

Epigenética populacional: notas históricas e aplicações na saúde humana

Sergio Russo Matioli

Departamento de Genética e

Biologia evolutiva

IB – USP

srmatiol@ib.usp.br

<http://srmatioli.ib.usp.br>

Fonte e acesso ao pdf desta apresentação

Matioli, SR (2026). Population epigenetics: Historical notes and applications in human health. *Genetics and Molecular Biology*, 49(suppl 2), e20250203

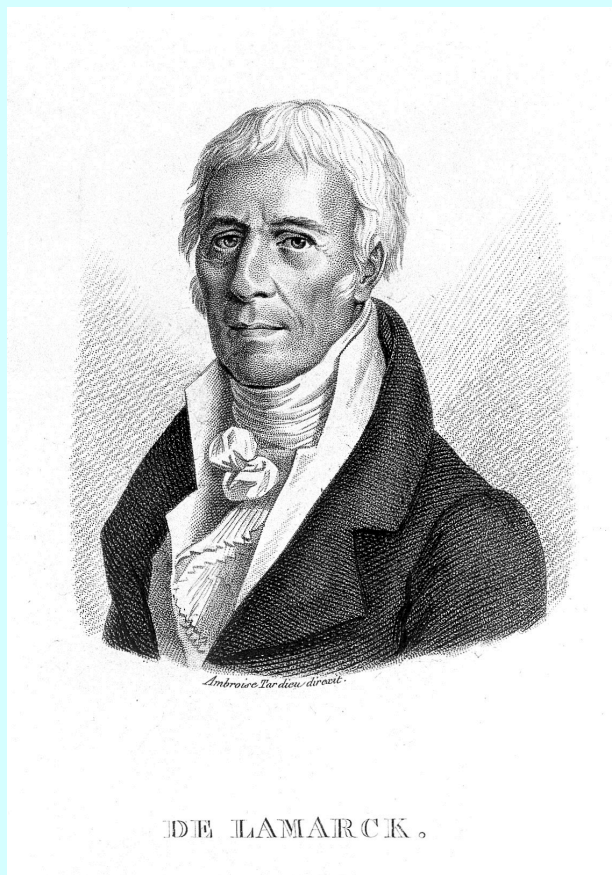
DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2025-0203>

PDF: https://srmatioli.ib.usp.br/SRM_Filosofia_Cel_Prot_2026.pdf

Estrutura da apresentação

1. Evolução por Lamarck.
2. Evolução darwiniana: populações.
3. Genética de populações clássica.
4. Bases moleculares de doenças humanas hereditárias.
5. Polimorfismos protéicos e de DNA
6. Estudos de associação loci-característica.
7. Aristóteles e a epigênese.
8. Teorias do desenvolvimento.
9. Epigênese e epigenética.
10. Marcas epigenéticas.
11. Epigenética de populações.
12. Implicações na saúde humana
13. Perspectivas futuras.

Lamarck (1744-1829)



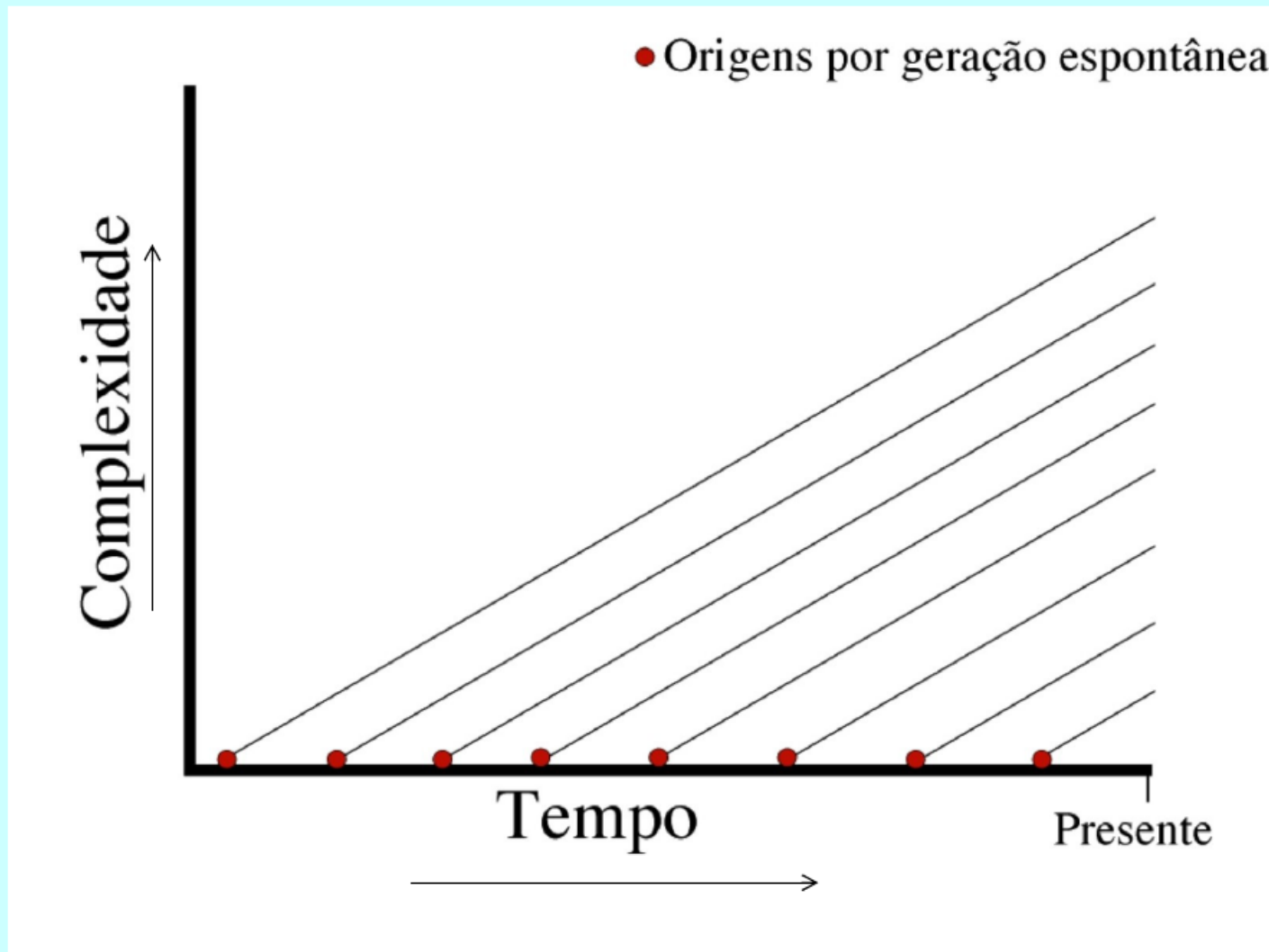
Jean Baptiste Pierre Antoine de Monet, Chevalier de Lamarck propôs a evolução dos organismos através de uma série de mecanismos, entre eles a herança de caracteres adquiridos.

<https://wellcomeimages.org/indexplus/image/L0014871.html>

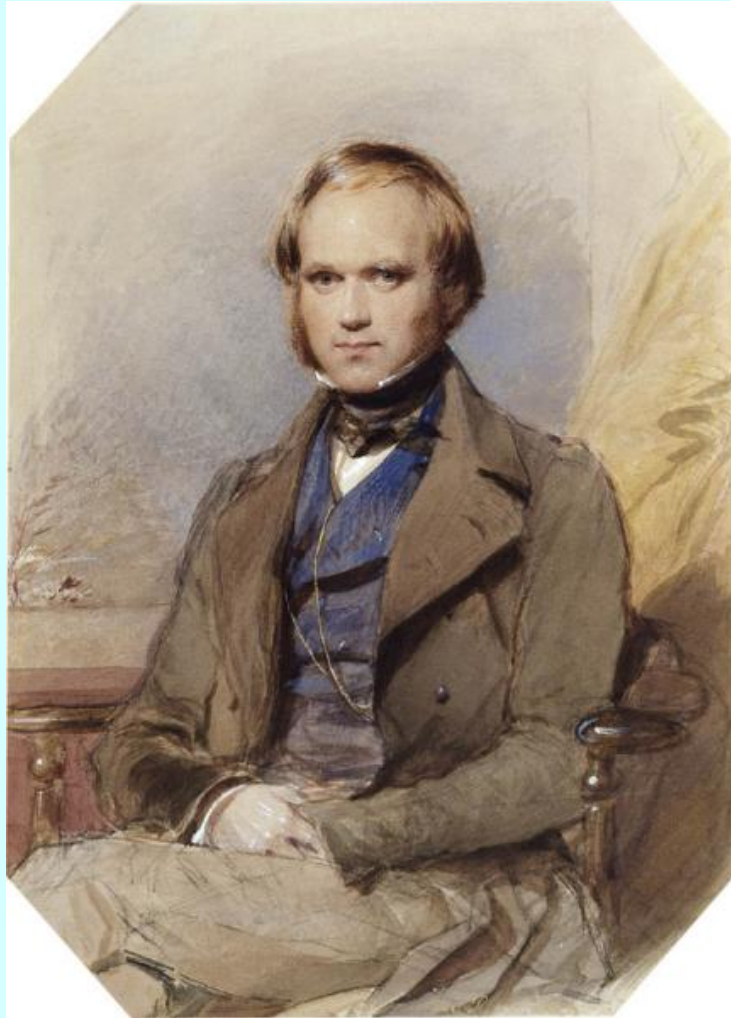
As quatro leis da evolução de Lamarck

1. Tendência para o aumento da complexidade (como aquela que produz um organismo a partir de um ovo).
2. Surgimento de novos órgãos por movimentos de fluidos corpóreos.
3. Uso e desuso (Hipertrofia de órgãos muito usados e atrofia daqueles pouco usados).
4. Herança de caracteres adquiridos (Modificações ocorridas nos pais são transmitidas aos filhos).

A evolução tal qual imaginada por Lamarck



Charles Robert Darwin (1809-1882)



George Richmond, 1840

<https://esajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1890/0012-9623-91.4.398>

Naturalista inglês, propôs, com Alfred Russel Wallace, a teoria da evolução por seleção natural, uma das teorias científicas mais revolucionárias de todos os tempos. Escreveu *A origem das espécies*.

A teoria da evolução por seleção natural de Darwin e Wallace (Mayr, 1963)

Observação 1: O potencial reprodutivo dos organismos é muito grande.

Observação 2: O ambiente limita o potencial reprodutivo.

Conclusão 1: Existe “luta” pela sobrevivência.

Observação 3: Existe variação entre os indivíduos nas populações.

Conclusão 2: Os indivíduos que sobrevivem o devem a características propícias em relação ao ambiente.

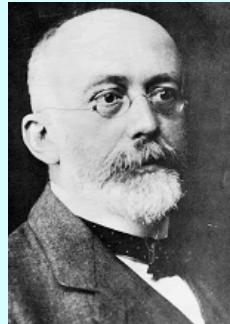
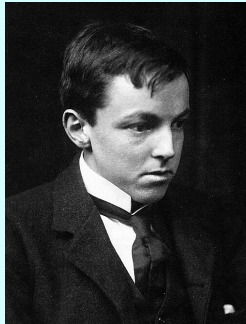
Observação 4: Os filhos se assemelham aos pais.

Conclusão 3: As características se aprimoram ao longo do tempo de acordo com o ambiente.

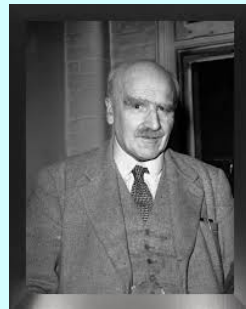
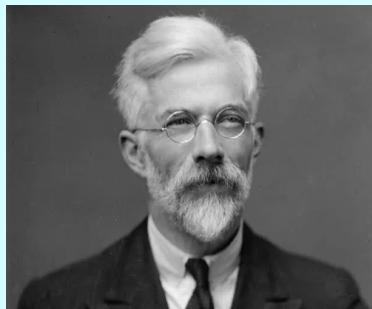
Teoria sintética da evolução (~1930-1940):

- Surgiu depois de uma disputa entre os “biometristas” e os “mendelistas”.
- A “síntese” tinha uma verdadeira conotação dialética, pois ambas escolas tinham fundamentos.
- A síntese incorporou os achados da Genética do começo do século XX à teoria da evolução de Darwin.

Genética de populações

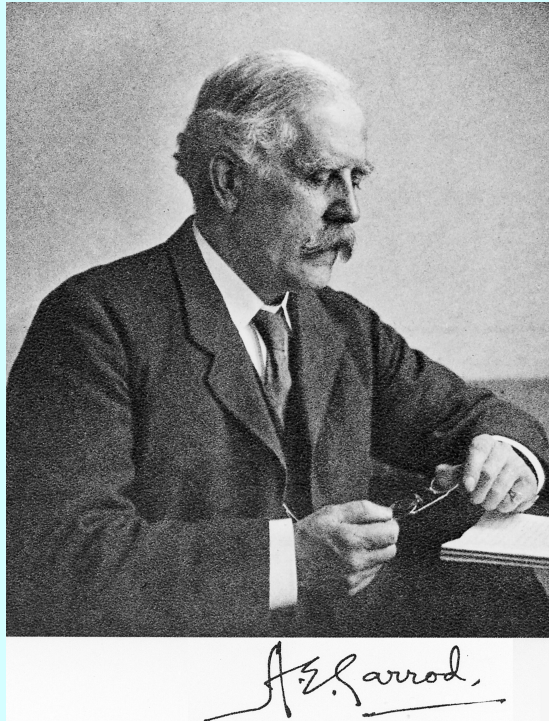


1908 Godfrey H. Hardy, Wilhem Weinberg



1930-1940 Ronald A.
Fisher, J.B.S. Haldane e
Sewall Wright

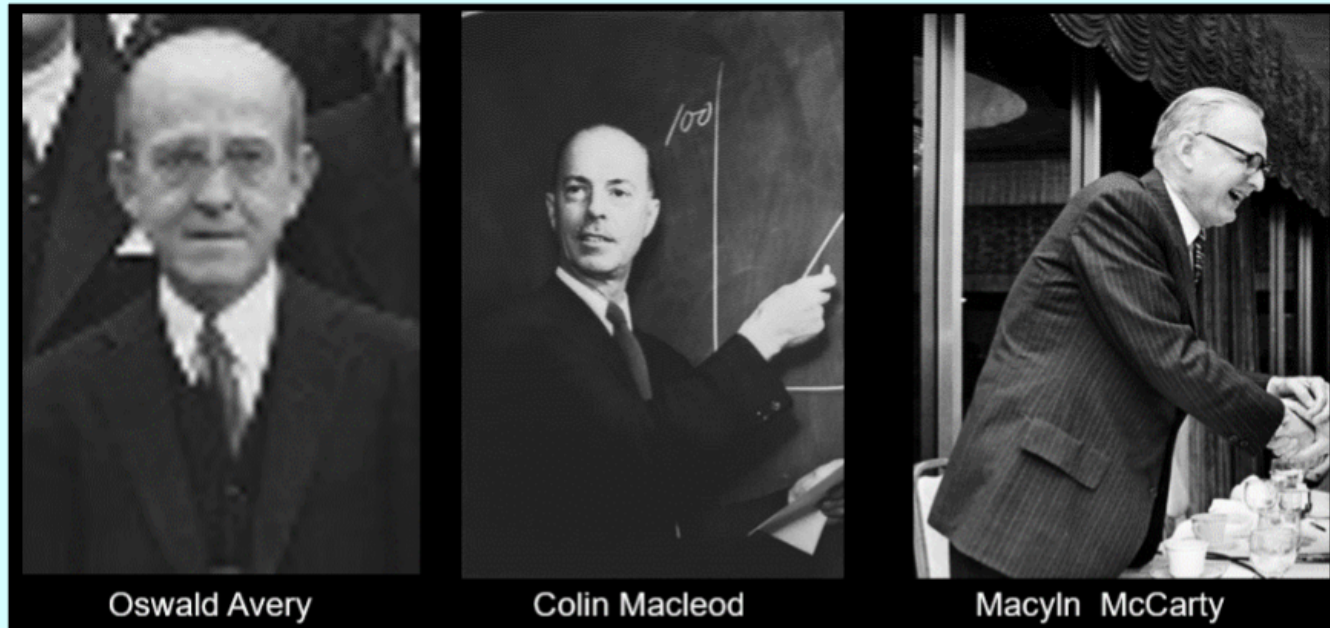
Bases moleculares de doenças hereditárias



Sir Archibald Garrod, médico inglês, propôs, em 1902 que doenças hereditárias eram causadas por erros de metabolismo causados por deficiências em proteínas.

<https://wellcomeimages.org/indexplus/image/M0018311.html>

Bases moleculares de doenças hereditárias



Oswald Avery

Colin Macleod

Maclyn McCarty

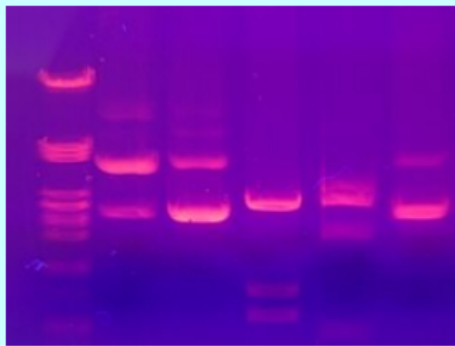
<http://scalar.usc.edu/2012/01/scalar-ns#Media>

Em 1944, Oswald Avery, Colin Macleod e Maclyn McCarty lançam a hipótese “um gene, uma enzima”.

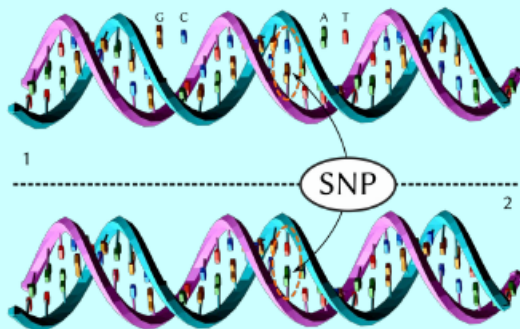
Polimorfismos moleculares



1960-1970 aloenzimas

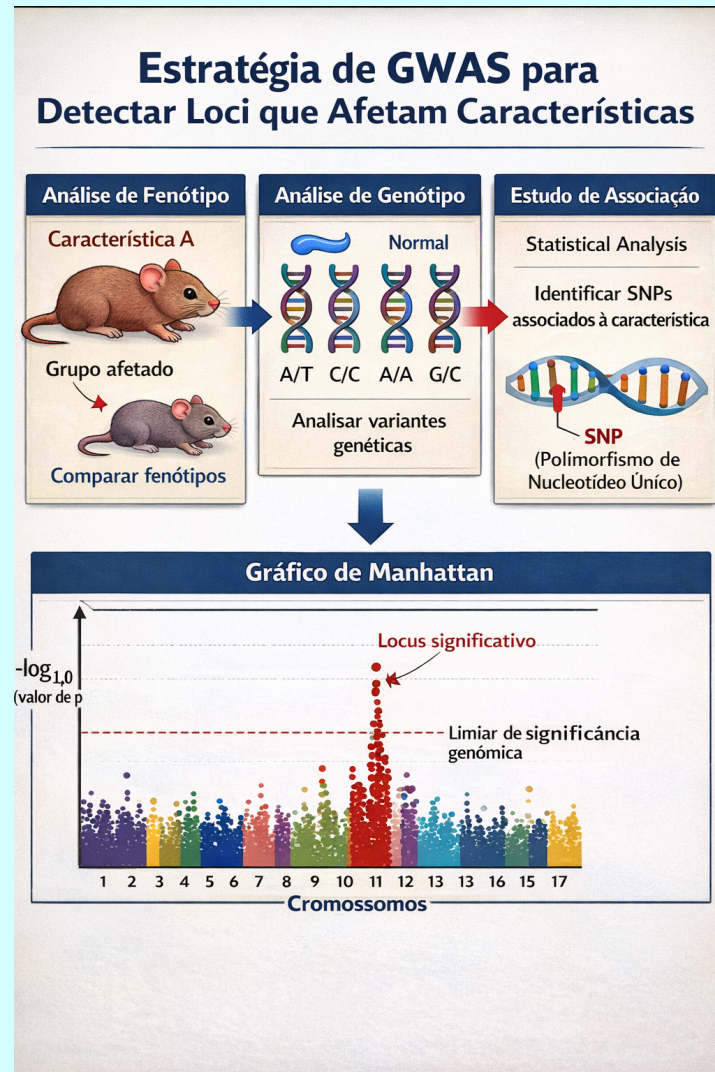


1970 - 1980 Polimorfismos de DNA



1990 – SNPs Polimorfismos de um único nucleotídeo

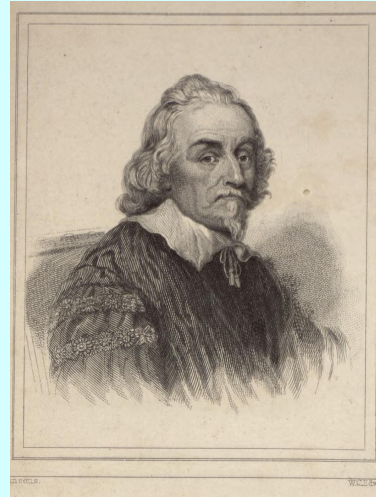
Estratégia de busca de locos gênicos que afetam um caráter



Da epigênese à epigenética



Aristóteles

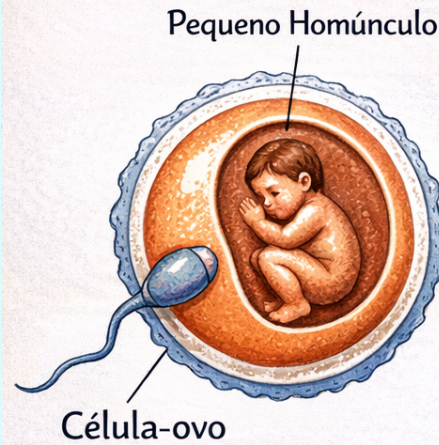


William Harvey

- Aristóteles formulou uma visão de desenvolvimento progressivo dos organismos.
- Harvey (1651) consolidou o termo epigênese em oposição ao pré-formacionismo.
- Wolff e von Baer deram base embriológica moderna ao problema.
- Waddington (1942) cunhou “epigenética” para ligar genes, desenvolvimento e variação fenotípica.

Teorias do desenvolvimento

Teoria da Pré-formação



Humano
Pré-formado
Miniatura

Homenzinho
Dentro do
Espermatozoide
& Óvulo

Humano Pré-formado
Miniatura

Teoria da Epigênese



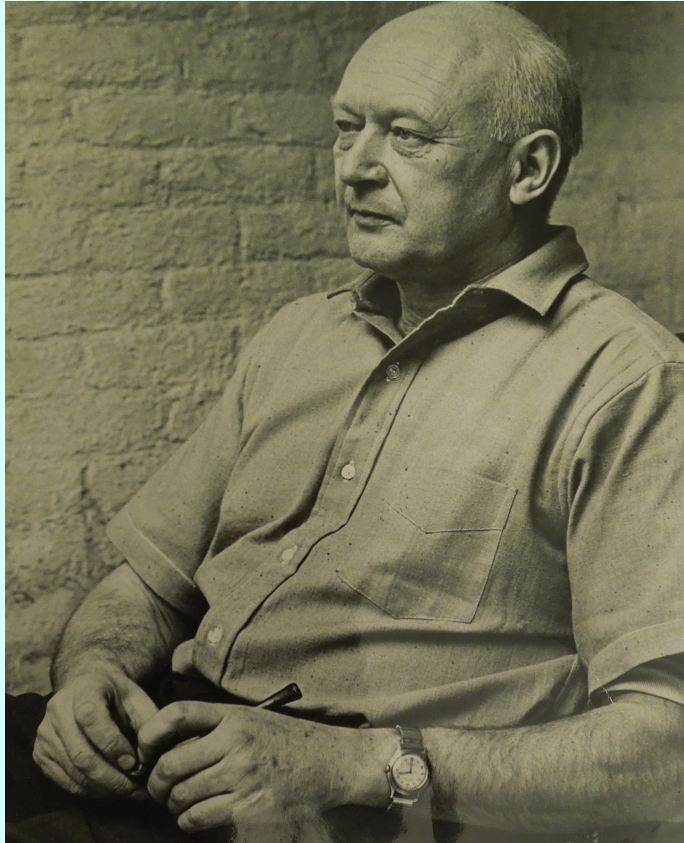
Richard Goldschmidt



Richard Goldschmidt, geneticista alemão/norte-americano, propôs, nas décadas de 193 e 1940, que grandes mudanças na evolução são causadas por “macromutações”, que resultariam em grandes mudanças no desenvolvimento.

<https://gepris-historisch.dfg.de/person/5103868>

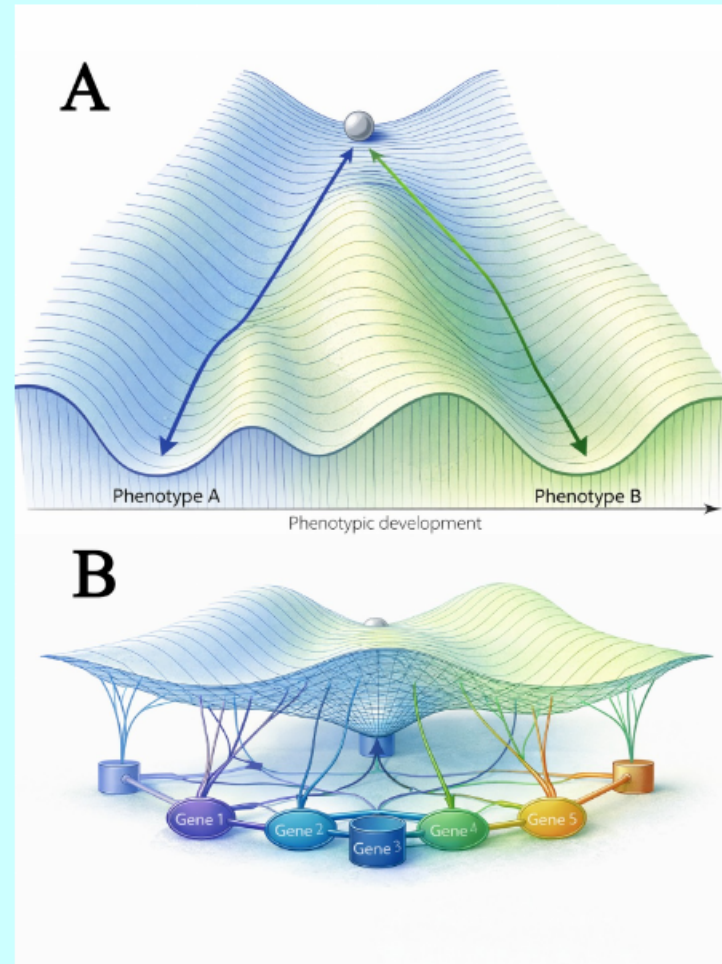
Conrad Waddington



Conrad Waddington, embriologista inglês, cunhou em 1942 o termo “epigenética” referente ao estudo da hereditariedade do desenvolvimento.

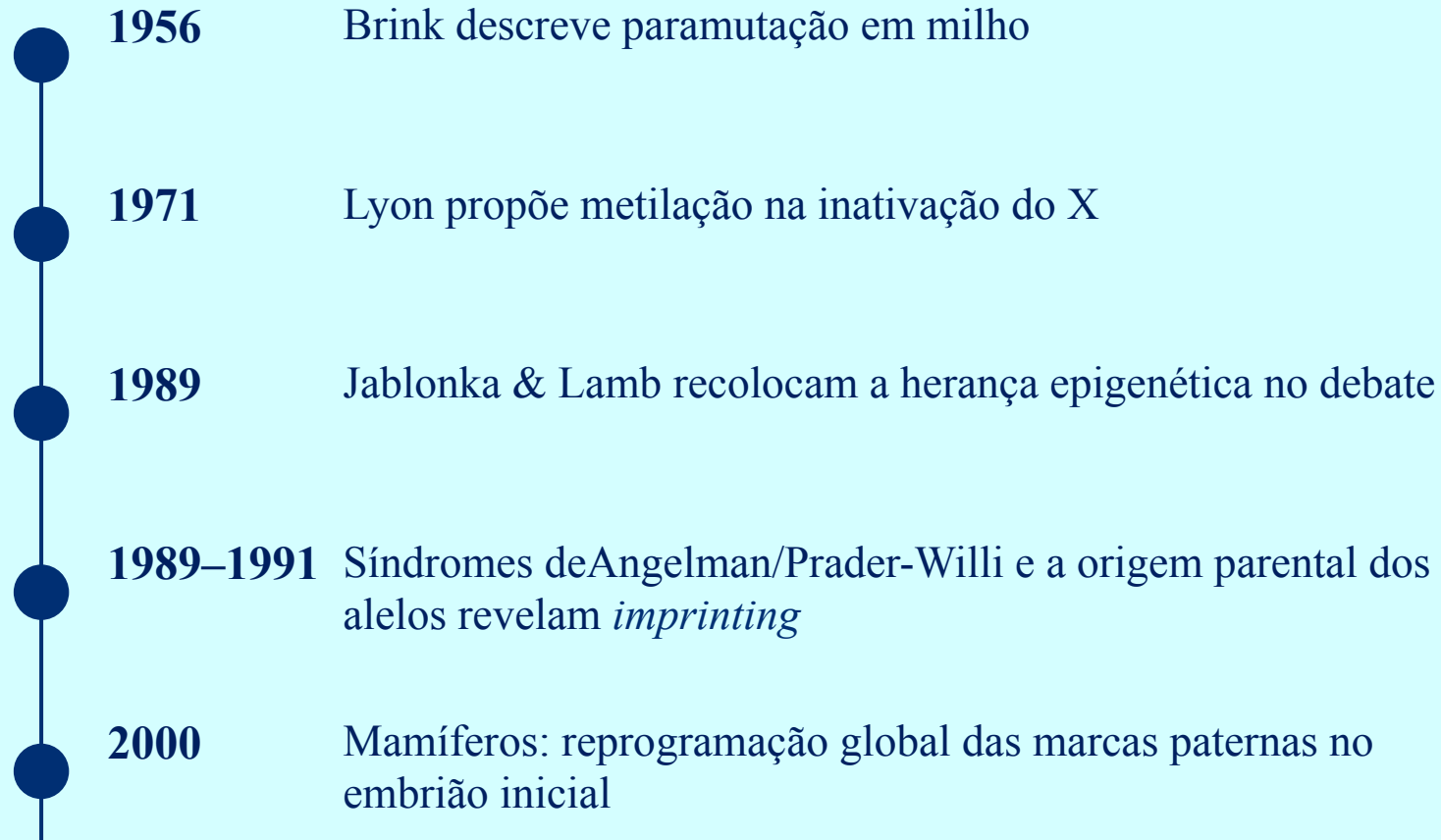
<https://libraryblogs.is.ed.ac.uk/towardsdolly/tag/george-clayton/>

Genes e fenótipos



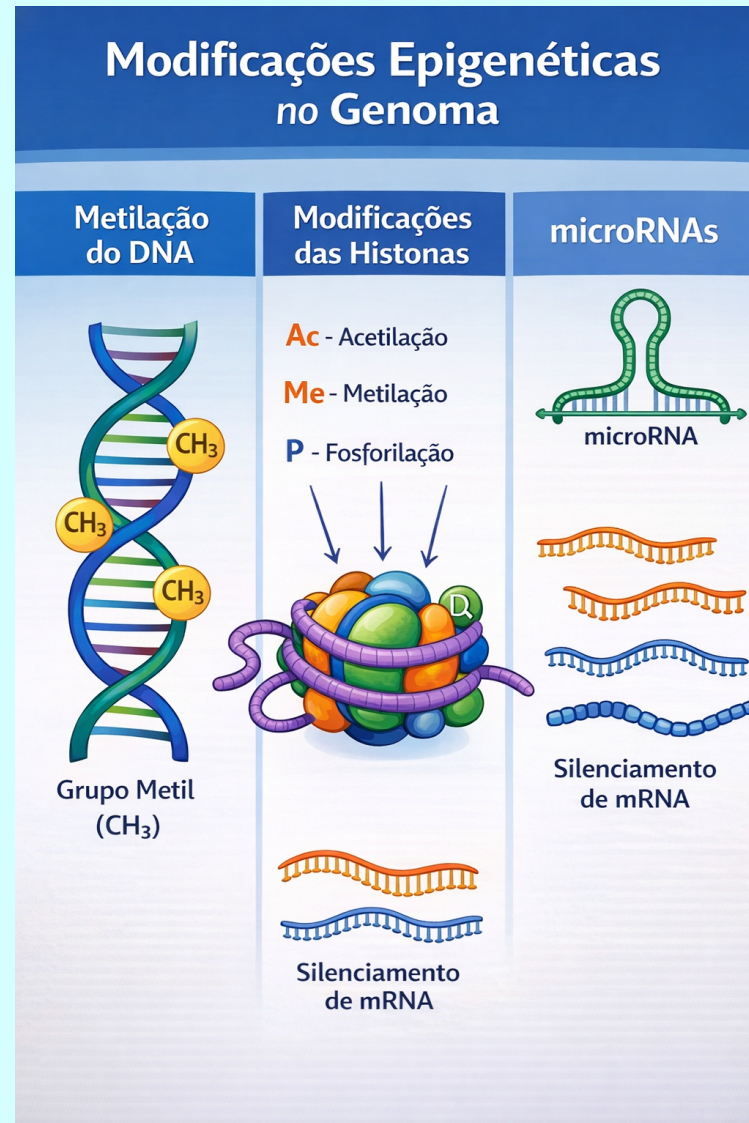
Canalização segundo Waddington

Marcos experimentais decisivos



Esses achados tornam plausível incorporar marcas epigenéticas a modelos populacionais — mas sem abandonar os filtros clássicos de genética de populações.

Modificações epigenéticas



Epigenética de populações: o que muda?

Genética de populações

- alelos e genótipos
- mutação, seleção, deriva e migração
- frequências gênicas relativamente estáveis entre gerações

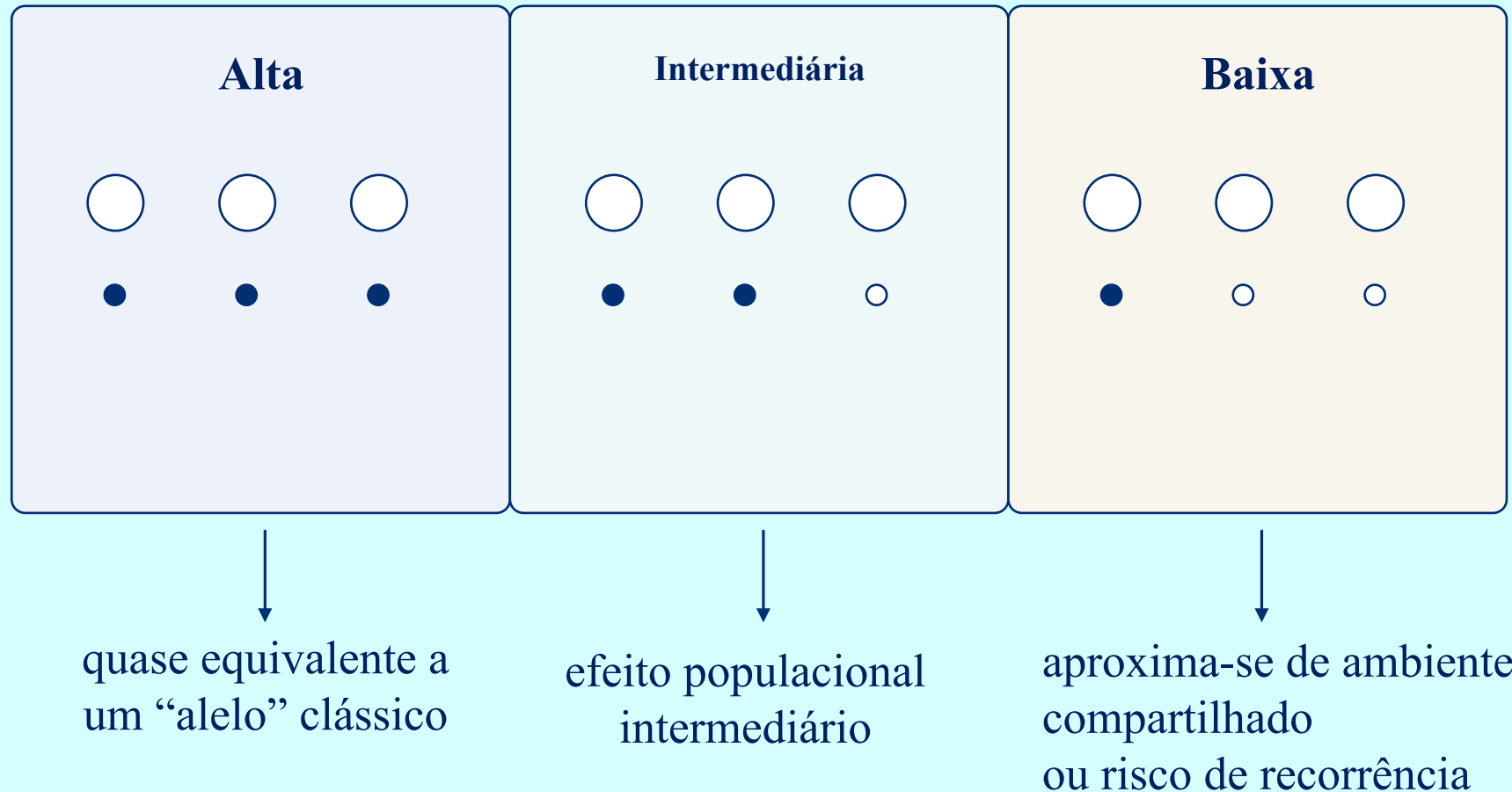


Epigenética de populações

- epialelos
- marcas regulatórias herdáveis sem mudança na sequência
- estabilidade transgeracional passa a ser o parâmetro central

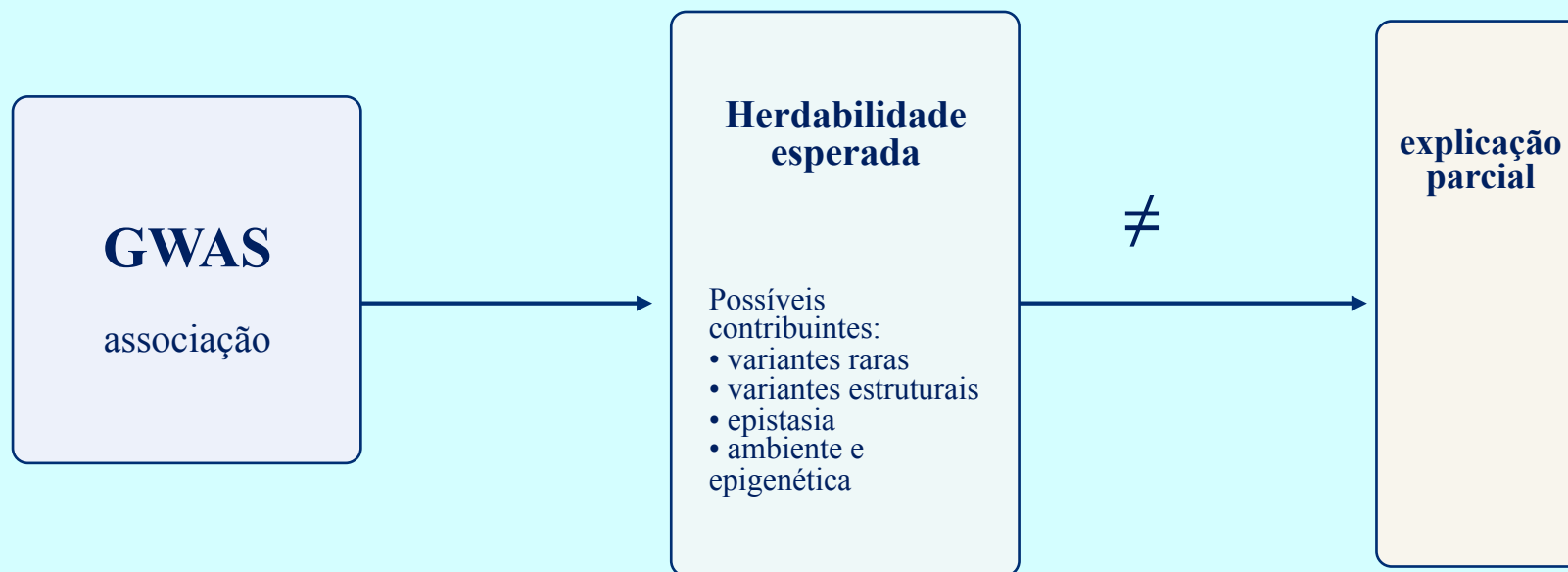
Quando as marcas epigenéticas são muito estáveis, o comportamento populacional se aproxima do modelo clássico; quando são pouco estáveis, o efeito lembra risco de recorrência e ambiente compartilhado.

Estabilidade transgeracional dos epialelos



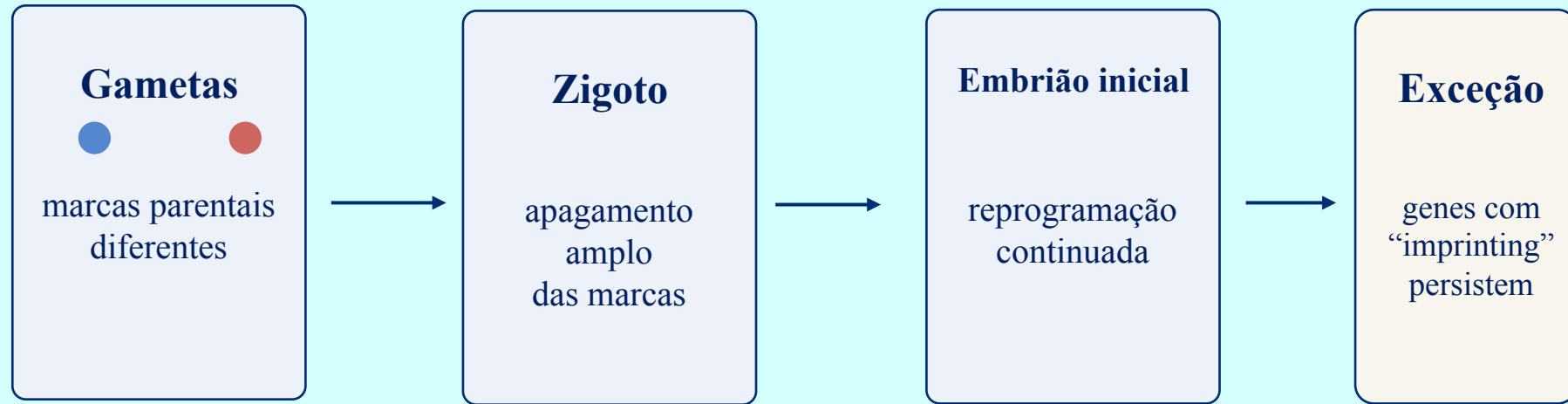
Em humanos, a reprogramação embrionária e da linhagem germinativa limita a estabilidade de muitas marcas.

Herança faltante em doenças complexas



A epigenética pode ser um dos candidatos a explicar parte da discrepância entre herdabilidade estimada e poder preditivo observado nos estudos de associação.

Imprinting e reprogramação em mamíferos



Consequência: em humanos, nem toda alteração epigenética observada em um indivíduo tem probabilidade elevada de atravessar várias gerações.

Assim, o peso populacional da epigenética depende menos da existência da marca e mais de sua persistência intergeracional.

Exemplo humano: *Dutch Hunger Winter*



Países Baixos, contexto do pós-guerra

- A fome de 1944–1945 tornou-se um caso clássico de programação biológica precoce.
- Adultos expostos no período pré-natal apresentaram consequências metabólicas e de saúde ao longo da vida.
- Décadas depois, indivíduos expostos mostraram menor metilação do gene IGF2.

Entretanto: forte evidência de efeito intergeracional não equivale automaticamente a herança epigenética multigeracional estável.

Genoma, exposoma e fenótipo

Sequenciar o genoma já é rotineiro; medir exposições com a mesma resolução ainda não é.

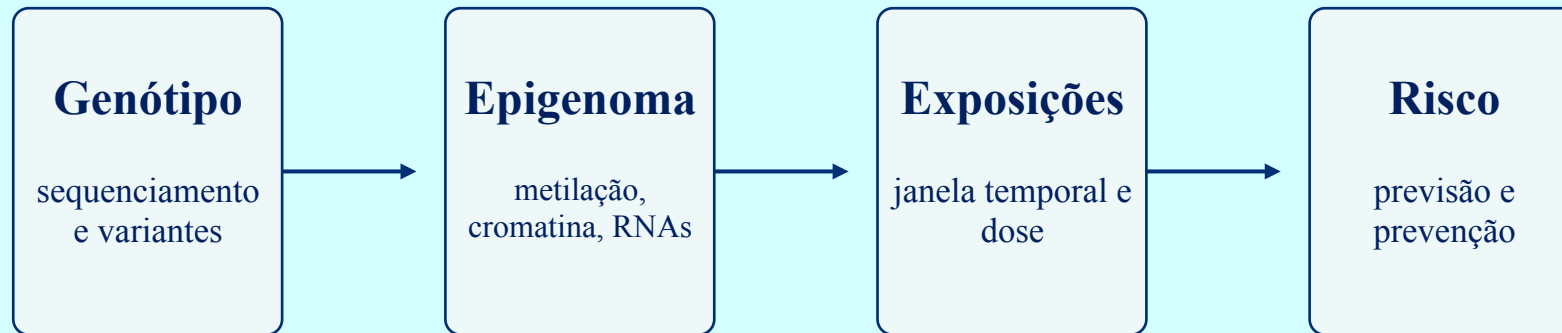
Essa assimetria limita a inferência causal em epidemiologia epigenética.

Há necessidade de abordagens integrativas e monitoramento longitudinal.



Exposições ambientais são heterogêneas e difíceis de medir

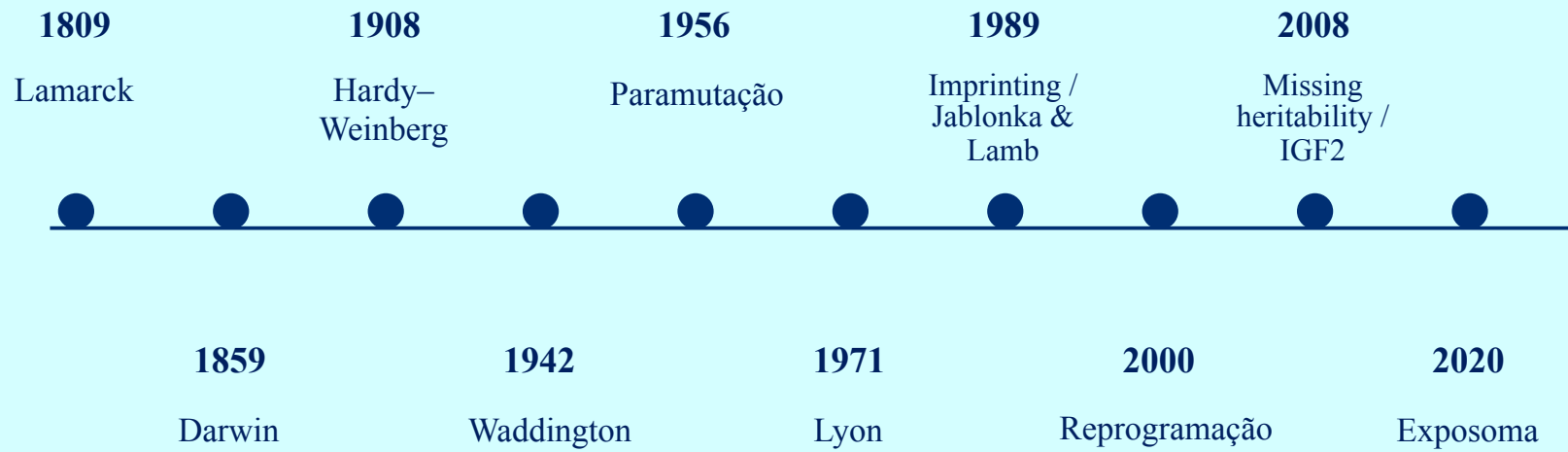
Perspectivas para saúde humana



Aplicação plausível: estratificar risco e identificar períodos sensíveis da vida, mais do que esperar uma “substituição” simples da genética mendeliana por epialelos em humanos.

Prioridades metodológicas: coortes longas, repetição de medidas, tecidos relevantes e integração com dados ambientais.

Cronologia



Mensagem final

1. A epigenética de populações amplia, mas não substitui, a genética de populações clássica.
2. Em humanos, a importância populacional das marcas epigenéticas depende sobretudo de sua estabilidade entre gerações.
3. O maior ganho prático está em integrar genoma, epigenoma e exposoma para entender risco, desenvolvimento e saúde ao longo da vida.

Referências selecionadas

Matioli SR (2026). Population epigenetics: Historical notes and applications in human health. *Genetics and Molecular Biology* 49(suppl 2), e20250203.

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

Manolio TA et al. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461:747–753.

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

Daxinger L & Whitelaw E (2012). Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet* 13:153–162.

Heijmans BT et al. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *PNAS* 105:17046–17049.

Vermeulen R et al. (2020). The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science* 367:392–396.