



## Sinalização de cálcio e espécies reativas de oxigênio em doenças hepáticas

Calcium signaling and reactive oxygen species in liver disease

Señalización de cálcio y especies reactivas de oxígeno en la enfermedad hepática

Carlos André Lima Nascimento<sup>1</sup>, Ricardo Teixeira Lima<sup>1</sup>, Raynanda Lima de Sousa<sup>1</sup>, Patrícia Borges da Silva<sup>1</sup>, Yasmin da Conceição Farias<sup>1</sup>, Helayne Francisca Miranda da Silva<sup>1</sup>, Melyssa Lúcio Amaomo<sup>1</sup>, Thais Ferreira Costa dos Santos<sup>1</sup>, Mirelly Lima Melo<sup>1</sup>, Antônio Carlos Melo Lima Filho<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar a relação entre a sinalização de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e as espécies reativas de oxigênio (EROS) no desenvolvimento de doenças hepáticas, enfocando os mecanismos moleculares e suas implicações para a saúde do fígado. **Revisão bibliográfica:** O estresse oxidativo, causado pelo acúmulo de radicais livres, resulta em danos celulares significativos, especialmente quando os antioxidantes endógenos são insuficientes. A sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  é vital para funções hepáticas como secreção biliar e metabolismo da glicose, sendo regulada por receptores específicos no retículo endoplasmático (RE). A falha na comunicação entre o RE e as mitocôndrias, crucial para a homeostase celular, pode levar a doenças hepáticas. Proteínas como canais e receptores de  $\text{Ca}^{2+}$  modulam essa interação, e sua disfunção pode alterar as concentrações de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondriais, aumentando o dano celular. Além disso, o estresse do RE e a produção de EROS estão associados à inflamação hepática. A disfunção na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  também está ligada à progressão do câncer hepático. **Considerações finais:** Distúrbios na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  e o aumento de EROS estão intimamente ligados ao desenvolvimento de várias doenças hepáticas, incluindo esteatose, DHGNA, cirrose e câncer. Compreender esses mecanismos é crucial para melhorar a saúde hepática e desenvolver novas abordagens terapêuticas.

**Palavras-chave:** Estresse oxidativo, Sinalização de cálcio, Doenças hepáticas.

### ABSTRACT

**Aims:** To investigate the relationship between calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) signaling and reactive oxygen species (ROS) in the development of liver diseases, focusing on molecular mechanisms and their implications for liver health. **Literature review:** Oxidative stress, caused by the accumulation of free radicals, results in significant cellular damage, especially when endogenous antioxidants are insufficient.  $\text{Ca}^{2+}$  signaling is vital for liver functions, such as biliary cartilage and glucose metabolism, and is regulated by specific receptors in the endoplasmic reticulum (ER). A failure in communication between the ER and mitochondria, crucial for cellular homeostasis, can lead to liver disease. Proteins such as  $\text{Ca}^{2+}$  channels and receptors modulate this interaction, and their dysfunction can alter mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  concentrations, increasing cellular damage. Furthermore, ER stress and ROS production are associated with hepatic stimulation. Dysfunction in  $\text{Ca}^{2+}$  signaling is also linked to liver cancer progression. **Final considerations:** Disturbances in  $\text{Ca}^{2+}$  signaling and increased ROS are closely linked to the development of several liver diseases, including steatosis, NAFLD, cirrhosis and cancer. Understanding these mechanisms is crucial for improving liver health and developing new therapeutic approaches.

**Keywords:** Oxidative stress, Calcium signaling, Liver diseases.

<sup>1</sup> Universidade CEUMA. Imperatriz – MA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar la relación entre la señalización del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y las especies reactivas de oxígeno (ROS) en el desarrollo de enfermedades hepáticas, centrándose en los mecanismos moleculares y sus implicaciones para la salud del hígado. **Revisión de la literatura:** El estrés oxidativo, causado por la acumulación de radicales libres, produce un daño celular significativo, especialmente cuando los antioxidantes endógenos son insuficientes. La señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  es vital para las funciones hepáticas, como el cartílago biliar y el metabolismo de la glucosa, y está regulada por receptores específicos en el retículo endoplásmico (RE). Una falla en la comunicación entre el RE y las mitocondrias, crucial para la homeostasis celular, puede provocar enfermedad hepática. Proteínas como los canales y receptores de  $\text{Ca}^{2+}$  modulan esta interacción y su disfunción puede alterar las concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial, aumentando el daño celular. Además, el estrés del RE y la producción de ROS están asociados con la estimulación hepática. La disfunción en la señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  también está relacionada con la progresión del cáncer de hígado. **Consideraciones finales:** Las alteraciones en la señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  y el aumento de ROS están estrechamente relacionados con el desarrollo de varias enfermedades hepáticas, incluidas la esteatosis, NAFLD, cirrosis y cáncer. Comprender estos mecanismos es crucial para mejorar la salud del hígado y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos.

**Palabras clave:** Estrés oxidativo, Señalización del calcio, Enfermedades hepáticas.

## INTRODUÇÃO

De forma geral, entende-se que o estresse oxidativo resulta no acúmulo de radicais livres que ocasionam danos às células humanas, sendo eles produzidos em reações celulares excessivas envolvendo espécies reativas de oxigênio (EROS) como superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), radical hidroxila ( $\text{OH}^\cdot$ ) e peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Fisiologicamente, os antioxidantes endógenos têm a função de neutralizar estes radicais livres, que quando em excesso, ligam-se a biomoléculas importantes para a célula, como membrana célula, proteínas e ácidos nucleicos do DNA e RNA. O sistema antioxidante funciona até certo limite, a baixa concentração dos mesmos ou aumento da produção de EROS resulta no estabelecimento do estresse oxidativo (URESHINO RP).

Assim, o desenvolvimento do estresse oxidativo associa-se a fatores como má alimentação, consumo excessivo de alimentos processados e com alto teor de gordura, além de sedentarismo. Um importante exemplo trata de casos de esteatose hepática, onde o acúmulo de lipídios nos hepatócitos causa uma produção exagerada de radicais livres, contribuindo para o estabelecimento do estresse celular e interrupção de vias de sinalização importantes para o fígado (ALI ES, et al., 2019).

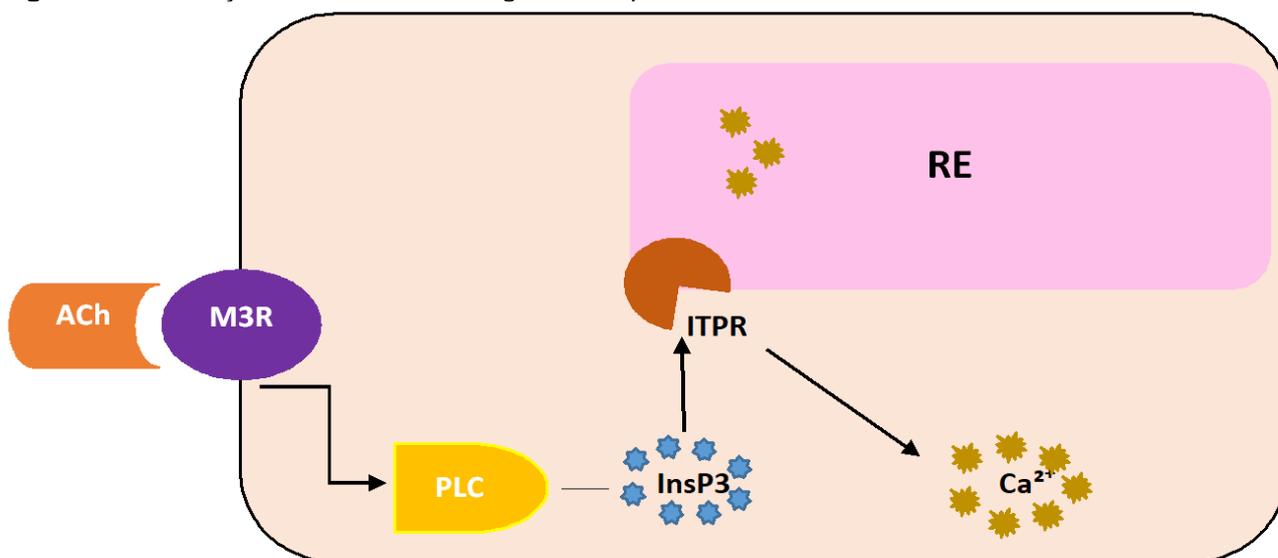
Uma das vias alteradas é sinalizada pelo íon cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), um importante modulador em processos metabólicos nas células e no organismo animal como um todo, onde sua ausência ou desregulação desencadeiam distúrbios na homeostase. No fígado, o  $\text{Ca}^{2+}$  regula a proliferação, transcrição de genes, liberação de bilirrubina, metabolismo e morte dos hepatócitos. A desregulação deste íon pode resultar em doenças hepáticas, como o atraso ou interrupção do fluxo biliar (colestase) e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (AMAYA MJ e NATHANSON MH, 2013).

Estudos apontam que canais e transportadores de íons de  $\text{Ca}^{2+}$  são afetados na presença exacerbada de lipídeos, dentre eles estão o canal do retículo sarcoplasmático ATPase-2b (SERCA-2b) e receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (ITPR). Normalmente o retículo endoplasmático (RE) fornece  $\text{Ca}^{2+}$  para o complexo mitocondrial possibilitando na formação da cadeia de transporte de elétrons, mas é necessário a ligação do inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3), originado da atividade de fosfolipase C (PLC), no receptor ITPR. O excesso de lipídeos aumenta a atividade desse receptor, desequilibrando a quantidade de  $\text{Ca}^{2+}$  transportada para as mitocôndrias, alterando a maquinaria de produção energética celular (AMAYA MJ, NATHANSON MH, 2013; ALI ES, et al., 2019). Uma vez que as doenças hepáticas como esteatose, hepatite, fibrose e cirrose hepática são um importante problema de saúde mundial. A interação entre as EROS e a sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  nas células do fígado determinam a execução de funções específicas. Assim, este artigo teve como objetivo principal avaliar como a sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  e EROS estão relacionadas com o desenvolvimento de doenças hepáticas.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O fígado é responsável por diversas funções que são reguladas pelo aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, incluindo a secreção biliar, o metabolismo da glicose e da energia e o controle do ciclo celular. Os sinais de  $\text{Ca}^{2+}$  são altamente organizados no tempo e espaço para controlar as suas diversas funções. Esses sinais são mediados pela cascata PLC/ITPR/InsP<sub>3</sub>, que leva à liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  armazenado no RE. O fígado possui 3 isoformas de ITPR, sendo as formas 1 (ITPR1) e 2 (ITPR2) expressas em hepatócitos e a forma 3 (ITPR3), principalmente expressa em colangiócitos. De acordo com a (Figura 1), a sinalização de cálcio no hepatócito depende de vários fatores, como a presença de agonistas e receptores para a sinalização (AMAYA MJ e NATHANSON MH, 2013).

**Figura 1** - Sinalização de cálcio nos colangiócitos hepáticos.



**Nota:** Com a ligação entre a acetilcolina (ACh) e o receptor muscarínico do tipo 3 (MR3), há ativação da fosfolipase C (PLC) que induz a produção de 1,4,5-Inositol trifosfato (InsP<sub>3</sub>). Logo após, o InsP<sub>3</sub> se difunde pelo citoplasma, ligando-se ao receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (ITPR) expresso ao longo do retículo endoplasmático (RE), levando abertura do canal e liberação de íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). **Fonte:** Nascimento CAL, et al., 2024. Baseado em: Amaya MJ e Nathanson MH, 2013; Lemos FO, et al., 2019. Imagem produzida no CorelDraw®.

Normalmente, esta via de sinalização regula de forma específica as funções hepáticas, dentro de colangiócitos ou hepatócitos, as duas principais células que compõem o fígado. Seja por ondas de  $\text{Ca}^{2+}$  na forma de sino ou elevações transitórias, o  $\text{Ca}^{2+}$  é imprescindível para os mecanismos de formação de bile e profiliação desencadeadas por fatores de crescimento via ITPR2, além de metabolismo mitocondrial via ITPR1, ambos em hepatócitos, e liberação de sais e água via ITPR2 em colangiócitos (AMAYA MJ e NATHANSON MH, 2013; LEMOS FO, et al., 2019).

A doença hepática alcoólica (DHA) é uma condição que ocorre devido ao consumo excessivo de álcool e pode levar a uma série de complicações hepáticas, incluindo a colestase. A colestase na DHA é causada pela deposição de proteínas e lipídios no fígado, que obstruem o fluxo biliar. Um dos mecanismos para desenvolvimento desta colangiopatia está associada à redução da expressão do ITPR3. Assim, os colangiócitos, células responsáveis pela formação do ducto biliar, perde a capacidade de secreção de bicarbonato pelas células ductais deixando a bile mais viscosa e obstrutiva. Assim, o estresse oxidativo inibe a expressão de ITPR3, diminuindo a liberação de bicarbonato, participando da obstrução e atresia biliar (RODRIGUES MA, et al., 2018; OLIVA-VILARNAU NH, et al., 2019). Além disso, estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram que a redução da expressão de ITPR3 em modelos de doença hepática e colangiopatia está associada com o aumento da ativação do fator nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B). Este fator por sua vez, é ativado durante o processo inflamatório sendo a expressão de ITPR3 suprimida devido a sua ligação ao gene de *ITPR3*. Ressalta-se que o NF- $\kappa$ B está presente em condições inflamatórias e também é influenciado pela ação de EROS (FRANÇA A, et al., 2019). Nos hepatócitos, a isoforma ITPR3 está

expressa em menos de 1%, entretanto, possui esta porcentagem é aumentada em condições patológicas. Um dos exemplos é o carcinoma hepatocelular (CHC), na qual há aumento da expressão de ITPR3, levando o aumento da sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  nuclear. Desta forma, o aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular resulta no aumento da expressão de genes associados à proliferação celular (LEMOS FO, et al., 2019).

A relação entre EROS e  $\text{Ca}^{2+}$  tem sido amplamente estudada. Sabe-se que os EROS podem modular a sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  através da modulação de canais e bombas de  $\text{Ca}^{2+}$ , alterando a entrada e saída deste íon nas células. Além disso, os EROs podem oxidar proteínas que estão envolvidas na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$ , afetando a sua função e, conseqüentemente, a cascata de sinalização (YUAN Y, et al., 2006). Por outro lado, o  $\text{Ca}^{2+}$  também pode modular a produção de radicais livres por meio da estimulação de enzimas como a NADPH oxidase e a xantina oxidase. Por conseguinte, o  $\text{Ca}^{2+}$  também pode afetar a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), que são responsáveis pela eliminação de EROS. O cross-talk entre  $\text{Ca}^{2+}$  e EROs tem sido implicado em diversas doenças, como doenças neurodegenerativas, diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. Em especial, no câncer a desregulação da sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  e das EROs está envolvida com a invasão e metástase das células cancerosas (YUAN Y, et al., 2006; MILLANA FE, et al., 2020; DEJOS C, et al., 2020).

A comunicação entre diferentes órgãos celulares é essencial para a manutenção da homeostase e do metabolismo celular. O RE e as mitocôndrias são duas organelas interligadas que desempenham papéis importantes na regulação do metabolismo de lipídios e carboidratos no fígado. É sabido que a comunicação direta entre o RE e mitocôndria está associado ao desenvolvimento do estresse oxidativo e danos celulares. A falha na comunicação entre essas duas organelas pode levar a diversas patologias hepáticas, incluindo a resistência à insulina e esteatose (LEBEAUPIN C, et al., 2018; WANG J, et al., 2020). Tendo como base dessa conexão entre essas organelas as proteínas de membrana, a sobrecarga na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial é prejudicial para a homeostase das células, por isso existem na membrana externa mitocondrial proteínas que modulam a sinalização de cálcio, como as mitofusina-1 (Mtf-1) e mitofusina-2 (Mtf-2). Pesquisas revelam que uma relação mútua ente a Mtf-1 e 2 traz um distanciamento entre RE-mitocôndria, o que reduz o sequestro de  $\text{Ca}^{2+}$  pela mitocôndria. Desta forma, há redução no dano celular causado por esta via de sinalização (JIN C, et al., 2021; AJOOLABADY A, et al., 2023).

Em situações de estresse celular, como a falta de nutrientes ou a presença de substâncias tóxicas, ocorre uma resposta adaptativa do RE chamada de sinalização de estresse do RE. A sinalização de estresse do RE é ativada quando ocorre um acúmulo de proteínas mal dobradas ou danificadas no interior da organela. A sinalização de estresse do RE tem sido associada a diversas doenças, como a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), uma patologia que tem se tornado cada vez mais prevalente em todo o mundo, principalmente em países desenvolvidos. A DHGNA é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado e pode evoluir para quadros mais graves, como a esteato-hepatite e a cirrose (AJOOLABADY A, et al., 2023).

Assim, estudos sugerem que a disfunção do ITPR2 pode estar envolvida na patogênese da DHGNA. A redução da expressão de ITPR2, principal isoforma hepática, resulta em uma diminuição da sinalização intracelular do  $\text{Ca}^{2+}$ , o que leva a alteração do metabolismo lipídico e glicêmico no fígado. Além disso, a disfunção do ITPR2 também está associada à hepatite, que é uma característica comum da DHGNA (KHAMPHAYA T, et al., 2018; LEMOS FO, et al., 2019). Além disso, outros estudos revelaram que em pessoas com DHGNA, ocorre a perda do equilíbrio na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  nos hepatócitos decorrente da disfunção das membranas associadas as mitocôndrias, a depleção homeostática das MAMs afeta negativamente o sistema funcional da mitocôndria através da ativação do estresse do RE, produção exacerbada de EROS, frisando que as presenças desses fatores são importantes na formação da doença hepática gordurosa (DEJOS C, et al., 2020; JIN C, et al., 2021).

Na esteatose hepática, há presença exacerbada de triglicerídeos que resultam na migração de leucócitos e estabelecimento da inflamação no fígado, conhecida como esteato-hepatite. Nestes casos o desenvolvimento da doença gordurosa está associado à redução na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  do RE. Através de testes com camundongos obesos, estudos revelaram que para a manutenção do equilíbrio metabólico, o

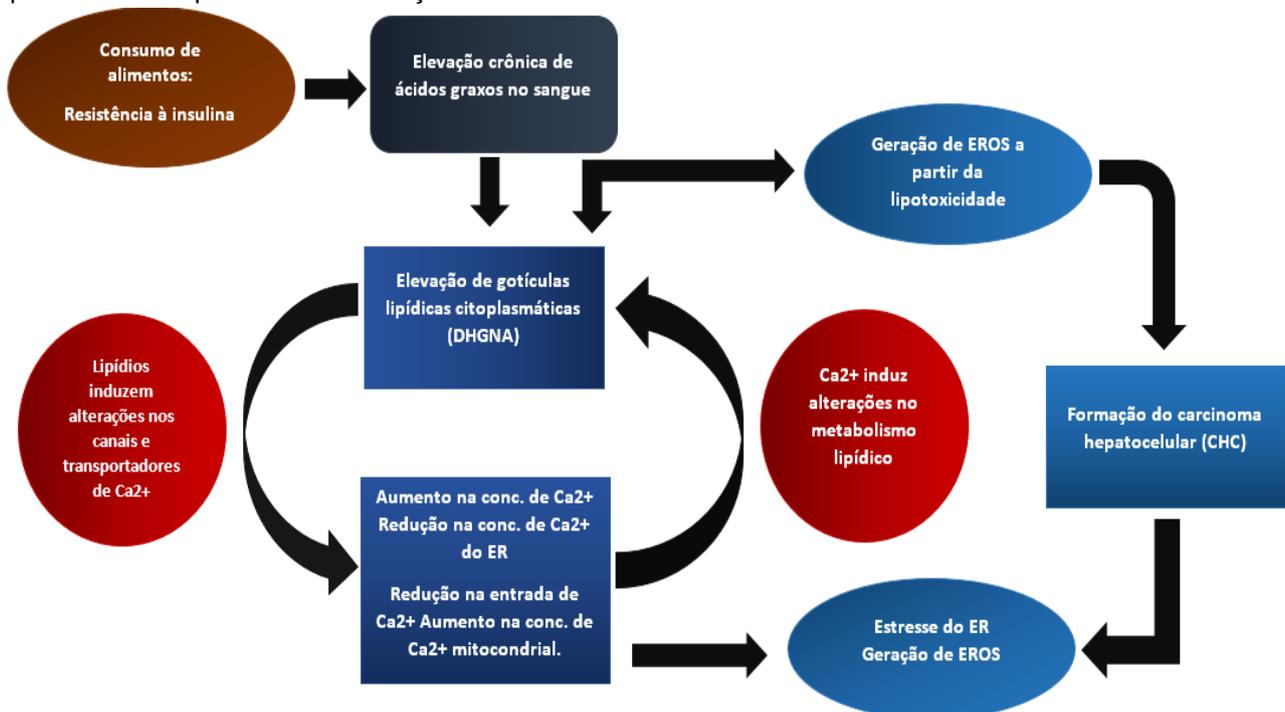
nível de expressão e localização subcelular de ITPR1 devem ser mantidos. Tanto a redução da expressão de ITPR1 em hepatócitos como a alteração no seu padrão de distribuição podem resultar na menor expressão e atividade de proteínas envolvidas no metabolismo de ácidos graxos (FERIOD CN, et al., 2017).

Além disso, as membranas mitocondriais podem ser cruciais no surgimento da DHGNA, uma vez que estão expressos na superfície destas organelas poros de transição permeabilidade mitocondrial (PTPm) e seus reguladores como a ciclofilina D (CyDh). Uma vez ligados, possibilitam a passagem do  $Ca^{2+}$  do meio intramitocondrial para o citoplasma. Pacientes com esteato-hepatite apresentavam auto expressão de CyDh no PTPm, acarretando na liberação de forma descontrolada e excessiva de  $Ca^{2+}$ , ocasionando numa desregulação na sinalização e geração da doença (JIN C, et al., 2021; CHEN CC, et al., 2021).

Outra importante condição é o CHC, na qual a sinalização de  $Ca^{2+}$  pode contribuir para o seu desenvolvimento. Em primeiro lugar, a alteração da sinalização de  $Ca^{2+}$  nas células hepáticas pode apresentar uma resposta inflamatória crônica que pode levar ao CHC. Além disso, esta via de sinalização também está envolvida na regulação da angiogênese, o processo pelo qual novos vasos sanguíneos são formados. O crescimento de novos vasos sanguíneos é uma etapa importante na progressão do CHC, pois fornece nutrientes e oxigênio para as células cancerosas. O controle controlado dos canais de cálcio pode levar a um aumento na angiogênese, o que pode aumentar o risco de CHC. Outro ponto trata da expressão aumentada de ITPR3 em CHC, isoforma comumente não expressa (GUERRA MT, et al., 2019; LEMOS FO, et al., 2019; DEJOS C, et al., 2020; AJOOBABADY A, et al., 2023).

A alteração da homeostase da sinalização de  $Ca^{2+}$  aumenta a concentração de lipídios, além de causar aumentos das concentrações de  $Ca^{2+}$  na mitocôndria e redução no RE, ocasionando o estresse oxidativo e geração de EROS, facilitando a formação do CHC. Fisiologicamente, o fígado faz metabolismo redox contra ácidos graxos, levando a redução dos mesmos do ambiente celular (LEBEAUPIN C, et al., 2018; JIN C, et al., 2021; CHEN CC, et al., 2021).

**Figura 2** - Esquema que simplifica os efeitos do acúmulo da concentração de lipídios nos hepatócitos quando se há equilíbrio na sinalização intracelular de  $Ca^{2+}$ .



**Fonte:** Nascimento CAL, et al., 2024. Baseado em: Feriod CN, et al., 2017; Khamphaya T, et al., 2018; Lebeaupin C, et al. 2018; Liang JQ, et al., 2018; Jin C, et al., 2021; Chen CC, et al., 2021. Imagem produzida no CorelDraw®.

Com apresentado na **figura 2**, a disfunção na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  resulta na retenção de lipídios no RE, causando estresse do retículo endoplasmático, aumento da produção de radicais livres e desequilíbrio na celular. Esse estresse do RE, por sua vez, pode obter a ativação de uma proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que é responsável por regular o metabolismo de lipídios e carboidratos. A ativação da AMPK é um mecanismo de defesa celular que tenta restaurar a homeostase, mas se a comunicação entre o RE e as mitocôndrias não for restabelecida, a ativação crônica da AMPK pode levar a resistência à insulina e à esteatose. Isso ocorre porque a AMPK inibe um esquema de lipídios e estimula quebra de vitaminas, o que pode levar a um aumento na produção de glicose pelo fígado e à resistência à insulina. De modo que, a disfunção na comunicação entre o RE e as mitocôndrias também pode levar a um aumento na produção de radicais livres e disfunção à mitocondrial (WANG W, et al., 2015; LIANG JQ, et al., 2018; BEAULANT A, et al. 2022).

A bomba de influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  para o RE (SERCA) trabalha no transporte ativo por meio das  $\text{Ca}^{2+}$ /ATPases no RE. Estudos apontaram que algumas células do fígado a atividade do SERCA tem sido afetada negativamente durante o desenvolvimento da doença hepática gordurosa, limitando a captação de  $\text{Ca}^{2+}$  do RE. Sabe-se que, o fígado gorduroso ativa o estresse do retículo endoplasmático causando anormalidade no metabolismo lipídico, induzindo o desequilíbrio na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  e EROS. Assim, o estresse oxidativo induz a inflamação através das mortes precoces das células hepáticas, de forma em que eleva o desenvolvimento de DHGNA. A atividade inflamatória em hepatócitos é desencadeada pela liberação de citocinas podendo desenvolver esteato-hepatite. Assim, a sua presença efetiva ainda mais o processo inflamatório no tecido, tendo como base a formação do fígado lesado e gorduroso e formas irreversíveis como fibrose e cirrose (WANG J, et al., 2020; BEAULANT A, et al., 2022).

Ácidos graxos livres são lipídios não estão ligados a outros como glicerol, formando triglicerídeos, sendo importantes para o corpo humano devido funcionar como fonte de energia para as células, especialmente para o tecido adiposo e o músculo esquelético. O excesso destes ácidos graxos leva a formação de EROS, lipotoxicidade ligada ao estresse do RE e desregulação do  $\text{Ca}^{2+}$ . A oxidação do palmitato, um ácido graxo saturado, aumenta a atividade mitocondrial, ocasionando a formação de superóxido em grande escala, alterando o dobramento de proteínas no RE. Com isso há estresse no RE formação de EROS, além da alteração da sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  via ligação mitocôndria-RE, causando apoptose celular (LY LD, et al., 2017; LIANG JQ, et al., 2018).

Nesse sentido, a disfunção mitocondrial também pode levar a alterações na sinalização de cálcio e ser um fator contribuinte para o desenvolvimento do câncer de fígado. A disfunção mitocondrial pode resultar em um aumento da produção de EROS, que pode levar a danos celulares e ativar a sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$ . Além disso, proteínas de ligação ao  $\text{Ca}^{2+}$ , como a calmodulina, são frequentemente superexpressas no câncer de fígado.

A calmodulina pode se ligar a várias proteínas celulares e modular a atividade enzimática e a sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$ , o mesmo também pode ativar as vias de sinalização de genes relacionados à apoptose, que é um importante mecanismo de defesa contra o câncer. No entanto, em muitos tipos de câncer, incluindo o câncer de fígado, a apoptose é inibida, o que permite que as células cancerosas se proliferem e se espalhem, sendo também observada a baixa expressão de proteínas de ligação de cálcio, como a calbindina (HUANG Z, et al, 2017; LEMOS FO, et al., 2019; DEJOS C, et al., 2020).

As membranas associadas as mitocôndrias (MAMs) através de sua função, estão envolvidas na troca de íons de  $\text{Ca}^{2+}$ , tendo o como proteína reguladora o transportador unidirecional de  $\text{Ca}^{2+}$  mitocondrial (MCU) que participam no processo da captação do  $\text{Ca}^{2+}$  pela mitocôndria. Assim, as MAMs também participam na manutenção do equilíbrio funcional e estrutural de células hepáticas, uma vez que as mesmas estão envolvidas em respostas fisiológicas através de proteínas sinalizadoras, como metabolismo celular. É válido salientar que a homeostase estrutural das MAMs garante a comunicação normal entre o RE e mitocôndria. Entretanto, o declínio nas conexões entra as organelas RE-mitocôndria dos hepatócitos é um fator importante no desenvolvimento fisiopatológico da DHGNA e doença hepática gordurosa não alcoólica e diabetes mellitus tipo 2 (WANG J, et al., 2020; AJOOLABADY A, et al., 2023).

Na presença da DHGNA, o estresse oxidativo no RE também pode estar associado ao influxo na produção de cadeias polipeptídicas nessa organela, o dobramento de proteínas do RE é dependente da homeostase fisiológica dos hepatócitos permitindo o equilíbrio funcional dessas células e estrutural das membranas celulares devido à presença de proteínas dobradas recém-sintetizadas. Contudo, proteínas mal dobradas também são produzidas e normalmente degradadas pelas vias de resposta de proteínas desdobradas (PERK, IRE1 e ATF6), a presença em excesso de proteínas mal dobradas possibilita que a célula entre em estado apoptótico através do desencadeamento de outros fatores como o distúrbio homeostático de íons de  $Ca^{2+}$ , produção anormal de EROS e a ativação do estresse oxidativo, como já mencionado (LIANG JQ, et al., 2018; WANG J, et al., 2020; DEJOS C, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, a sinalização de  $Ca^{2+}$  em condições normais é importante para as funções do fígado, seja via receptores de ITPR nos hepatócitos ou colangiócitos ou canais de transporte presentes na mitocôndria destas células. Assim, observa-se que através de distúrbios envolvendo a sinalização de  $Ca^{2+}$  há ativação do estresse oxidativo e o consequente aumento na síntese de EROS, podem originar patologias hepáticas como esteatose, DHGNA, cirrose, câncer e colestase. Durante o estresse oxidativo celular, o distúrbio no equilíbrio de  $Ca^{2+}$  e a produção exacerbada de EROS estão correlacionadas, uma vez que grandes quantidades de EROS alteram os mecanismos de controle da liberação e atividade do  $Ca^{2+}$  Intracelular. Um mecanismo importante para este processo está na perda da interação fisiológica entre os transportes de íons de RE e a mitocôndria, contribuindo na diminuição da atividade funcionais da mitocôndria que consequentemente eleva a produção de EROS. Além disso, há alteração do metabolismo, proliferação celular, resultando em diversas doenças hepáticas.

## REFERÊNCIAS

1. AJOOLABADY A, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases. *Hepatology*, 2023; 77(2): 619-639.
2. ALI ES, et al. Deranged hepatocyte intracellular  $Ca^{2+}$  homeostasis and the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma. *Cell Calcium*, 2019; 82: 102057.
3. AMAYA MJ e NATHANSON MH. Calcium signaling in the liver. *Compr Physiol.*, 2013; 1: 515-39.
4. BEAULANT A, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria miscommunication is an early and causal trigger of hepatic insulin resistance and steatosis. *J Hepatol.*, 2022; 77(3): 710-722.
5. CHEN CC, et al. Emerging Roles of Calcium Signaling in the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.*, 2021; 23(1): 256.
6. DEJOS C, et al. The Two-Way Relationship Between Calcium and Metabolism in Cancer. *Front Cell Dev Biol.*, 2020; 13: 573747.
7. FERIOD CN, et al. Hepatic Inositol 1,4,5 Trisphosphate Receptor Type 1 Mediates Fatty Liver. *Hepatol Commun.*, 2017; 1(1): 23-35.
8. FRANÇA A, et al. Effects of Endotoxin on Type 3 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor in Human Cholangiocytes. *Hepatology*, 2019; 69: 817–830.
9. GUERRA MT, et al. Expression of the type 3 InsP3 receptor is a final common event in the development of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2019; 68(9): 1676-1687.
10. HUANG Z, et al. Downregulation of calbindin 1, a calcium-binding protein, reduces the proliferation of osteosarcoma cells. *Oncol Lett.*, 2017; 13(5): 3727-3733.
11. JIN C, et al. Calcium transfer between endoplasmic reticulum and mitochondria in liver diseases. *FEBS Lett.*, 2021; 595(10): 1411-1421.
12. KHAMPHAYA T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease impairs expression of the type II inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *Hepatology*, 2018; 67(2): 560-574.
13. LEBEAUPIN C, et al. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.*, 2018; 69(4): 927-947.

14. LEMOS FO, et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in the liver: Expression and function. *World J Gastroenterol.*, 2019; 25(44): 6483-6494.
15. LIANG JQ, et al. Dietary cholesterol promotes steatohepatitis related hepatocellular carcinoma through dysregulated metabolism and calcium signaling. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 4490.
16. LY LD, et al. Oxidative stress and calcium dysregulation by palmitate in type 2 diabetes. *Exp Mol Med.* 2017; 49(2): e291.
17. MILLANA FE, et al. On the mechanism of calcium-dependent activation of NADPH oxidase 5 (NOX5). *FEBS J.*, 2020; 287: 2486-2503.
18. OLIVA-VILARNAU NH, et al. Calcium Signaling in Liver Injury and Regeneration. *Frontiers in Medicine*, 2018; 5.
19. RODRIGUES MA, et al. Calcium Signaling in Cholangiocytes: Methods, Mechanisms, and Effects. *Int J Mol Sci.*, 2018; 19(12): 3913.
20. URESHINO RP, et al. Calcium signaling alterations, oxidative stress, and autophagy in aging. *Antioxid Redox Signal.*, 2014; 21(1): 123-37.
21. WANG J, et al. Mutual interaction between endoplasmic reticulum and mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.*, 2020; 19(1): 72.
22. WANG W, et al. Mitofusin-2 triggers mitochondria Ca<sup>2+</sup> influx from the endoplasmic reticulum to induce apoptosis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett.*, 2015; 358(1): 47-58.
23. YUAN Y, et al. Cross-talk between calcium and reactive oxygen species signaling. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2006; 27: 821–826.