenética de populações foram alcançados, bem como suas implicações para o estudo de doenças humanas, particularmente no que se refere à sua contribuição para o fenômeno da herdabilidade faltante. Como há grandes diferenças taxonômicas na herança transgeracional de modificações epigenéticas, os efeitos potenciais da arquitetura epigenética sobre fenótipos de interesse também diferem, como no caso dos mamíferos e, em particular, dos seres humanos.

Palavras-chave: herança epigenética, genética de populações, lamarckismo, epigenética de populações.

Recebido: 07 de outubro de 2025; Aceito: 26 de fevereiro de 2026.

Notas históricas

Evolução e genética de populações

Embora o conceito de evolução biológica possa ser rastreado até filósofos da Antiguidade, seu impulso mais significativo veio do trabalho de Charles Darwin e Alfred Russel Wallace (Darwin, 1859; Wallace, 1858). Sua teoria da evolução por seleção natural foi amplamente difundida nos meios científicos e também no público logo após a publicação de *A origem das espécies* (Mayr, 1982; Bowler, 2009). Uma característica distintiva e original da teoria da evolução por seleção natural é sua perspectiva fundamentalmente populacional. Nesse arcabouço, a seleção natural opera inteiramente com base na variação hereditária entre indivíduos dentro de populações naturais.

Em contraste, a teoria evolutiva alternativa proposta por Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet, Chevalier de Lamarck (Lamarck, 1809), enfatizava as respostas adaptativas dos organismos individuais a desafios ambientais e sustentava que essas características adquiridas poderiam ser herdadas pelas gerações subsequentes. Esses processos não se baseavam em sobrevivência ou reprodução diferenciais e, portanto, não dependiam de variação em nível populacional. Apesar de seu impacto inicial na biologia e na ciência em geral, a teoria da evolução por seleção natural foi gradualmente abandonada em favor de ideias lamarckistas e de outras ideias alternativas nas décadas finais do século XIX e até nas primeiras décadas do século XX (Bowler, 1983). Esse período ficou conhecido como “o eclipse do darwinismo”, expressão posteriormente popularizada por Julian Huxley (Huxley, 1942).

No início do século XX, com a crescente conscientização sobre a herança mendeliana, o substrato genético da seleção natural finalmente assumiu uma forma mais substancial, embora não sem intenso debate. De um lado estavam os mendelianos, cientistas que aderiam a uma visão particulada da variabilidade genética. De outro estavam os biometricistas, que consideravam a variação contínua dos caracteres como o principal substrato da seleção natural. Esse conflito foi teoricamente resolvido por Ronald Aylmer Fisher em 1918, por meio de seu artigo seminal no qual propôs que a variação contínua dos caracteres poderia ser explicada pela herança particulada (Fisher, 1918). Essa resolução pode ser considerada como tendo uma estrutura dialética, produzindo uma síntese que se tornou a base de pesquisas posteriores sobre a genética e a evolução de todos os caracteres.

O campo da genética de populações costuma ser datado de 1908, quando Godfrey Harold Hardy e Wilhelm Weinberg publicaram independentemente trabalhos sobre as propriedades populacionais de genes e genótipos sob herança mendeliana (Hardy, 1908; Weinberg, 1908; Edwards, 2008). Esses trabalhos foram posteriormente denominados princípio de Hardy-Weinberg. Nas primeiras décadas do século XX, o campo foi desenvolvido por contribuições importantes de Fisher (1930), Haldane (1924, 1927, 1932) e Wright (1931, 1932, 1938, 1943). O trabalho desses e de outros autores estabeleceu o que mais tarde veio a ser chamado de período clássico da genética de populações, durante o qual se pensava que as populações naturais abrigassem pouca variação genética.

Essa visão mudou dramaticamente em 1966, quando análises de polimorfismos alozímicos em populações naturais revelaram níveis inesperadamente altos de heterozigosidade (Hubby e Lewontin, 1966; Lewontin e Hubby, 1966). Durante o período clássico, acreditava-se que os polimorfismos fossem mantidos por seleção balanceadora, por exemplo por vantagem do heterozigoto, ou que fossem estados transitórios levando à substituição alélica. Essas observações empíricas, juntamente com a proposta de que as sequências de proteínas evoluem de maneira semelhante a um relógio (Zuckerlandl e Pauling, 1962, 1965; ver também Morgan, 1998), levaram ao desenvolvimento da teoria neutra da evolução molecular, formulada principalmente pelo biólogo japonês Motoo Kimura e colaboradores (Kimura e Crow, 1964; Kimura, 1968; Kimura, 1969; King e Jukes, 1969; Ohta, 1973). Segundo essa teoria, a maior parte da variação no nível proteico é neutra ou quase neutra em relação à seleção natural.

Nas décadas seguintes, desenvolvimentos tecnológicos na análise de polimorfismos de DNA permitiram levantamentos da variabilidade genética em populações naturais, cultivos, animais de produção e amostras humanas. Entre essas técnicas estavam RFLP, RAPD, microssatélites e SNPs, entre outras. Essas melhorias na avaliação da variabilidade genética foram revisadas por Grover e Sharma (2016); como resultado geral, os níveis empíricos de variabilidade genética mostraram-se ainda mais pronunciados do que nas avaliações baseadas em proteínas.

Base molecular das doenças genéticas humanas

Antes que o DNA fosse reconhecido como a molécula associada ao material genético, os genes eram geralmente considerados fatores abstratos. Sir Archibald Edward Garrod, médico inglês, formulou a hipótese de que os genes atuavam no metabolismo causando doenças hereditárias (Garrod, 1902, 1931). Mais tarde, Beadle e Tatum (1941) propuseram a hipótese “um gene - uma enzima”. Polimorfismos de proteínas ligados a doenças humanas começaram a ser estudados pelo trabalho pioneiro de Pauling et al. (1949), quando demonstraram que a anemia falciforme se devia a diferenças nas sequências da hemoglobina detectáveis por eletroforese em gel.

Os marcadores de DNA, assim que se tornaram disponíveis, também foram amplamente utilizados para estudar doenças genéticas humanas com herança complexa, doravante chamadas por seu nome mais comum, “doenças complexas”. Para uma revisão histórica dos usos de marcadores moleculares, ver Ku et al. (2010). O uso disseminado de marcadores de DNA possibilitou o desenvolvimento de estudos de QTL em cultivos, animais de produção e organismos experimentais, e de estudos GWAS (estudos de associação em escala genômica, Figura 1) em seres humanos. A principal distinção entre essas abordagens diz respeito a

restrições éticas: não é admissível submeter indivíduos humanos a endocruzamento ou a cruzamentos dirigidos com base em traços fenotípicos. Em contraste, tais procedimentos são permitidos em organismos experimentais ou comerciais, desde que obedeçam às diretrizes éticas vigentes.

Além dessas considerações éticas, as abordagens QTL e GWAS diferem em suas implicações biológicas. Estudos de QTL, particularmente aqueles envolvendo linhagens fortemente endogâmicas, frequentemente dependem de variabilidade genética que não reflete a estrutura de populações naturais. Em casos extremos, como em camundongos ou em linhagens de cultivos submetidas a muitas gerações de endocruzamento, apenas dois fundos genômicos homozigóticos ao longo de todo o genoma estão de fato sendo analisados (Jahuey-Martínez et al., 2024; Hassanine et al., 2025).

Os resultados gerais dos GWAS sobre doenças humanas levaram ao fenômeno conhecido como “herdabilidade faltante”. O termo foi usado pela primeira vez por Maher (2008), que argumentou que, mesmo com grandes amostras e cobertura genômica densa, o poder preditivo dos genótipos observados para a altura humana, há muito reconhecida como altamente hereditária (aproximadamente 70-80%), era muito menor do que o esperado.

Depois que o fenômeno da herdabilidade faltante foi estabelecido, algumas proposições sobre suas possíveis causas foram apresentadas. Do ponto de vista da genética de populações, uma hipótese diz respeito à ocorrência de alelos raros. Essa hipótese foi considerada porque a frequência de corte dos marcadores era alta e porque os alelos que causam os fenótipos mais pronunciados tendem a ser eliminados pela seleção natural. Outra hipótese envolve a presença de variantes estruturais: inserções, deleções ou inversões, incluindo variações no número de cópias. A epistasia pode inflar estimativas prévias de herdabilidade e apresenta problemas para detectar efeitos combinados de mais de um locus. Causas ambientais e epigenéticas também podem contribuir para aumentar as estimativas de herdabilidade e, naquele momento, efeitos epigenéticos ainda não eram amplamente considerados nas análises (ver Manolio et al., 2009).

Estratégia de GWAS para Detectar Loci que Afetam Características

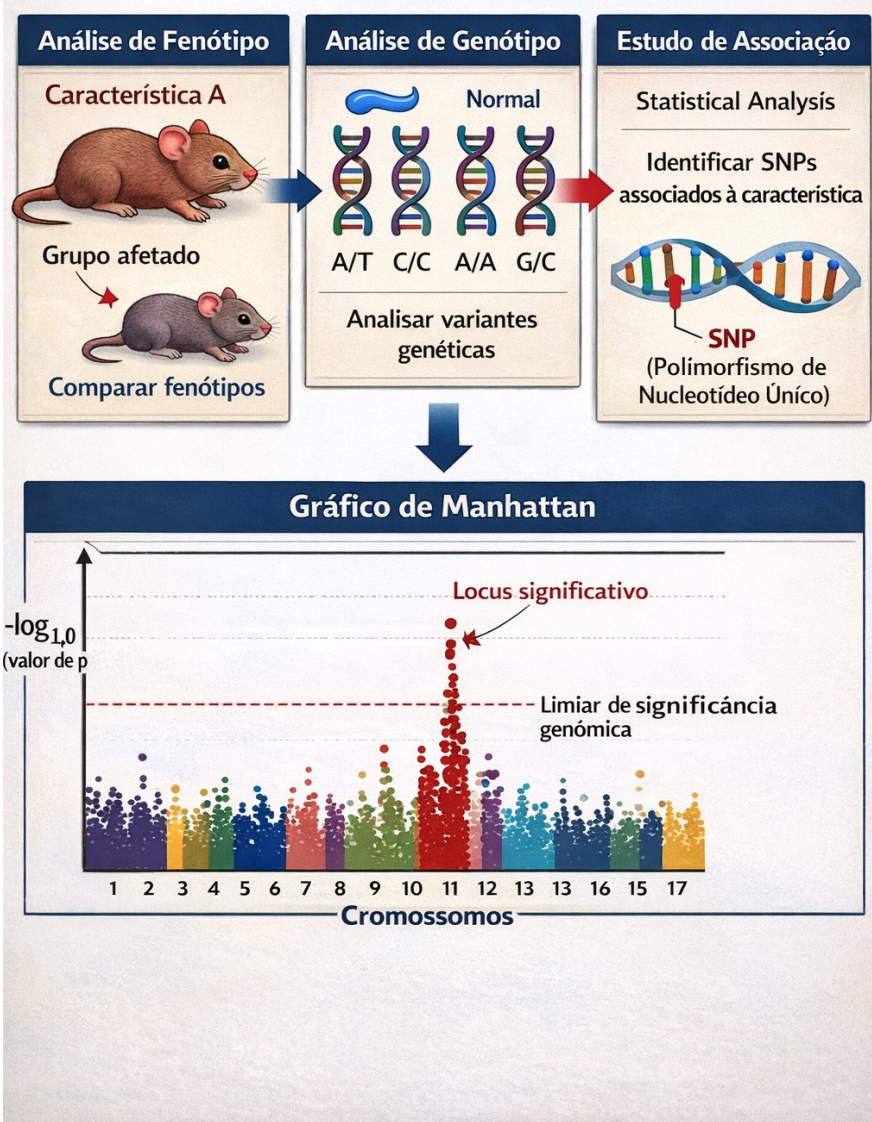


Figura 1 - Diagrama mostrando a abordagem GWAS usada para localizar, no genoma, regiões em desequilíbrio de ligação com variantes que podem afetar a característica em estudo. Embora os fenótipos mostrados sejam de camundongos, com número arbitrário de cromossomos, essa abordagem é amplamente utilizada para analisar amostras humanas.

Epigênese e epigenética

A palavra epigênese refere-se a uma teoria embriológica do desenvolvimento que pode ser rastreada até a Antiguidade clássica. Embora Aristóteles não tenha empregado explicitamente o termo, ele articulou uma ideia relacionada. Em *On the Generation of Animals* (Platt, 1912), Aristóteles sustenta que o desenvolvimento procede por meio de um princípio ativo no sêmen atuando sobre o material fornecido pelo ovo. A teoria da epigênese opunha-se à teoria da pré-formação, que, em suas formas mais radicais, sustentava que o ovo já continha um organismo em miniatura que apenas cresceria durante o desenvolvimento (Figura 2).

A atribuição a Aristóteles das origens do debate epigênese/pré-formação tem sido contestada (Goy, 2018), mas há amplo acordo de que o termo epigênese foi introduzido pelo médico inglês William Harvey em 1651 (Harvey, 1651; ver também Casetta, 2020; Eriksen, 2022). Harvey contrastou a epigênese, formação progressiva parte por parte, com a metamorfose, uma

reorganização de um organismo já formado.

Marcello Malpighi, médico italiano comumente considerado um proponente da teoria da pré-formação (Malpighi, 1672), fez importantes contribuições à embriologia ao usar um microscópio composto para acompanhar o desenvolvimento do embrião de galinha e estudar a anatomia de insetos. Caspar Friedrich Wolff, estudante alemão de medicina, publicou sua tese de graduação, *Theoria Generationis*, em 1759 (mais tarde reimpressa em 1774; Wolff, 1774, traduzida por Aulie, 1961), na qual apresentou seus estudos sobre o desenvolvimento de estruturas vegetais, como flores, e sobre a formação de órgãos em embriões de galinha. Esse trabalho, juntamente com seus estudos subsequentes, é considerado a fundação da embriologia moderna e uma retomada do conceito de epigênese.

Karl Ernst von Baer, naturalista estoniano, após realizar estudos comparativos sobre embriologia animal, apesar de ser crítico da evolução biológica, especialmente das ideias de Darwin (Brauckmann, 2008), propôs várias leis que potencialmente ligavam embriologia e evolução. Por exemplo, sua primeira lei afirma que “os caracteres mais gerais de um grupo mais amplo aparecem mais cedo no embrião do que os caracteres mais especiais” (von Baer, 1828, trad. Henfrey e Huxley, 1853). As leis de von Baer inspiraram posteriormente a “lei biogenética” de Haeckel, segundo a qual “a ontogenia recapitula a filogenia”, sob a suposição de evolução biológica (Haeckel, 1866; ver também Haeckel, 1880).

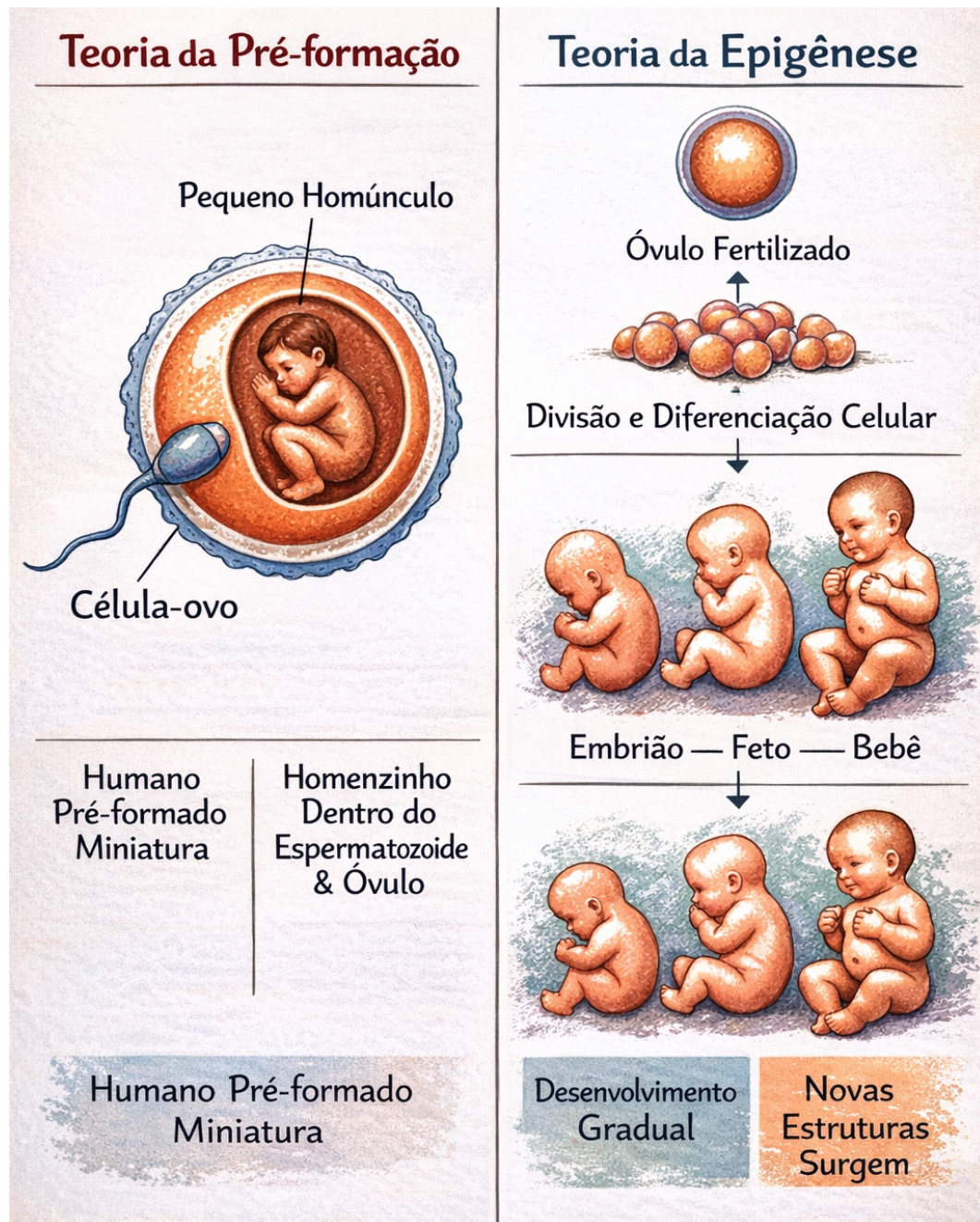


Figura 2 - Ilustração mostrando as diferenças entre as teorias da pré-formação e da epigênese no desenvolvimento embrionário.

A palavra “epigenética” foi cunhada pelo embriologista britânico Conrad Hal Waddington (Waddington, 1942) para significar a base genética dos processos de desenvolvimento que podem estar implicados na variação fenotípica. Há muito se sabe que os organismos apresentam plasticidade fenotípica, isto é, o fenótipo apresentado pelos indivíduos depende do ambiente em que se desenvolveram, e as modificações permitem que os indivíduos lidem melhor com os desafios ambientais. Essa ideia estava presente na lei do uso e desuso de Lamarck.

Em 1953, Waddington descreveu o fenômeno que chamou de “assimilação genética”: estudou os efeitos da seleção para um caráter de *Drosophila melanogaster* que apresentava plasticidade fenotípica (crossveinless, influenciado por choque térmico), e as linhagens selecionadas passaram a exibir constitutivamente o fenótipo crossveinless, isto é, mesmo sem exposição ao choque térmico (Waddington, 1953). Waddington também descreveu o que é chamado de “canalização genética”. Ele chamou de fenótipo canalizado aquele que permanece inalterado mesmo na presença de mutações que se esperaria que modificassem esse fenótipo

(Waddington, 1957, Figura 3).

No mesmo período, o geneticista alemão/americano Richard Benedict Goldschmidt publicou o controverso livro *Material basis of evolution* (Goldschmidt, 1940). Nesse livro, Goldschmidt propôs que há dois níveis distintos de evolução biológica: a microevolução ocorre dentro das populações, e os processos responsáveis por ela são aqueles tradicionalmente estudados, até então, pela teoria genética de populações. Entretanto, Goldschmidt postulou que grandes saltos evolutivos se devem a “macromutações”, que poderiam ser causadas por grandes rearranjos do material genético, como nas mutações cromossômicas.

Alguns experimentos realizados no laboratório de Goldschmidt estavam relacionados à produção de fenocópias de espécies de *Drosophila*, palavra cunhada por ele em 1935 (Goldschmidt, 1935; Goldschmidt e Pitternick, 1956, 1957a, b). Fenocópias referem-se a fenótipos semelhantes àqueles produzidos por mutantes genéticos, mas provocados por estímulos ambientais, como choque térmico, indução química ou radiação. É importante observar que as fenocópias se devem à plasticidade fenotípica e não implicam mudança epigenética hereditária.

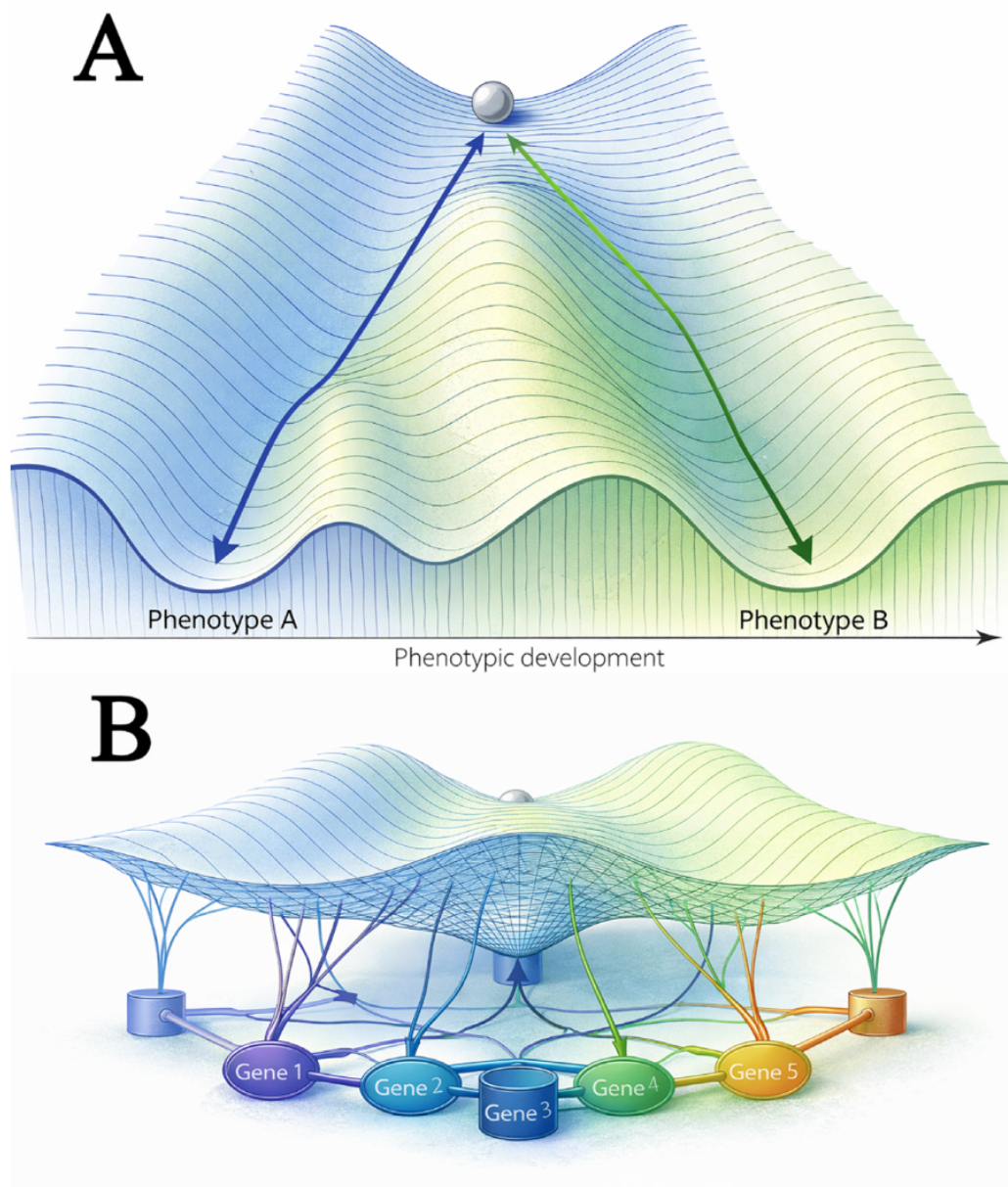


Figura 3 - (A) A paisagem de desenvolvimento conforme concebida por Waddington (1957). Segundo sua visão, o fenótipo é canalizado durante a evolução de modo a torná-lo mais robusto a perturbações ambientais ou genéticas. (B) A paisagem resultante da ação de genes que podem interagir entre si. Baseado em suas figuras originais.

Em meados do século XX, houve iniciativas interpretadas como tentativas de proteger o eixo central dos estudos evolutivos contra o que eram considerados remanescentes das ideias de Lamarck. Historiadores da ciência debatem se tais iniciativas foram coordenadas ou se simplesmente seguiram o consenso científico predominante do período. A fundação da Society for the Study of Evolution em 1946 e o lançamento de seu periódico científico em 1947 são interpretados dentro da estrutura de tal esforço coordenado (Smocovitis, 1994).

Enquanto isso, na URSS, promovia-se a prática do chamado lisenkismo, uma doutrina baseada em visões lamarckistas e aplicada à produção agrícola. Essa doutrina, defendida pelo agrônomo Trofim Lysenko durante a Guerra Fria, foi adotada na União Soviética por ser considerada teoricamente mais compatível com o socialismo do que o conceito darwiniano de “luta pela existência”. Em contraste, a visão oposta aplicada à política, conhecida como darwinismo social e disseminada pelo polímata inglês Herbert Spencer, sustentava que o bem-estar poderia ser alcançado sem interferência, permitindo que os indivíduos encontrassem seus próprios caminhos na sociedade. Tanto o lisenkismo quanto o darwinismo social produziram resultados catastróficos, o que pode ser considerado uma lição sobre os perigos de extrapolar visões científicas para a prática política (Borinskaya et al., 2019; Davis, 2017; Reilly, 2015; Marwah, 2024).

Em 1956, o geneticista canadense Royal Alexander Brink descreveu, em milho, o fenômeno da paramutação, pelo qual a expressão hereditária de um gene é alterada por alelo de outro gene, sem modificação no próprio gene (Brink, 1956). Essa propriedade foi mais tarde atribuída a uma interação regulatória hereditária cis-trans com envolvimento de pequenos RNAs/cromatina em milho (Deans et al., 2024).

Em 1971, a geneticista inglesa Mary Frances Lyon propôs que um possível mecanismo de inativação do cromossomo X poderia ocorrer por metilação das bases de citosina (Lyon, 1971). A metilcitosina foi identificada pela primeira vez como constituinte dos ácidos nucleicos em 1925 por Johnson e Coghill (Johnson e Coghill, 1925), encontrada no DNA de mamíferos em alguns tecidos em 1962 (Doskocil e Sorm, 1962) e, depois disso, postulada como capaz de alterar a atividade gênica durante o desenvolvimento em muitos organismos (revisão de Holliday e Pugh, 1975).

Em 1989, Jablonka e Lamb publicaram um artigo sugerindo que modificações químicas no material genético poderiam ser vistas como uma herança lamarckista de caracteres adquiridos (Jablonka e Lamb, 1989). No final da década de 1980, demonstrou-se que a mesma região cromossômica estava envolvida nas síndromes humanas de Angelman e Prader-Willi (Magenis et al., 1987; Knoll et al., 1989). Também se demonstrou que as diferenças fenotípicas entre essas síndromes se deviam à origem parental, portanto com imprinting diferencial (Nicholls et al., 1989). Em 1991, foi relatada a expressão diferencial ampla de genes maternos e paternos em mamíferos (Barlow et al., 1991; Bartolomei et al., 1991; DeChiara et al., 1991). Em 2000, demonstrou-se que havia uma reprogramação geral das marcas de metilação do genoma paterno em embriões iniciais de mamíferos (Mayer et al., 2000; Oswald et al., 2000).

Além da modificação de genes sem alteração de suas sequências por metilação, observou-se que pequenos RNAs e alterações de proteínas da cromatina também podem causar modificações epigenéticas. As marcas de metilação no DNA, as modificações químicas nas histonas e o papel dos pequenos RNAs estão representados na Figura 4. Revisões recentes sobre imprinting genômico e sua persistência após a reprogramação em mamíferos podem ser encontradas em Hubert e Demars (2022) e Inoue (2023).

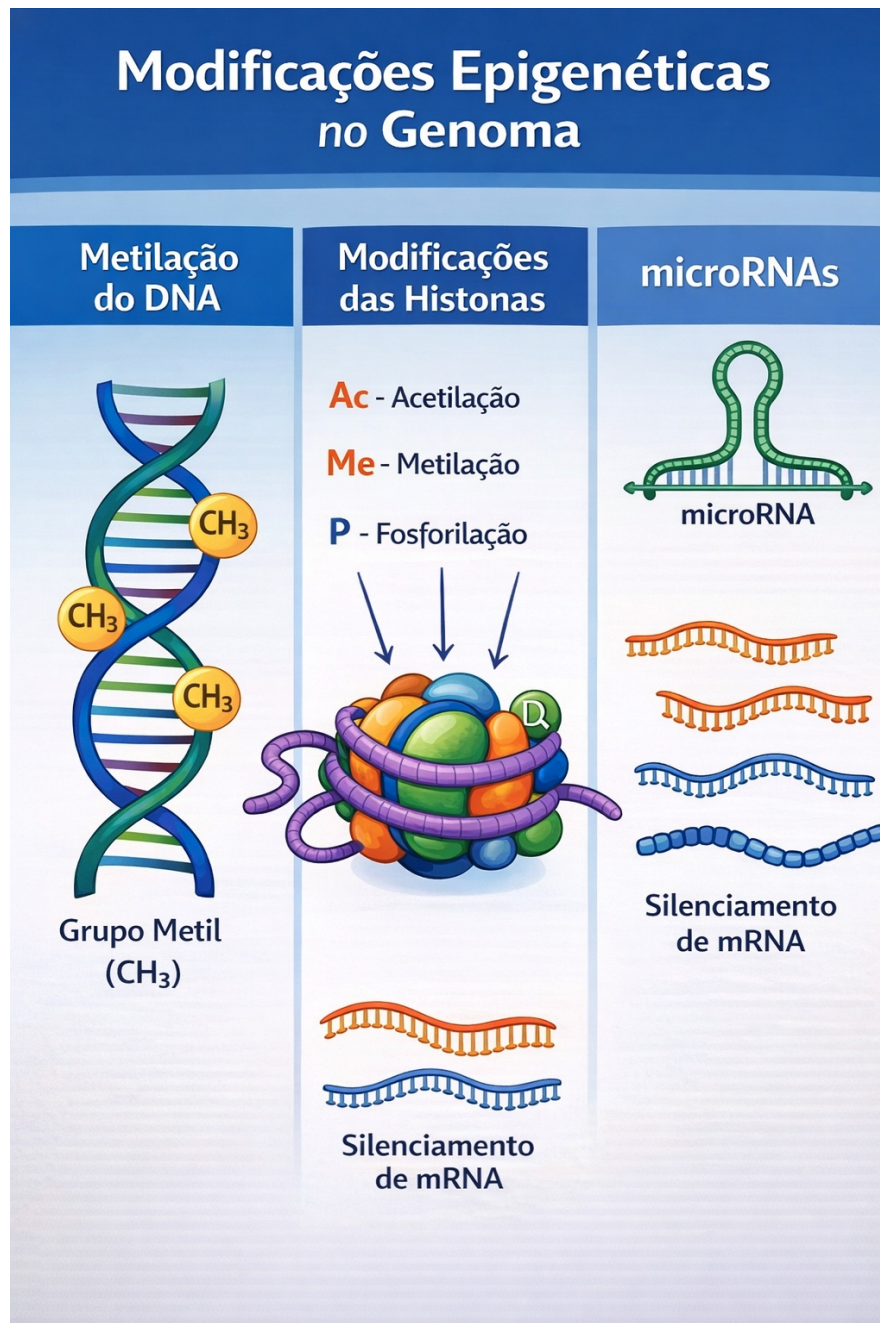


Figura 4 - Três exemplos de modificações epigenéticas que podem afetar manifestações fenotípicas: modificações químicas de bases nitrogenadas do DNA, modificações químicas de proteínas da cromatina, como histonas, e ação de pequenos RNAs que podem interagir com moléculas de DNA.

Epigenética de populações

O primeiro uso de “epigenética de populações” como nome de um campo de pesquisa foi feito por Edwards (2008), mas Greally (2017) atribui os primeiros conceitos relacionados a esse campo a Keller (1995). Nesse trabalho, embora ciente de que um tipo de fenômeno epigenético está relacionado à metilação do DNA, Keller concentrou-se em fenômenos envolvendo fatores de transcrição autorregulatórios, usando modelagem matemática para estudar a estabilidade dessas alterações. Entretanto, alguns autores não consideram o trabalho de Keller pertencente ao domínio da epigenética de populações, pois os fatores de transcrição são vistos como mediadores que modificam padrões de metilação, e não como marcas epigenéticas propriamente ditas (por exemplo, Ptashne, 2007, 2013; Henikoff e Greally, 2016).

Como no campo da genética de populações, a epigenética de populações se apoia em modelos matemáticos destinados a prever resultados em nível populacional com base em parâmetros

variáveis. Por exemplo, no contexto da genética de populações, sabe-se que as taxas de mutação espontânea no genoma humano são muito baixas, aproximadamente $1,2 \times 10^{-8}$ por nucleotídeo por geração (Kong et al., 2012), e que 98 a 206 mutações de novo ocorrem por evento de transmissão, incluindo variantes estruturais (Porubsky et al., 2025). Esses baixos valores são consistentes com a ocorrência esperada de polimorfismos de baixa frequência para genes deletérios sob modelos de equilíbrio mutação-seleção (por exemplo, Weghorn et al., 2019).

A genética de populações tradicional lida com mutantes (alelos raros), polimorfismos (alelos mais comuns, tipicamente com frequências em torno de 0,01) e variantes (termo usado com mais frequência em genética humana). A epigenética de populações, por outro lado, procura incorporar fenômenos epigenéticos no nível populacional introduzindo o conceito de epialelos, análogos aos alelos genéticos clássicos, mas capazes de mudar durante a vida de um indivíduo sem alterar a sequência de nucleotídeos.

O termo epialelos foi proposto por Jacobsen e Meyerowitz (1997), que inicialmente usaram a expressão “epi-alleles” para descrever propriedades hereditárias no locus SUPERMAN em *Arabidopsis thaliana*. O termo epialelos metastáveis foi posteriormente introduzido por Rakyan et al. (2002) para caracterizar genes sujeitos a imprinting e reprogramação epigenética embrionária em mamíferos. Keller (1995) estudou populações exibindo dois estados epigenéticos sob diferentes regimes de seleção e taxas de mutação entre estados. Quando as taxas de mutação eram muito baixas, isto é, quando os estados epigenéticos eram estáveis, as respostas populacionais à seleção se assemelhavam ao modelo clássico da genética de populações de um único locus com dois alelos.

Geoghegan e Spencer (2012) analisaram populações contendo dois ou mais epialelos sob níveis variáveis de seleção. Novamente, os equilíbrios populacionais dependiam da estabilidade intergeracional dos epialelos. A determinação empírica do estado de metilação do DNA baseava-se historicamente na digestão enzimática diferencial usando enzimas sensíveis e insensíveis à metilação, processo trabalhoso até 1992, quando Frommer et al. (1992) desenvolveram um método de sequenciamento genômico que preservava a informação de metilação. Husby (2022) revisou a literatura sobre estudos que realizaram análises de perfis de metilação em amostras de DNA de populações naturais. Nos estudos que relacionaram esses padrões com características fenotípicas, a maioria era correlacional (ver também Chapelle e Silvestre, 2022).

Aplicações em saúde humana

Epigenética de populações e epidemiologia genética humana

Desde os primeiros estudos com modelos matemáticos de epigenética populacional, ficou claro que o fator mais relevante quanto à importância das marcas epigenéticas no nível populacional é a estabilidade transgeracional dos marcadores. Como em outros mamíferos, há reprogramação do material genético epigeneticamente modificado nas fases iniciais dos embriões humanos. Isso também ocorre na linhagem germinativa. Entretanto, nem todas as marcas epigenéticas são apagadas; os genes imprinted não são reprogramados (Daxinger e Whitelaw, 2012, para uma revisão de marcadores epigenéticos que incluem nucleotídeos metilados, histonas modificadas e pequenos RNAs). Slatkin (2009) estudou matematicamente o efeito do risco de recorrência de caracteres sujeitos a efeitos epigenéticos, em razão de sua importância para o problema da herdabilidade faltante. Ele também concluiu que esse efeito depende da estabilidade transgeracional das marcas epigenéticas.

Um dos exemplos clássicos de efeito intergeracional atribuído a causas epigenéticas está relacionado ao caso do Inverno da Fome Holandês (Países Baixos, 1944-1945) e às graves consequências para a saúde dos adultos que nasceram durante esse período (Barker et al., 1989, por exemplo). Posteriormente, mostrou-se que, mesmo seis décadas depois, o gene imprinted IGF2 apresentava menor metilação em pessoas nascidas nesses anos quando comparadas a indivíduos não expostos (Heijmans et al., 2008).

A importância dos epialelos na epigenética de populações pode ser compreendida mais claramente considerando-se dois cenários-limite quanto à estabilidade transgeracional das marcas epigenéticas. Quando a estabilidade é muito alta, o comportamento dos parâmetros populacionais converge para as expectativas sob o arcabouço clássico da genética de populações. Nesse contexto, uma modificação epigenética herdada de modo estável, como a metilação de citosina, pode ser tratada conceitualmente como um estado hereditário adicional, semelhante a um “quinto nucleotídeo” na sequência de DNA (Richards, 2006; Johannes et al., 2009).

Por outro lado, quando a estabilidade é baixa, o efeito em nível populacional manifesta-se como aumento do risco de recorrência de determinados caracteres, fenômeno análogo à influência de condições ambientais compartilhadas (Slatkin, 2009). Os resultados observados em casos intermediários seriam, portanto, intermediários entre esses dois extremos de estabilidade transgeracional (Daxinger e Whitelaw, 2012).

Apesar da disponibilidade atual de milhões de marcadores genéticos e até de sequências genômicas completas para indivíduos, nossa capacidade de caracterizar exposições ambientais com resolução comparável permanece limitada. Esse desequilíbrio entre a profundidade dos dados genômicos em nível molecular e a escassez de informações ambientais de alta qualidade continua dificultando nossa compreensão da determinação fenotípica. Enquanto o sequenciamento genômico rotineiramente gera terabytes de dados que podem ser catalogados sistematicamente (1000 Genomes Project Consortium, 2015), as exposições ambientais às quais um indivíduo foi submetido são frequentemente heterogêneas, transitórias e difíceis de quantificar com precisão (Wild, 2005; Rappaport e Smith, 2010). Essa disparidade ressalta a necessidade urgente de abordagens integrativas, como a exposômica e o monitoramento longitudinal, que visam captar as interações complexas entre genótipo, ambiente e fenótipo (Patel e Manrai, 2015; Vermeulen et al., 2020).

Alguns eventos-chave no desenvolvimento da epigênese, da genética de populações, da epigenética e da epigenética de populações estão representados na Figura 5.

Chronology of Epigenetics and Evolution

I. Historical Foundations (Antiquity – 1900)

Antiquity: Aristotle articulates the idea of epigenesis.

1651: William Harvey formally introduces the term epigenesis.

1759/1774: Caspar Friedrich Wolff establishes the basis of modern embryology.

1809: Lamarck proposes the inheritance of acquired characteristics for adaptation to the environment.

1828: Karl Ernst von Baer proposes laws that potentially link embryology and evolution.

1858–1859: Darwin and Wallace present the theory of evolution by natural selection from a population-based perspective.

1866: Ernst Haeckel proposes the biogenetic law: "ontogeny recapitulates phylogeny".

Late 19th Century: The "Eclipse of Darwinism" occurs, marked by a resurgence of Lamarckian ideas.

II. The Genetic and Epigenetic Era (1901 – Present)

1902–1908: Garrod proposes that genes act in metabolism; Hardy and Weinberg establish the principles of population genetics.

1918: R.A. Fisher resolves the conflict between Mendelians and biometricians, founding the modern evolutionary synthesis.

1925: Johnson and Coghill discover methyl-cytosine as a constituent of nucleic acids.

1942: Conrad Waddington coins the term epigenetics to describe the genetic basis of development.

1953: Waddington describes genetic assimilation in *Drosophila*.

1966: Hubby and Lewontin reveal unexpectedly high levels of molecular polymorphism in natural populations.

1968–1969: Motoo Kimura formulates the Neutral Theory of Molecular Evolution.

1971–1989: Mary Lyon proposes methylation in X-inactivation; Jablonka and Lamb suggest epigenetics represents the inheritance of acquired traits.

1991–1997: Genomic imprinting is reported in mammals; Jacobsen and Meyerowitz propose the term epialleles.

2008: The term "population epigenetics" is formalized by Edwards; Maher establishes the problem of "missing heritability".

Figure 5 – Chronology of some of the key events related to the fields of epigenesis, population genetics, and population epigenetics. Details of these

Figura 5 - Cronologia de alguns dos principais eventos relacionados aos campos da epigênese, genética de populações e epigenética de populações. Detalhes dessas e de outras contribuições, bem como as citações, podem ser encontrados no texto principal.

Agradecimentos

O autor agradece ao Dr. Savio Torres de Farias e ao Conselho Editorial de Genetics and Molecular Biology pelo gentil convite para escrever este ensaio. O autor também agradece ao Professor Emérito Antônio Brito da Cunha (in memoriam), ao Professor Fábio de Melo Sene (in memoriam) e ao Professor José Mariano Amabis por despertarem seu interesse pela história e filosofia da biologia e por sua literatura clássica. Este trabalho beneficiou-se do uso de modelos de linguagem de grande escala da OpenAI (versões 3.5, 4 e 5; <https://openai.com>), principalmente para recuperação bibliográfica, correspondência de citações com a lista de referências e verificações de ortografia, sintaxe e gramática em inglês. As figuras foram desenhadas com auxílio de LLMs generativos, como Gemini, Dall-E, Claude 4.5 Sonnet e Gemini 3 Pro. As imagens foram posteriormente editadas pelo autor. O autor agradece ao editor de Genetics and Molecular Biology e a dois revisores anônimos pela leitura e comentários sobre uma versão anterior deste artigo, bem como por suas sugestões inestimáveis.

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses que possa ser percebido como prejudicial à imparcialidade da pesquisa relatada.

Contribuições do autor

SRM escreveu o manuscrito e aprovou a versão final.

Disponibilidade de dados

Todos os dados utilizados nesta revisão provêm de fontes bibliográficas listadas nas seções References e Internet resources e estão disponíveis aos leitores conforme as permissões concedidas a eles.

References

- 1000 Genomes Project Consortium (2015) A global reference for human genetic variation. *Nature* 526:68–74.
- Aulie RP (1961) Caspar Friedrich Wolff and his 'Theoria Generationis', 1759. *J Hist Med Allied Sci* 16:124–144.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B and Simmonds SJ (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 334:577–580.
- Barlow D, Stöger R, Herrmann B, Saito K and Schweifer N (1991) The mouse insulin-like growth factor type-2 receptor is imprinted and closely linked to the Tme locus. *Nature* 349:84–87.
- Bartolomei M, Zemel S and Tilghman S (1991) Parental imprinting of the mouse H19 gene. *Nature* 351:153–155.
- Beadle GW and Tatum ES (1941) Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 27:499–506.
- Borinskaya SA, Ermolaev AI and Kolchinsky EI (2019) Lysenkoism against Genetics: The meeting of the Lenin All-Union Academy of Agricultural Sciences of August 1948, its background, causes, and aftermath. *Genetics* 212:1–12.
- Bowler PJ (1983) The eclipse of darwinism: Anti-darwinian evolution theories in the decades around 1900. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Bowler PJ (2009) *Evolution: The history of an idea*. California University Press, Los Angeles.
- Brauckmann S (2008) The many spaces of Karl Ernst von Baer. *Biol Theory* 3:85–89.
- Brink RA (1956) A genetic change associated with the R locus in maize which is directed and potentially reversible. *Genetics* 41:872–889.
- Casetta E (2020) Preformation vs. epigenesis: Inspiration and haunting within and outside contemporary philosophy of biology. *Riv Estet* 74:119–138.
- Chapelle V and Silvestre F (2022). Population epigenetics: The extent of DNA methylation variation in wild animal populations. *Epigenomes* 6:31.
- Darwin C (1859) *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*. John Murray, London.
- Davis M (2017) Late victorian holocausts El Niño famines and the making of the Third World. Verso, London.
- Daxinger L and Whitelaw E (2012) Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet* 13:153–162.
- Deans NC, Talbot JERB, Li M, Sáez-González C, Hövel I, Heavens D, Stam M and Hollick JB (2024) Paramutation at the maize *pl1* locus is associated with RdDM activity at distal tandem repeats. *PLoS Genetics* 20:e1011296.
- DeChiara TM, Robertson EJ and Efstratiadis A (1991) Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 64:849–859.
- Doskocil J and Sorm F (1962) Distribution of 5-methylcytosine in pyrimidine sequences of deoxyribonucleic acids. *Biochem Biophys Acta* 55:953–959.
- Edwards AW (2008) G. H. Hardy (1908) and Hardy-Weinberg equilibrium. *Genetics* 179:1143–1450.
- Eriksen CB (2022) Magnifying the first points of life: Harvey and Descartes on generation and scale. *Hist Sci* 60:524–545.
- Fisher RA (1918) The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans R Soc Edinb* 52:399–433.
- Fisher RA (1930) *The genetical theory of natural selection*. Clarendon Press, Oxford.
- Frommer M, McDonald LE, Millar DS, Collis CM, Watt F, Grigg GW, Molloy PL and Paul CL (1992) A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc Acad Natl Acad Sci U S A* 89:1827–1831.
- Garrod AE (1902) The incidence of alkaptonuria: A study in chemical individuality. *Lancet* 160:1616–1620.
- Garrod AE (1931) *The inborn factors in disease*. Clarendon Press, Oxford.
- Geoghegan JL and Spencer HG (2012) Population-epigenetic models of selection. *Theor Popul Biol* 81:232–422.
- Goldschmidt RB (1935) *Gen und Ausseneigenschaft*. (Untersuchungen an *Drosophila*. I Z indukt Abstamm-u VererbLehre 69:38–69.
- Goldschmidt RB (1940) *The material basis of evolution*. Yale University Press, New Haven
- Goldschmidt RB and Pitrnick LK (1956) New experiments on chemical phenocopies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 42:299–304.
- Goldschmidt RB and Pitrnick LK (1957a) The genetic background of chemically induced phenocopies in *Drosophila*. *J Exp Zool* 135:127–202.
- Goldschmidt RB and Pitrnick LK (1957b) The genetic background of chemically induced phenocopies in *Drosophila*. II. *J Exp Zool* 136:201–228
- Goy I (2018) Was Aristotle the 'father' of the epigenesis doctrine? *Hist Philos Life Sci* 40:28.
- Greally JM (2017) Population epigenetics. *Curr Opin Syst Biol* 1:84–89.
- Grover A and Sharma PC (2016) Development and use of molecular markers: Past and present. *Crit Rev Biotechnol* 36:290–302.
- Haeckel E (1866) *Generelle Morphologie der Organismen*. Vol. 2: Allgemeine Entwicklungsgeschichte der Organismen. Georg Reimer, Berlin.
- Haeckel E (1880) *The history of creation: Or the development of the earth and its inhabitants by the action of natural causes*. Appleton, New York.
- Haldane JBS (1924) A mathematical theory of natural and artificial selection. Part I. *Trans Camb Philos Soc* 23:19–41.
- Haldane JBS (1927) A mathematical theory of natural and artificial selection. Part V: selection and mutation. *Math Proc Camb Philos Soc* 23:838–844.
- Haldane JBS (1932) *The causes of evolution*. Longmans, London.
- Hardy GH (1908) Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 28:29–50.
- Harvey W (1651) *Exercitationes de generatione animalium*. Typis Du-Guardianis, London.
- Hassanine NNAM, Saleh AA, Essa MOA, Adam SY, Mohai Ud Din R,
- Rehman SU, Ali R, Husien HM and Wang M (2025) Candidate genes, markers, signatures of selection, and quantitative trait loci (QTLs) and their association with economic traits in livestock: Genomic insights and selection. *Int J Mol Sci* 26:7688.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, and Lumey LH (2008) Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:17046–17049.
- Henfrey A and Huxley TH (1853) Fragments relating to philosophical zoology. Selected from the works of K. E. von Baer. In: Henfrey A and Huxley TH (eds) *Scientific memoirs, selected from the transactions of foreign academies of science, and from foreign journals*. Taylor and Francis, London, pp 176–238.
- Henikoff S and Greally JM (2016) Epigenetics, cellular memory and gene regulation. *Curr Biol* 26:641–666.
- Holliday R and Pugh JE (1975) DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science* 187:226–232.
- Hubert JN and Demars J (2022) Genomic imprinting in the new omics era: A model for systems-level approaches. *Front Genet* 13:838534.
- Hubby JL and Lewontin RC (1966) A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. I. The number of alleles at different loci in *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* 54:577–594.
- Husby A (2022) Wild epigenetics: Insights from epigenetic studies on natural populations. *Proc R Soc B* 289:20211633

Huxley J (1942) *Evolution: The modern synthesis*. George Allen & Unwin, London.

Inoue A (2023) Noncanonical imprinting: Intergenerational epigenetic inheritance mediated by Polycomb complexes. *Curr Opin Genet Dev* 78:102015.

Jablonska E and Lamb MJ (1989) The inheritance of acquired epigenetic variations. *J Theor Biol* 139:69-83.

Jacobsen SE and Meyerowitz EM (1997) Hypermethylated SUPERMAN epigenetic alleles in *Arabidopsis*. *Science* 277:1100-1103.

Jahuey-Martínez FJ, Martínez-Quintana JA, Rodríguez-Almeida FA, and Parra-Bracamonte GM (2024) Exploration and enrichment analysis of the QTLome for important traits in livestock species. *Genes (Basel)* 15:1513

Johannes F, Porcher E, Teixeira FK, Saliba-Colombani V, Simon M, Agier N, Bulski A, Albuissou J, Heredia F, Audigier P et al. (2009) Assessing the impact of transgenerational epigenetic variation on complex traits. *PLoS Genetics* 5:e1000530

Johnson TB and Coghill RD (1925) Researches on pyrimidines. C11. The discovery of 5-methyl-cytosine in tuberculinic acid, the nucleic acid of the tubercle bacillus. *J Am Chem Soc* 47:2838-2844.

Keller AD (1995) Fixation of epigenetic states in a population. *J Theor Biol* 176:211-219.

Kimura M (1968) Evolutionary rate at the molecular level. *Nature* 217:624-626.

Kimura M (1969) The number of heterozygous nucleotide sites maintained in a finite population due to steady flux of mutations. *Genetics* 61:893-903.

Kimura M and Crow JF (1964) The number of alleles that can be maintained in a finite population. *Genetics* 49:725-738.

King JL and Jukes TH (1969) Non-Darwinian evolution. *Science* 164:788-798. Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, Graham Jr JM, Lalande M and

Latt SA (1989) Angelman and Prader-Willi syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 32:285-290. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, Gudjonsson SA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir

A et al. (2012) Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 488:471-475.

Ku CS, Loy EY, Salim A, Pawitan Y and Chia KS (2010) The discovery of human genetic variations and their use as disease markers: Past, present and future. *J Hum Genet* 55:403-415.

Lamarck JBPA de M (1809) *Philosophie Zoologique*. Dentu et l'Auteur, Paris.

Lewontin RC and Hubby JL (1966) A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. II. Amount of variation and degree of heterozygosity in natural populations of *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics* 54:595-609.

Lyon M (1971) Possible mechanisms of X chromosome inactivation. *Nat New Biol* 232:229-232

Magenis RE, Brown MG, Lacy DA, Budden S and LaFranchi S (1987) Is Angelman syndrome an alternate result of del(15)(q11q13)? *Am J Med Genet* 28:829-838.

Maher B (2008) Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 456:18-21.

Malpighi M (1672) *Dissertatio epistolica de formatione pulli in ovo*. John Martin, London.

Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A et al. (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461:747-753.

Marwah IS (2024) The view from the future: Aurobindo Ghose's anticolonial Darwinism. *Am Polit Sci Rev* 118:876-889.

Mayer W, Niveleau A, Walter J, Fundele R and Haaf T (2000) Demethylation of the zygotic paternal genome. *Nature* 403:501-502

Mayr E (1982) *The growth of biological thought: Diversity, evolution, and inheritance*. Harvard University Press, Cambridge.

Morgan GJ (1998) Emile Zuckerkandl, Linus Pauling, and the molecular evolutionary clock, 1959-1965. *J Hist Biol* 31:155-178.

Nicholls RD, Knoll JHM, Butler MG, Karam S and Lalande M (1989) Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 342:281-285

Ohta T (1973) Slightly deleterious mutant substitutions in evolution. *Nature* 246:96-98.

Oswald J, Engemann S, Lane N, Mayer W, Olek A, Fundele R, Dean W, Reik W and Walter J (2000) Active demethylation of the paternal genome in the mouse zygote. *Curr Biol* 10:475-478.

Patel CJ and Manrai AK (2015) Development of exposome correlation globes to map out environment-wide associations. *Pac Symp Biocomput* 20:231-242.

Pauling L, Itano HA, Singer SJ and Wells IC (1949) Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 110:543-548.

Porubsky D, Dashnow H, Sasani, TA, Logsdon GA, Hallast P, Noyes MD, Kronenberg ZN, Mokved T, Koundinya, N, Nolan C et al. (2025) Human de novo mutation rates from a four-generation pedigree reference. *Nature* 643:427-436.

Ptashne M (2007) On the use of word 'epigenetic'. *Curr Biol* 17:R233-R236.

Ptashne M (2013) Epigenetics: Core misconceptions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:7101-7103.

Rakyan VK, Blewitt ME, Druker R, Preis JI and Whitelaw E (2002) Metastable epialleles in mammals. *Trends Genet* 18:348-351.

Rappaport SM and Smith MT (2010) Environment and disease risks. *Science* 330:460-461.

Reilly PR (2015) Eugenics and involuntary sterilization: 1907-2015. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 16:351-368.

Richards EJ (2006) Inherited epigenetic variation – Revisiting soft inheritance. *Nat Rev Genet* 7:395-401.

Slatkin M (2009) Epigenetic inheritance and the missing heritability problem. *Genetics* 182:845-850.

Smocovitis, VB (1994) *Organizing evolution: Founding the society for the study of evolution (1939-1950)*. *J Hist Biol* 27:241-309.

Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási A-L and Miller GW (2020) The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science* 367:392-396.

von Baer KE (1828) *Über Entwicklungsgeschichte der Thiere: Beobachtung und Reflexion*. Impression Analstatique Culture et Civilization, Bruxelles.

Waddington CH (1942) The epigenotype. *Endeavour* 1: 18-20. [Reprint: *Int J Epidemiol* 41:10-13 2012].

Waddington CH (1953) Genetic assimilation of an acquired character. *Evolution* 7:118-126.

Waddington CH (1957) *The strategy of the genes*. Allen and Unwin, London.

Wallace AR (1858) On the tendency of varieties to depart indefinitely from the original type. *J Proc Linn Soc Lond Zool* 3:53-62.

Weghorn D, Balick DJ, Cassa C, Kosmicki JA, Daly MJ, Beier DR and Sunyaev SR (2019) Applicability of the mutation-selection balance model to population genetics of heterozygous protein-truncating variants in humans. *Mol Biol Evol* 36:1701-1710.

Weinberg W (1908) Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jh Ver vaterl Naturkunde Württemberg* 64:369-382.

Wild CP (2005) Complementing the genome with an "exposome": The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1847-1850.

Wolff CF (1774) *Theoria Generationis*. Typis et sumtu Io. Christ. Hendel, Halae ad Salam.

Wright S (1931) Evolution in Mendelian populations. *Genetics* 16:97-159.

Wright S (1932) The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution. *Proc Sixth Int Congr Genet* 1:356-366.

Wright S (1938) The distribution of gene frequencies in populations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 24:253-259.

Wright S (1943) Isolation by distance. *Genetics* 28:114-138.

Zuckerkandl E and Pauling L (1962) Molecular disease, evolution, and genic heterogeneity. In: Kasha M and Pullman B (eds) *Horizons in biochemistry: Albert Szent-Györgyi dedicatory volume*. Academic Press, New York, pp 189-225.

Zuckerkandl E and Pauling L (1965) Evolutionary divergence and convergence in proteins. In: Bryson V and Vogel H (eds) *Evolving Genes and Proteins*. Academic Press, New York, pp. 97-166.

Internet resources*

Garrod A (1931) The inborn factors in disease: An essay, [https:// wellcomecollection.org/works/kb7ut94c](https://wellcomecollection.org/works/kb7ut94c) (accessed 8 September 2025)

Goldschmidt R (1935) Gen und Außeneigenschaft, <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01762870> (accessed 8 September 2025)

Harvey W (1651) Exercitationes de generatione animalium. Quibus accedunt quaedam de partu; de membranis ac humoribus uteri; & de conception, <https://archive.org/details/exercitationesde00harv/page/n7/mode/2up> (accessed 8 September 2025)

Haeckel E (1866) Generelle Morphologie der Organismen, [https:// archive.org/details/bub_gb_wghbAAAAQAAJ/mode/2up](https://archive.org/details/bub_gb_wghbAAAAQAAJ/mode/2up) (accessed 8 September 2025)

Haeckel E (1880) The history of creation: Or the development of the earth and its inhabitants by the action of natural causes, [https:// www.gutenberg.org/cache/epub/40472/pg40472-images.html](https://www.gutenberg.org/cache/epub/40472/pg40472-images.html) (accessed 8 September 2025)

Malpighi M (1672) Dissertatio epistolica de formatione pulli in ovo, <https://wellcomecollection.org/works/x8fe5bxw/items> (accessed 4 September 2025)

Platt JA (1912) On the Generation of Animals, https://en.wikisource.org/wiki/On_the_Generation_of_Animals/Book_I (accessed 48 September 2025) von Baer KE (1828, 1837) Über Entwicklungsgeschichte der Thiere. Beobachtung und Reflexion, <https://archive.org/details/berentwickelun01baer/page/n5/mode/2up> (accessed September 5, 2025)

Weinberg W (1908) Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. https://www.zobodat.at/pdf/Jh-Ver--vaterl-Naturkunde-Wuerttemberg_64_0369-0382.pdf (accessed 84 September 2025)

Wolff CF (1774) Theoria generationis, <https://archive.org/details/b30506256/page/n3/mode/2up> (accessed 4 September 2025)

Associate Editor: Savio Farias

License information: This is an open-access article distributed under the terms of the

Creative Commons Attribution License (type CC-BY), which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited.

*Some of the works here referred are primary sources referred by others. They were not consulted because they were written in languages not understood by the author but are kept here for reference.