

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

NATÁLIA BISPO VIEIRA DE MELO

**UMA ANÁLISE CIENCIOMÉTRICA DOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS NO
PROCESSO DE DIFERENCIAÇÃO OSTEOGÊNICA**

DOIS VIZINHOS

2025

NATÁLIA BISPO VIEIRA DE MELO

**UMA ANÁLISE CIENCIOMÉTRICA DOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS NO
PROCESSO DE DIFERENCIAÇÃO OSTEOGÊNICA**

**A scientometric analysis of the epigenetic mechanisms in the process of
osteogenic differentiation**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso de pós-graduação apresentado como requisito do curso de Especialização em Biologia Molecular - Habilitação em Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientadora: Nédia de Castilhos Ghisi

DOIS VIZINHOS

2025



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

NATÁLIA BISPO VIEIRA DE MELO

**UMA ANÁLISE CIENCIOMÉTRICA DOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS NO
PROCESSO DE DIFERENCIAÇÃO OSTEOGÊNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de pós-graduação
apresentado como requisito do curso de
Especialização em Biologia Molecular - Habilitação
em Biotecnologia da Universidade Tecnológica
Federal do Paraná (UTFPR).

Orientadora: Nédia de Castilhos Ghisi

Data de aprovação: 11/junho/2025

Filipe Guilherme Andrade de Godoi
Doutorado
Universidade de São Paulo

Douglas Fernando Zimmer
Mestrado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Nédia de Castilhos Ghisi
Doutorado
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

**DOIS VIZINHOS
2025**

RESUMO

As células-tronco mesenquimais (MSCs) são uma opção altamente promissora para aplicações terapêuticas em medicina regenerativa e engenharia de tecidos devido ao seu potencial de diferenciação e capacidade de regeneração. Na diferenciação osteogênica, as células-tronco mesenquimais se transformam em osteoblastos, as células responsáveis pela formação óssea. A regulação epigenética é um fator importante para controlar a diferenciação e proliferação das MSCs, e cada vez mais vem aumentando os esforços para entender os mecanismos de regulação. A cienciometria pode auxiliar na compreensão das tendências nesta área de estudo através da análise da literatura disponível. O objetivo desse trabalho foi realizar uma análise cienciométrica sobre os mecanismos epigenéticos estudados no processo de diferenciação osteogênica de células tronco mesenquimais, fornecendo o estado da arte e perspectivas futuras. Para isso, foi utilizada a base de dados científicos *Web of Science* e estabelecidos termos de busca adequados e métricas para a análise. Foram selecionados artigos científicos que passaram pelas etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão no estudo. Os programas Microsoft Excel, VOSViewer e o WoS Citation Report foram utilizados na análise dos dados e criação de imagens e gráficos. Foram selecionados 288 artigos elegíveis para a análise cienciométrica, publicados em 129 periódicos diferente. Observa-se uma tendência de crescimento no número de publicações e citações sobre o tema. Os países que mais publicaram artigos sobre o assunto foram China e Estados Unidos da América, de onde também pertencem os principais autores. O mecanismo epigenético mais estudado foi a modificação das histonas, seguido por metilação do DNA, microRNAs e remodelação da cromatina. Células tronco mesenquimais foram o tipo celular predominante e os tecidos de origem das células mais representativos foram a medula óssea e tecido adiposo. Células humanas e de roedores prevaleceram nas análises. Esta análise cienciométrica demonstra a crescente relevância da epigenética e da utilização de células tronco para a medicina regenerativa e outras áreas, com tendências futuras de crescimento, porém são mais estudos são necessários para elucidar estes mecanismos.

Palavras-chave: osteogênese; cultura celular; epigenética; cienciometria

ABSTRACT

Mesenchymal stem cells (MSCs) are a highly promising option for therapeutic applications in regenerative medicine and tissue engineering due to their differentiation potential and regenerative capacity. In osteogenic differentiation, mesenchymal stem cells differentiate into osteoblasts, the cells responsible for bone formation. Epigenetic regulation is an important factor in controlling MSC differentiation and proliferation, and efforts to understand the regulatory mechanisms involved have been steadily increasing. Scientometric can assist in understanding trends in this field of study through the analysis of available literature. The aim of this study was to conduct a scientometric analysis of the epigenetic mechanisms studied in the osteogenic differentiation process of mesenchymal stem cells, providing the state of the art and future perspectives. For this purpose, the Web of Science scientific database was used, with appropriate search terms and metrics established for the analysis. Scientific articles that passed through the stages of identification, selection, eligibility, and inclusion in the study were selected. Microsoft Excel, VOSviewer, and the WoS Citation Report were used for data analysis and the creation of images and graphs. A total of 288 eligible articles were selected for scientometric analysis, published in 129 different journals. A growing trend in the number of publications and citations on the topic was observed. The countries with the highest number of publications on the subject were China and the United States of America, which were also the countries of origin of the most prominent authors. The most studied epigenetic mechanism was histone modification, followed by DNA methylation, microRNAs, and chromatin remodeling. Mesenchymal stem cells were the predominant cell type, and the most representative tissue sources were bone marrow and adipose tissue. Human and rodent cells predominated in the analyses. This scientometric analysis demonstrates the increasing relevance of epigenetics and the use of stem cells for regenerative medicine and other fields, with future trends indicating continued growth. However, further studies are needed to elucidate these mechanisms.

Keywords: osteogenesis; cell culture; epigenetics; scientometrics

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 Objetivo	8
2 DESENVOLVIMENTO	9
2.1 Revisão da literatura	9
2.1.1 Epigenética.....	9
2.1.2 Mecanismos Epigenéticos.....	9
2.1.3 Diferenciação osteogênica	10
2.2 Material e Métodos	11
2.2.1 Estratégia de busca.....	11
2.2.2 Critérios de inclusão e triagem do estudo.....	11
2.2.3 Análise de dados.....	13
3 RESULTADOS	14
4 DISCUSSÃO	20
5 CONCLUSÃO	23
6 REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a combinação de terapias regenerativas com tratamento baseado em células-tronco tem sido promissora para o combate a diversas doenças (HMADCHA et al., 2020). As células-tronco mesenquimais (MSCs) possuem uma capacidade natural de regeneração, atuando no processo de reparo em resposta a lesões, como fraturas ou danos teciduais. Suas características, incluindo o potencial de diferenciação em múltiplas linhagens e a facilidade de expansão *in vitro*, fazem desse tipo celular uma opção altamente promissora para aplicações terapêuticas em medicina regenerativa e engenharia de tecidos (PAREKKADAN & MILWID, 2010).

As células-tronco podem ser isoladas de vários tecidos, como cordão umbilical, sangue periférico e dentes, mas as derivadas da medula óssea (BMSCs) e do tecido adiposo (ATSCs) são mais acessíveis e, portanto, as mais comuns (MEIRELLES et al., 2006; HOOGDUIJN & DOR, 2013). Na diferenciação osteogênica, as células-tronco mesenquimais se transformam em osteoblastos, as células responsáveis pela formação óssea (LONG, 2001). Sabe-se que tecido de origem também pode determinar os potenciais de diferenciação osteogênico das MSCs, devido a memória epigenética (XU et al., 2017).

Pesquisas recentes indicam que a regulação epigenética é um fator importante para controlar a diferenciação e proliferação das MSCs (RUI et al., 2015). Durante a diferenciação em um fenótipo celular, mecanismos epigenéticos como a conformação da cromatina, modificações das histonas, marcas de metilação do DNA e RNA não codificantes (ncRNAs) regulam o processo molecular de expressão dos fatores de transcrição (OZKUL & GALDERISI, 2016). Estes fatores são ativados, promovendo a expressão de genes essenciais para a formação óssea (STEIN et al., 2009).

O avanço no campo da epigenética contribui para um maior conhecimento das propriedades exclusivas das MSCs (Lunyak & ROSENFELD, 2008) gerando cada vez mais evidências científicas. Ao identificar padrões nestes dados, podemos perceber lacunas na literatura que possam servir de base para o desenvolvimento de novos projetos. Uma abordagem eficaz para atingir esse objetivo é a Cienciometria, que se dedica à análise quantitativa em campos específicos da

ciência (GOLDENBERG, 2017). Essa metodologia utiliza indicadores que possibilitam identificar tendências em determinados domínios do conhecimento, estimar a abrangência de periódicos e avaliar a produtividade científica de instituições e países (PAL & SARKAR, 2020).

1.1 Objetivo

Dessa forma, considerando a relevância das células tronco para a tratamentos clínicos e terapêuticos, e a importância de investigar as mudanças no padrão regulatório epigenético, o objetivo do estudo foi fornecer uma revisão cienciométrica, analisando a literatura disponível relevante neste tema. Assim, o estudo se propôs a (i) investigar o estado da arte das pesquisas envolvendo mecanismos epigenéticos e diferenciação osteogênica, (ii) entender quais os mecanismos epigenéticos mais estudados; (iii) entender quais são as células tronco mais utilizadas e seus tecidos de origem, assim como a espécie da qual foi retirado o tecido; (iv) identificar os principais periódicos e países onde os estudos são desenvolvidos; (v) analisar as principais palavras-chave; e (vi) identificar as principais tendências futuras nesta linha de pesquisa.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Revisão de Literatura

2.1.1 Epigenética

A regulação epigenética se baseia em mudanças hereditárias no padrão de expressão gênica que ocorrem sem uma mudança na sequência de nucleotídeos (FINCHAM, 1997). Trata-se de um mecanismo de “adaptação estrutural de regiões cromossômicas para registrar, sinalizar ou perpetuar estados de atividade alterados” (BIRD, 2007). O epigenoma, conjunto de marcas epigenéticas no DNA, é influenciado por fatores externos como estressores ambientais, incluindo dieta, exposição a toxinas e xenobióticos, entre outros (AROKE *et al.*, 2019). Essas mudanças permanecem à medida que as células se dividem e frequentemente duram por várias gerações (TEVEN *et al.*, 2011).

2.1.2 Mecanismos epigenéticos

Os mecanismos epigenéticos são responsáveis pela repressão e ativação de genes específicos em determinados momentos durante a vida útil da célula, permitindo, por exemplo, a diferenciação do fenótipo de forma definitiva (TEVEN *et al.*, 2011). Os mecanismos epigenéticos compreendem as modificações das histonas, metilação do DNA e RNAs não codificantes (ncRNAs). Alguns autores ainda acrescentam a remodelação da cromatina como um mecanismo epigenético apesar deste estar intimamente relacionado com a modificação das histonas.

As modificações das histonas podem compreender a hiper acetilação e a hipo acetilação da proteína histona. A hiper acetilação está associada à descondensação da cromatina, promovendo maior acessibilidade do DNA e de proteínas de ligação e aumento da atividade transcricional. A hipo acetilação tem o efeito oposto, promovendo a condensação da cromatina e a repressão transcricional. (WANG *et al.*, 2001; (DELCUVE *et al.*, 2009).

A remodelação da cromatina é um mecanismo onde proteínas induzem rearranjos na cromatina, facilitando o acesso ao DNA nucleossômico (DNA e

proteínas histonas). Complexos remodeladores de cromatina usam energia (ATP) para mover ou reorganizar os nucleossomos, causando alterações na conformação da cromatina, facilitando ou dificultando o acesso ao DNA e, sendo assim, influenciando a expressão gênica (OZKUL & GALDERISI, 2016).

A metilação do DNA é o mecanismo epigenético mais estudado (CURTIS *et al.*, 2022) e é uma modificação comum que consiste na transferência de um grupo metil para a posição 5 do carbono da citosina, criando 5-metilcitosina (5-mC). É considerada uma marca epigenética estável que pode ser herdada durante a mitose (BIRD, 2002). Em um tecido, as células podem ter sítios específicos metilados ou não metilados e a expressão de determinado gene é dada como um espectro de 0 a 100% (CURTIS *et al.*, 2022)

Dentre os RNAs não codificantes, os mais bem caracterizados são os microRNAs (miRNAs), que são moléculas de RNA formadas por aproximadamente 21 nucleotídeos (CURTIS *et al.*, 2022). Os miRNAs podem se ligar ao RNA mensageiro (mRNA), resultando na degradação do transcrito alvo e consequente regulação da expressão gênica. Os miRNAs também podem se ligar de forma imperfeita ao mRNA, causando apenas a repressão transcricional, sem a destruição da molécula (BANIASADI *et al.*, 2024).

2.1.3 Diferenciação osteogênica

Células tronco possuem a habilidade de autorrenovação e de diferenciação em múltiplas linhagens celulares. Especialmente, as células tronco mesenquimais (MSCs) podem se diferenciar em osteócitos, condrócitos e adipócitos (OZKUL & GALDERISI, 2016). Na diferenciação osteogênica, à medida que as MSCs se tornam osteoblastos, ocorrem modificações na expressão de proteínas da matriz extracelular como colágeno tipo I e fosfatase alcalina, até a deposição de matriz óssea mineralizada, fundamental para a formação e manutenção do tecido ósseo (LONG, 2012; MOLLENTZE, 2021)

A diferenciação celular está intimamente relacionada aos mecanismos epigenéticos, com ativação ou silenciamento de fatores de transcrição específicos e cascatas de sinalização em resposta a estímulos ambientais. (DENG *et al.*, 2008; DELCUVE *et al.*, 2009). O fator de transcrição *RUNX2* é considerado essencial na osteogênese e responsável pela diferenciação das MSCs em osteoblastos, sendo

expresso em vários estágios do desenvolvimento e maturação óssea. *RUNX2* possui diversos coativadores e correpressores, demonstrando a forte regulação de sua atividade transcricional (OZKUL & GALDERISI, 2016). Além da modulação do *RUNX2*, modificações nas histonas são responsáveis por ativar ou silenciar genes-chave, alterando a conformação da cromatina e modificando a acessibilidade aos genes, promovendo/reprimindo a transcrição (HUANG *et al.*, 2015).

Os miRNAs também desempenham um papel na regulação da diferenciação osteogênica das MSCs (OZKUL & GALDERISI, 2016). Nas etapas iniciais e tardias da diferenciação, os miRNAs agem como reguladores negativos, reprimindo a transcrição de genes osteogênicos (IM & SHIN, 2015).

2.2 Material e Métodos

2.2.1 Estratégia de busca

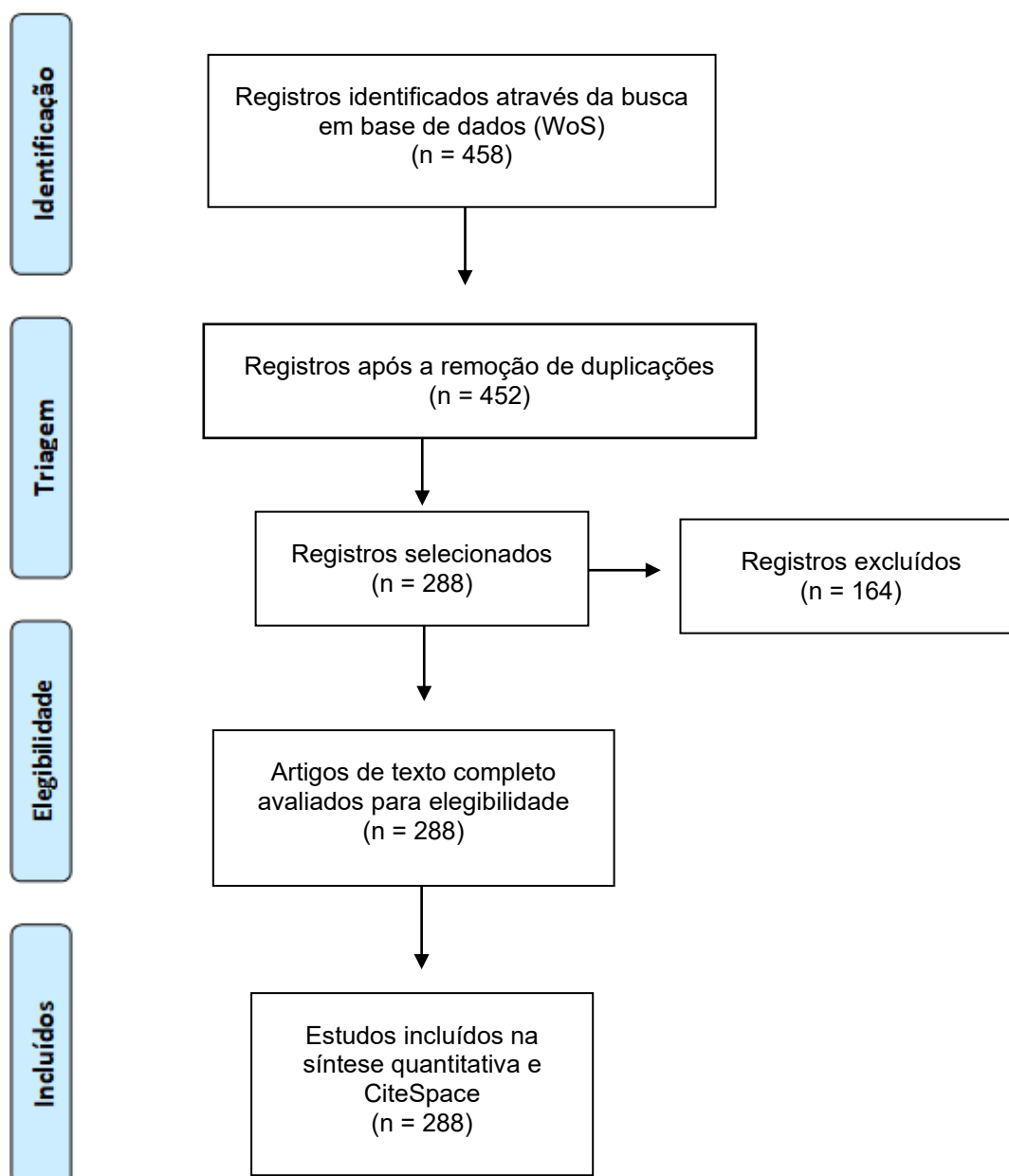
Uma análise cienciométrica foi adotada para quantificar as evidências atuais sobre mecanismos epigenéticos estudados no processo de diferenciação osteogênica de células tronco mesenquimais (MSCs), e foi conduzida de acordo com as diretrizes dos protocolos Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; MOHER *et al.*, 2009). As buscas foram realizadas na coleção principal da base de dados *Web of Science* (WoS – <https://webofknowledge.com>), por ser uma das principais bases internacionais (Harzing & Alakangas, 2016). Os termos de busca usados na base de dados WoS foram TS (Topic Search) = (“epigenetic*”) AND (“osteogenic differentiation” OR “osteogenesis”) AND (“mesenchymal stem cell*” OR “MSCs” OR “stem cell”).

2.2.2 Critérios de inclusão e triagem do estudo

Foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos, dentro do tema do estudo, do banco de dados do WoS no período de 1945 até dezembro de 2024. Para inclusão na análise, os artigos deveriam investigar mecanismos epigenéticos em células pluripotentes cultivadas *in vitro* e submetidas ao processo de diferenciação osteogênica. O fluxograma PRISMA demonstra as etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão de artigos neste estudo (Fig. 1). Artigos de revisão e registros duplicados foram excluídos manualmente, incluindo

apenas artigos científicos. As métricas e indicadores avaliados no estudo são apresentados na Tabela 1.

Figura 1. Fluxograma PRISMA com as estratégias de refinamento para esta cienciometria sobre mecanismos epigenéticos e diferenciação osteogênica.



Fonte: Autoria própria (2025)

2.2.3 Análise de dados

Os dados foram baixados usando a ferramenta WoS “Analyze Results”, que forneceu os anos de publicação, números de publicações na base de dados WoS, países, periódicos e autores. Os dados complementares foram compilados. O programa Microsoft Excel foi utilizado para gerar os gráficos de frequência e um mapa de geolocalização. O WoS Citation Report foi gerado para fornecer o H-Index dos artigos selecionados. O programa VOSViewer v. 1.6.20 (VAN ECK & WALTMAN, 2010) foi utilizado para produzir figuras de rede e agrupamento das palavras-chave mais utilizadas e da ligação de citação entre países.

Tabela 1. Métricas e indicadores utilizadas no estudo.

Métrica	Indicador
Historicidade	Publicações por ano
Citações	Número de citações por ano na base do WoS
Países	Países em que as publicações foram realizadas
Periódicos	Revistas e seus respectivos Fatores de Impacto
Mecanismo epigenético	Qual mecanismo investigado/identificado no estudo (ncRNA não codificante, modificação das histonas, remodelação da cromatina, metilação do DNA)
Célula	Tipo de célula-tronco
Tecido de origem	Tecido doador das células tronco mesenquimais
Espécie	Espécie utilizada para coleta das células

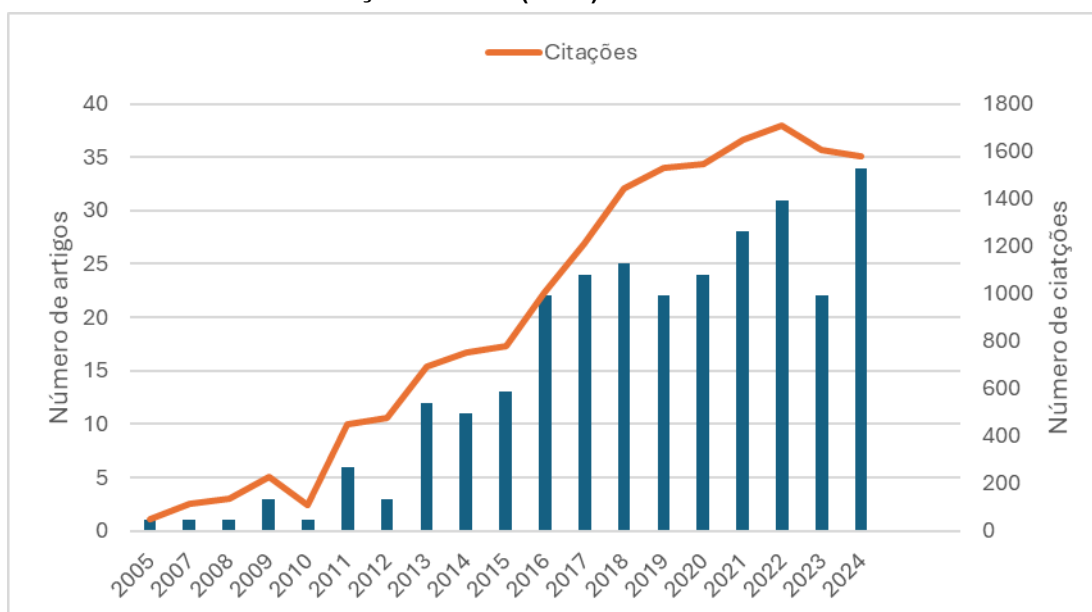
Fonte: Autoria própria (2025)

3 RESULTADOS

Foram obtidos 458 estudos científicos publicados na coleção na base de dados principal do WoS. Os artigos elegíveis para a análise cientiométrica totalizaram 288 artigos. O primeiro estudo avaliando mecanismos epigenéticos no processo de diferenciação osteogênica em células tronco foi publicado em 2005 e, desde então, observa-se uma tendência de crescimento no número de publicações ao longo dos anos (Fig. 2). O número de citações aumentou no mesmo período uma média de 34,77% por ano (Fig. 2). De acordo com o relatório de citações do WoS, 6313 artigos (6131 sem autocitação) citaram os 288 artigos elegíveis do estudo (1945 a dezembro de 2024). A média de citação por item foi de 29,6 e o índice H foi de 51.

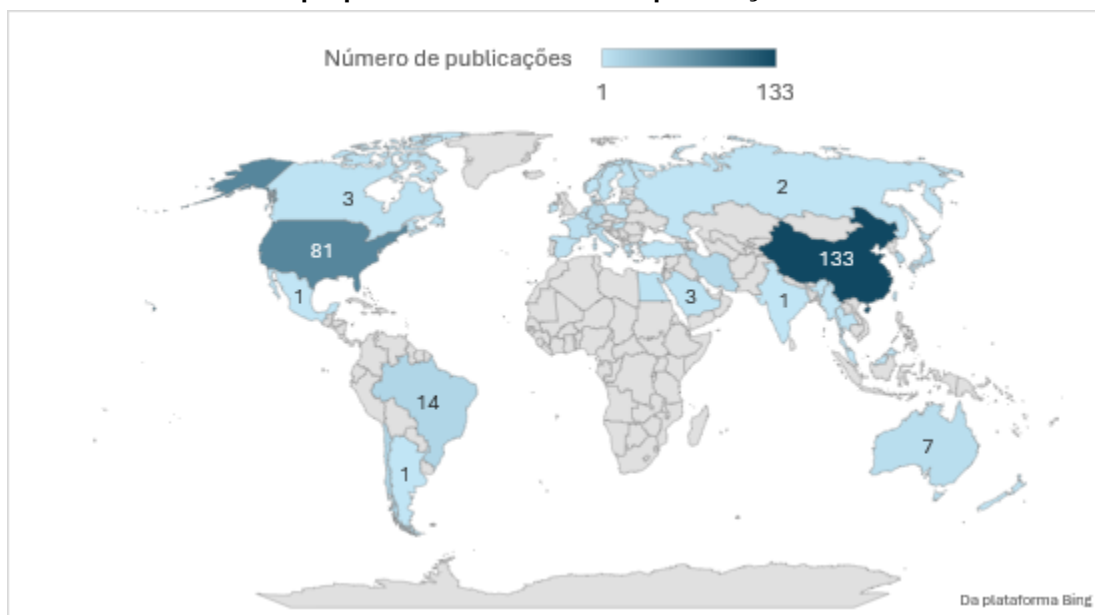
Os países que assinaram estudos selecionados para a análise cientiométrica estão representados na Figura 3. A intensidade da cor representa o número de publicações, com destaque para China e Estados Unidos da América sendo os maiores.

Figura 2. Número de artigos científicos publicados ao longo dos anos (barras) e números de citações anuais (linha) de 2005 a 2024.



Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 3. Distribuição geográfica dos estudos. A cor de cada país está relacionada e é proporcional ao número de publicações.



Fonte: Autoria própria (2025)

Os 288 artigos selecionados foram publicados em 129 periódicos diferentes. 10 periódicos abrangem 34,72% das publicações totais e são descritos na Tabela 2, junto ao Fator de Impacto correspondente. SCIENTIFIC REPORTS, (fator de impacto 3,8 ano de 2023) tem o maior número de publicações

Tabela 2. Periódicos encontrados e seus respectivos fatores de impacto JCR (Journal Citation Report).

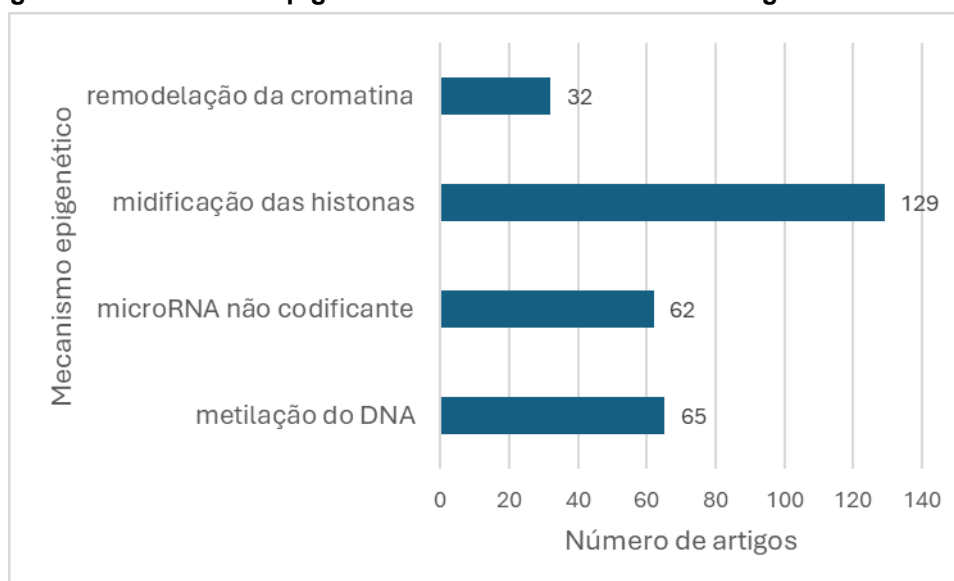
Periódicos	Artigos	Fator de impacto (ano 2023)
SCIENTIFIC REPORTS	14	3,8
JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY	12	4,5
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	12	4,9
STEM CELLS	11	4
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY	11	4
STEM CELL RESEARCH & THERAPY	10	7,1
STEM CELLS INTERNATIONAL	8	3,8
PLOS ONE	8	2,9

BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS	8	2,5
JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY	6	3
OUTROS	188	-

Fonte: Autoria própria (2025)

Em relação aos mecanismos epigenéticos estudados no processo de diferenciação osteogênica, 129 artigos tiveram a modificação das histonas como alvo de pesquisa, sendo o mecanismo mais estudado. 65 estudos analisaram a metilação do DNA, enquanto 62 e 32 focaram em estudar os microRNAs não codificantes e a remodelação da cromatina, respectivamente. Os dados são apresentados na Fig. 4.

Figura 4. Mecanismos epigenéticos identificados nos 288 artigos selecionados.

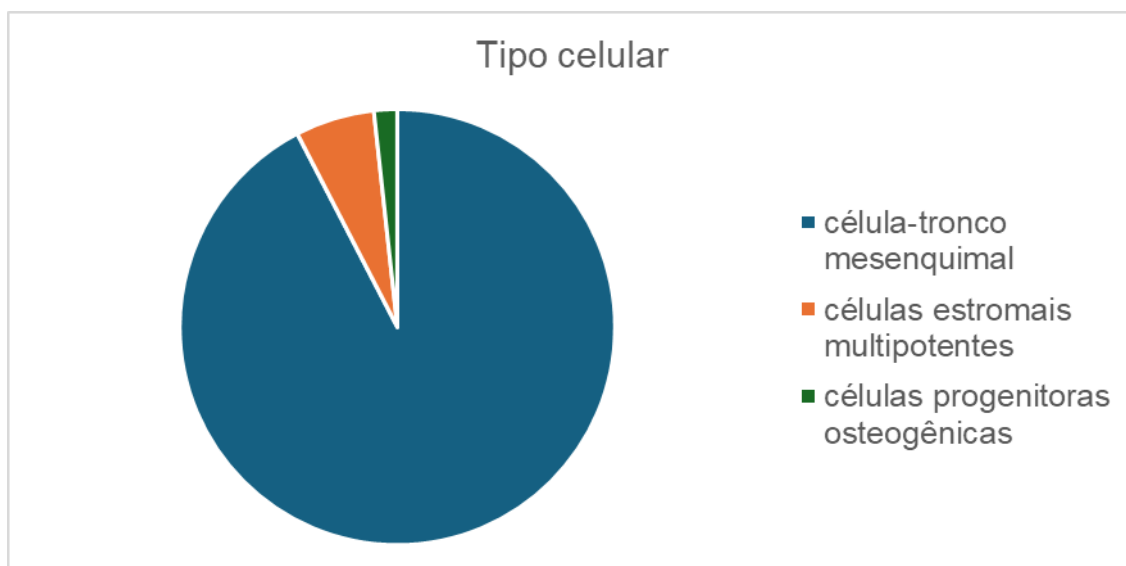


Fonte: Autoria própria (2025)

O principal tipo celular usado nos estudos de diferenciação osteogênica para identificação de mecanismos epigenéticos é a célula-tronco mesenquimal (92,7%), seguido de células estromais multipotentes (5,9%) e células progenitoras osteogênicas (1,4%) (Fig. 5). Em relação aos tecidos de origem das células, mais da metade das células foram coletadas da medula óssea e tecido adiposo (Fig. 6).

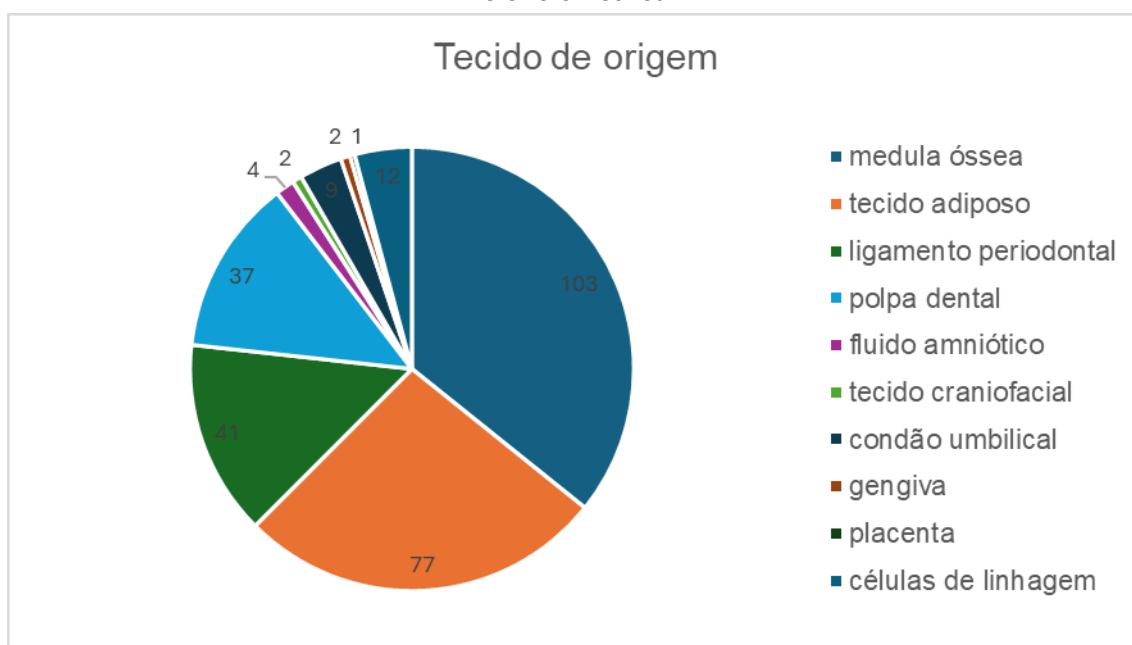
Células humanas predominaram nos estudos (56,2%), seguidas de roedores (43%) e outros (0,8%) (fig.7).

**Figura 5. Tipos celulares encontrados nos estudos selecionados para análise
cienciométrica**



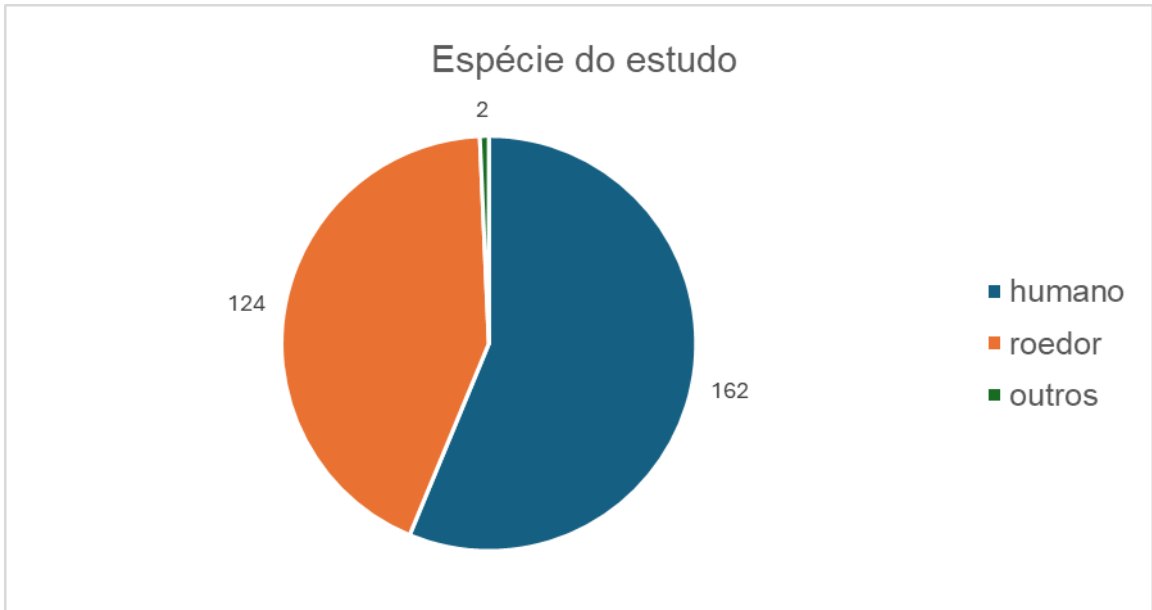
Fonte: Autoria própria (2025)

**Figura 6. Tecido de origem das células utilizadas nos estudos selecionados para análise
cienciométrica**



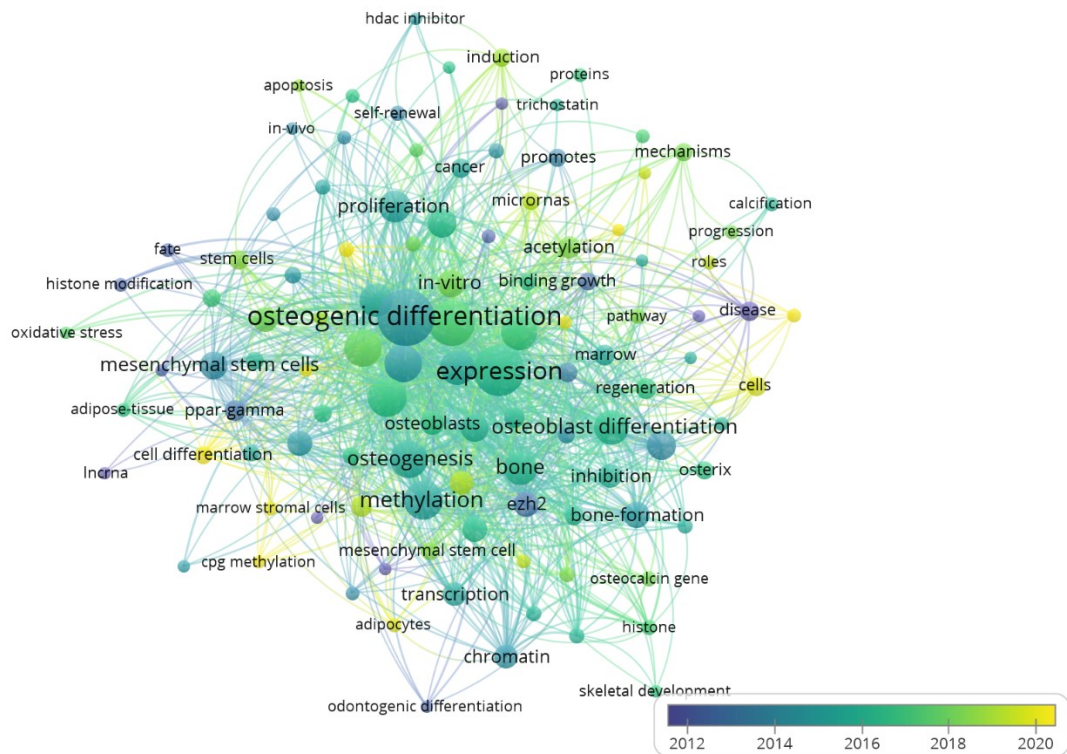
Fonte: Autoria própria (2025)

Figura 7. Espécies alvo dos estudos selecionados para análise cienciométrica



Fonte: Autoria própria (2025)

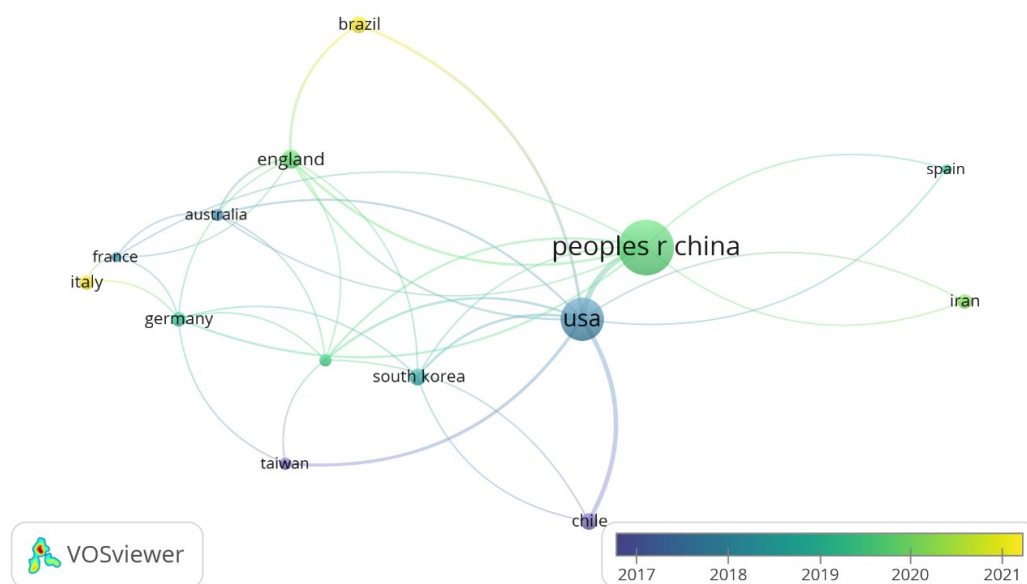
Figura 8. Representação do VOSViewer das principais palavras-chave utilizadas nas publicações e dos temas em clusters.



Fonte: Autoria própria (2025)

Foi obtido através do VOSViewer as palavras-chave mais utilizadas e suas conexões (Fig. 8) e a ligação de citação entre países (Fig. 9). China e Estados Unidos concentram a maior parte das publicações e a maior rede de colaboração, além de possuírem os 10 principais autores no tema (Tabela 3).

Figura 9. Representação do VOSViewer da rede de cooperação dos países produtores dos estudos selecionados para análise cienciométrica



Fonte: Autoria própria (2025)

Tabela 3. 10 Principais autores no tema do estudo.

Autores	Contagem de artigos	País
Van Wijnen AJ	25	EUA
Dudakovic A	15	EUA
Stein GS	15	EUA
Thaler R	11	EUA
Zhang P	10	China
Liu YS	9	China
Zhang X	9	China
Andia DC	8	Brasil
Da Silva RA	8	Brasil
Lian JB	8	EUA

Fonte: Autoria própria (2025)

4 DISCUSSÃO

O primeiro artigo investigando mecanismos epigenéticos no processo de diferenciação osteogênica foi publicado em 2005, demonstrando se tratar de uma área de estudo recente, mas que está avançando, como observado pela tendência crescente de publicações e citações por ano (Fig. 2). Este aumento no interesse pelo tema e consequente aumento do número de estudos está relacionado ao grande potencial das células tronco mesenquimais para tratamentos clínicos de doenças humanas, especialmente defeitos ósseos e de cartilagem (TEVEN *et al.*, 2011). Para que a aplicação terapêutica seja possível, é necessário um grande número de células troncos mesenquimais, o que levou ao estudo de procedimentos de expansão *in vitro* e consequente aprofundamento dos estudos epigenéticos (OZKUL & GALDERISI, 2016). Apenas recentemente os mecanismos epigenéticos envolvidos na regulação da diferenciação das MSC foram explorados (HUANG *et al.*, 2015).

Em relação aos países identificados, foram encontrados 41 países diferentes que assinaram os estudos selecionados para a análise cienciométrica, totalizando 389 assinaturas. A China foi o país com maior número de publicações (46,8%), seguida por Estados Unidos (28,2%) e Inglaterra (5,6%). A China é a principal contribuinte para a pesquisa científica atualmente, e o último relatório do *Instituto de Informação Científica (ISI)* revelou uma crescente na produção científica publicada, aumentando cinco vezes entre 2009 e 2021, superando os EUA e a UE. China e EUA lideram também a rede de cooperação entre países, refletindo a presença de institutos/universidades com linhas de pesquisas bem estabelecidas, como é o caso da Universidade de Sichuan (China) e a Universidade de Vermont (EUA).

Os 129 periódicos identificados na análise podem ser categorizados em 32 áreas de pesquisa, identificadas através da ferramenta de análise de resultados do *Web of Science*. Dentre estas, se destacam a “Biologia Celular”, “Tecnologia Científica”, “Odontologia”, “Biotecnologia” e “Engenharia Médica”, demonstrando a amplitude de aplicações das células troco mesenquimais e a consequente importância dos estudos dos mecanismos epigenéticos no processo de diferenciação das MSCs.

O mecanismo epigenético identificado como mais investigado nos artigos selecionados foi a modificação das histonas. As modificações de histonas também promovem a remodelação da cromatina, e parecem estar associadas às mudanças no comportamento celular após longos períodos de cultura (OZKUL & GALDERISI, 2016), e possivelmente, por esse motivo, tornou-se o mecanismo mais estudado. A metilação do DNA também foi um mecanismo representativo na análise, sendo o segundo mecanismo mais estudado. A metilação do DNA em determinadas regiões reduz a expressão dos genes, situação necessária na diferenciação osteogênica de células tronco mesenquimais (DANSRANJAVIN *et al.*, 2009).

O primeiro artigo selecionado nesta análise cienciométrica a investigar os microRNAs foi publicado em 2017. Os mecanismos dos quais os microRNAs participam são considerados complexos e diversos, levando a uma lentidão da compreensão do papel dessas moléculas (WU & BELASCO, 2008). No entanto, sabe-se que os microRNAs regulam genes envolvidos no processo de formação óssea e desempenham um papel significativo em algumas doenças, como a osteoporose (VAN WIJNEN *et al.*, 2013; BANIASADI *et al.*, 2024). Assim, entender os mecanismos epigenéticos regulados por microRNAs ajudará no desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e tratamentos direcionados (BANIASADI *et al.*, 2024).

Os 3 tipos celulares identificados na análise são células pluripotentes, capazes de se diferenciar em outros tipos celulares, sendo as células estromais equivalentes as células mesenquimais, e as células progenitoras osteogênicas pertencentes a linhagens celulares (BYDLOWSKI *et al.*, 2009). Ao todo, foram identificados 9 tecidos de origem e células de linhagem. A medula óssea e o tecido adiposo são considerados a principal fonte de células tronco mesenquimais, especialmente devido ao potencial de aplicação autólogo em terapias (MEIRELLES *et al.*, 2006; HOOGDUIJN & DOR, 2013; XU *et al.*, 2017). Tecidos relacionados a área da odontologia também foram representativos, uma vez que o estudo da osteogênese é essencial para tratamentos clínicos relacionados a implantes e perda óssea. Devido as aplicações terapêuticas das células tronco mesenquimais, os estudos se concentram em células humanas e modelos animais de pesquisa como ratos e camundongos.

O resultado fornecido pelo VOSViewer para as palavras-chave demonstra que a maior conexão utilizada nos estudos é entre “diferenciação osteogênicas”,

“expressão” e “*in vitro*”, corroborando os resultados encontrados. As palavras-chave descrevem a relação interna e estrutura da literatura e indicam os principais temas e ajudam no direcionamento da pesquisa, servindo como referência. Dentre os principais autores, pesquisadores dos Estados Unidos da América e China ocupam as 7 primeiras posições, seguido de dois pesquisadores brasileiros.

5 CONCLUSÃO

Este trabalho retrata uma análise cienciométrica sobre os mecanismos epigenéticos estudados no processo de diferenciação osteogênica de células tronco mesenquimais, fornecendo o estado da arte e perspectivas futuras. Embora seja bem estabelecido que a regulação epigenética altera a capacidade de diferenciação osteogênica de células tronco mesenquimais, mais estudos são necessários para elucidar estes mecanismos. Esta revisão demonstra a crescente relevância da epigenética e da utilização de células tronco para a medicina regenerativa e outras áreas, com tendências futuras de crescimento. Os resultados desta análise podem interessar os pesquisadores nesta área de estudo em seus estudos futuros.

6 REFERÊNCIAS

AROKÉ, E. N. *et al.* **Could epigenetics help explain racial disparities in chronic pain?** *Journal of Pain Research*, v. 12, p. 701–710, 2019.

BANIASADI, M.; *et al.* **Role of non-coding RNAs in osteoporosis.** *Pathology-Research and Practice*, 253, 155036, 2024.

BIRD, A. **DNA methylation patterns and epigenetic memory.** *Genes & development*, 16(1), 6-21, 2002.

BIRD, A. **Perceptions of epigenetics.** *Nature*, v. 447, n. 7143, p. 396–398, 2007.

BYDŁOWSKI, S. P.; *et al.* **Características biológicas das células-tronco mesenquimais.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 31, 25-35, 2009.

Curtis, E. M.; *et al.* **Epigenetic regulation of bone mass.** *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 36(2), 101612, 2022.

DANSRANJAVIN, T.; *et al.* **The role of promoter CpG methylation in the epigenetic control of stem cell related genes during differentiation.** *Cell cycle*, 8(6), 916-924, 2009

DELCUVE, G. P., RASTEGAR, M., & DAVIE, J. R. **Epigenetic control.** *Journal of cellular physiology*, 219(2), 243-250, 2009.

DENG, Z. L.; *et al.* **Regulation of osteogenic differentiation during skeletal development.** *Front Biosci*, 13(1), 2001-2021, 2008.

Fincham, J. R. S. **Epigenetic Mechanisms of Gene Regulation.** Edited by VEA Russo, RA Martienssen and AD Riggs. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997.

GOLDENBERG, D. **Scientometrics and its positive consequences.** *Brazilian Journal of Plastic Surgery* 32(4), 471, 2017

HARZING, A.W. & ALAKANGAS, S. **Google Scholar, Scopus and the Web of Science: A longitudinal and cross-disciplinary comparison.** *Scientometrics* 10, 787–804, 2016.

- HMADCHA, A.; *et al.* **Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cancer therapy.** *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 43, 2020.
- Hoogduijn, M. J., & DOR, F. J. **Mesenchymal stem cells: are we ready for clinical application in transplantation and tissue regeneration?.** *Frontiers in immunology*, 4, 144, 2013.
- HUANG, B., LI, G. & JIANG, X. H. **Fate determination in mesenchymal stem cells: A perspective from histone-modifying enzymes.** *Stem Cell Research Therapy* 6:35, 2015.
- IM G. I. & SHIN, K. J. **Epigenetic approaches to regeneration of bone and cartilage from stem cells.** *Expert Opin Biol Ther* 15:181–193, 2015.
- LONG, F. **Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage.** *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(1), 27–38, 2012.
- LONG, M. W. **Osteogenesis and bone-marrow-derived cells.** *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 27(3), 677-690, 2001.
- LUNYAK, V. V., & ROSENFELD, M. G. **Epigenetic regulation of stem cell fate.** *Human molecular genetics*, 17(R1), R28-R36, 2008.
- MEIRELLES, L. D. S., CHAGASTELLES, P. C., & NARDI, N. B. **Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues.** *Journal of cell science*, 119(11), 2204-2213, 2006.
- MOHER, D.; *et al.* **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *International journal of surgery*, 8(5), 336-341, 2010.
- MOLLENTZE, J., DURANDT, C., & PEPPER, M. S. **An in vitro and in vivo comparison of osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal/stem cells.** *Stem cells international*, 2021(1), 9919361, 2021.
- OZKUL, Y., & GALDERISI, U. **The impact of epigenetics on mesenchymal stem cell biology.** *Journal of Cellular Physiology*, 231(11), 2393-2401, 2016.

PAL, J. K. & SARKAR, S. **Understanding research productivity in the realm of evaluative scientometrics.** *Annals of Library and Information Studies* 67, 67–69, 2020.

PAREKKADAN, B., & MILWID, J. M. **Mesenchymal stem cells as therapeutics.** *Annual review of biomedical engineering*, 12(1), 87-117, 2010.

RUI, Y.; *et al.* **Epigenetic memory gained by priming with osteogenic induction medium improves osteogenesis and other properties of mesenchymal stem cells.** *Scientific reports*, 5(1), 11056, 2015.

STEIN, G. S.; *et al.* **Transcription-factor-mediated epigenetic control of cell fate and lineage commitment.** *Biochemistry and Cell Biology*, 87(1), 1-6, 2009.

TEVEN, C. M.; *et al.* **Epigenetic regulation of mesenchymal stem cells: a focus on osteogenic and adipogenic differentiation.** *Stem cells international*, 2011(1), 201371, 2011.

VAN ECK, N. J. & WALTMAN, L. **Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping.** *Scientometrics* 84, 523–538, 2010.

VAN WIJNEN, A. J.; *et al.* **MicroRNA functions in osteogenesis and dysfunctions in osteoporosis.** *Current osteoporosis reports*, 11, 72-82, 2013.

Wang, X.; *et al.* **Effects of histone acetylation on the solubility and folding of the chromatin fiber.** *Journal Biological Chemistry* 276:12764–12768, 2001.

WU, L. & BELASCO, J. G. **Let me count the ways: mechanisms of gene regulation by miRNAs and siRNAs.** *Molecular cell*, 29(1), 1-7, 2008.

Xu, L.; *et al.* **Tissue source determines the differentiation potentials of mesenchymal stem cells: a comparative study of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue.** *Stem cell research & therapy*, 8, 1-11, 2017.