

## Zein erlazio dago entzumen-galeraren eta Alzheimer gaixotasunaren artean? Tentsio-menpeko potasio-kanalen papera aztergai

*(What's the relationship between hearing loss and Alzheimer's disease? Studying the role of voltage-gated potassium channels)*

Ane Arrizabalaga-Iriondo<sup>\*1</sup>, Arantza Muguruza-Montero<sup>1</sup>, Janire Urrutia<sup>1</sup>, Miren Revuelta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU, 48940 Leioa, Bizkaia)

**LABURPENA:** entzumen-galera edo hipoakusia eta narriadura kognitiboa zahartzaroarekin lotuta dauden bi egoera dira. Bi faktoreek elkarrenganako eragina dute. Entzumen-seinalearen transmisioan tentsio-menpeko potasio-kanalak funtsezkoak dira. Hortaz, kanal horietan egon daitezkeen aldaketek soinuaren bereizketa zuzenari eragin diezaiokete eta entzumen-galera bultzatu. Gainera, garuneko potasio-kanalen disfuntzioek neuroendekapenezko prozesuak eragin ditzakete. Hainbat ikerketek agerian utzi dute Alzheimerren duten pazienteetan tentsio-menpeko potasio-kanalen adierazpenean eta funtzioan alterazioak daudela. Alterazio horiek zenbait mekanismo patologikoren agerpena eragin dezaketela uste da, horien artean, neuronon kitzikortasunaren aldaketa, neuroinflamazioa eta neuronon apoptosia. Hori dela eta, entzunbideko tentsio-menpeko potasio-kanalak itu terapeutiko moduan erabiltzeak eta euren funtzioa modulatzeko Alzheimerren garapena moteltzeko bidea irekiko luke eta, aldi berean, pazienteen bizi-kalitatea hobetzeko aukera emango luke.

**HITZ GAKOAK:** hipoakusia, gaitz neurosensoriala, tentsio-menpeko potasio-kanalak, Alzheimer gaixotasuna, entzunbidea.

**ABSTRACT:** *hearing loss or hypoacusia and cognitive impairment are two situations associated with aging. These two factors are correlated. In the hearing signal transmission process, voltage-gated potassium channels are essential. The possible changes in these channels can therefore affect the correct separation of sound and cause hearing loss. In addition, dysfunctions in brain potassium channels can cause neurodegenerative processes. Experts have investigated alterations in the expression and function of voltage-gated potassium channels in Alzheimer's patients. These alterations are supposed to cause the appearance of certain pathological mechanisms, including changes in the excitability of neurons, neuroinflammation, and neuronal apoptosis. Therefore, the use of voltage-gated potassium channels of the auditory pathway as therapeutic targets and its modulation would help to slow down the development of Alzheimer's disease and, at the same time, it would improve the live quality of patients.*

**KEYWORDS:** hypoacusia, neurosensory disease, voltage-gated potassium channels, Alzheimer's disease, auditory pathway.

1

**\*Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Ane Arrizabalaga Iriondo, Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU, Sarriena auzoa, z.g. (48940 Leioa, Bizkaia). [aarrizabalaga014@ikasle.ehu.eus](mailto:aarrizabalaga014@ikasle.ehu.eus)

**Nola aipatu / How to cite:** Arrizabalaga-Iriondo, Ane; Muguruza-Montero, Arantza; Urrutia, Janire; Revuelta, Miren (2024). <<Zein erlazio dago entzumen-galeraren eta Alzheimer gaixotasunaren artean? Tentsio-menpeko potasio-kanalen papera aztergai>>, Ekaia, 48, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.27184>)

Jasoa: abenduak 19, 2024; Onartua: otsailak 25, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2025 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

## 1. SARRERA

Entzumen-galera gaitz neurosensoriala da. Osasunaren Munduko Erakundearen (OME) arabera, egun, mundu zabalean 1.500 milioi pertsona dira eritasun hori pairatzen dutenak, eta 2050. urterako zifra 2.500 milioira igo daitekeela aurreikusten dute adituek [1].

Zahartzea da entzumena galtzearen eragileetako bat. Datuen arabera, gorrieriak, eta, batez ere, adinarekin loturiko hipoakusiak (presbiakusiak), 75 urtetik gorako pertsonen % 50i eragiten dio [2]. Horrek pazienteen isolamendu sozialean eragin zuzena du. Bestalde, aipagarria da entzumen-galera narriadura kognitibo eta demenzia handiagoarekin lotu izan dela [3]. Hortaz, badirudi nolabaiteko harremana egon daitekeela narriadura kognitiboa eragiten duten neuroendekapenezko gaixotasunen eta entzumen-galeraren artean.

Gaur egun oraindik ez da ezagutzen gaitz horiek izan dezaketen kausazko erlazio edota mekanismorik. Hori dela eta, etorkizunera begira bide hori ikertzea garrantzitsua litzateke. Izan ere, neuroendekapenezko gaixotasunen beste hainbat arrisku-faktore (adina, genetika edota historial familiarra) ez bezala, hipoakusia arrisku-faktore aldagarria izan daiteke. Hortaz, diagnostiko goiztiarrak eta tratamendu egokiak pazienteen bizi-kalitatea hobetzeaz gain, neuroendekapenezko gaixotasunen garapena motelduko lukete.

### 1.1. Entzunbidea

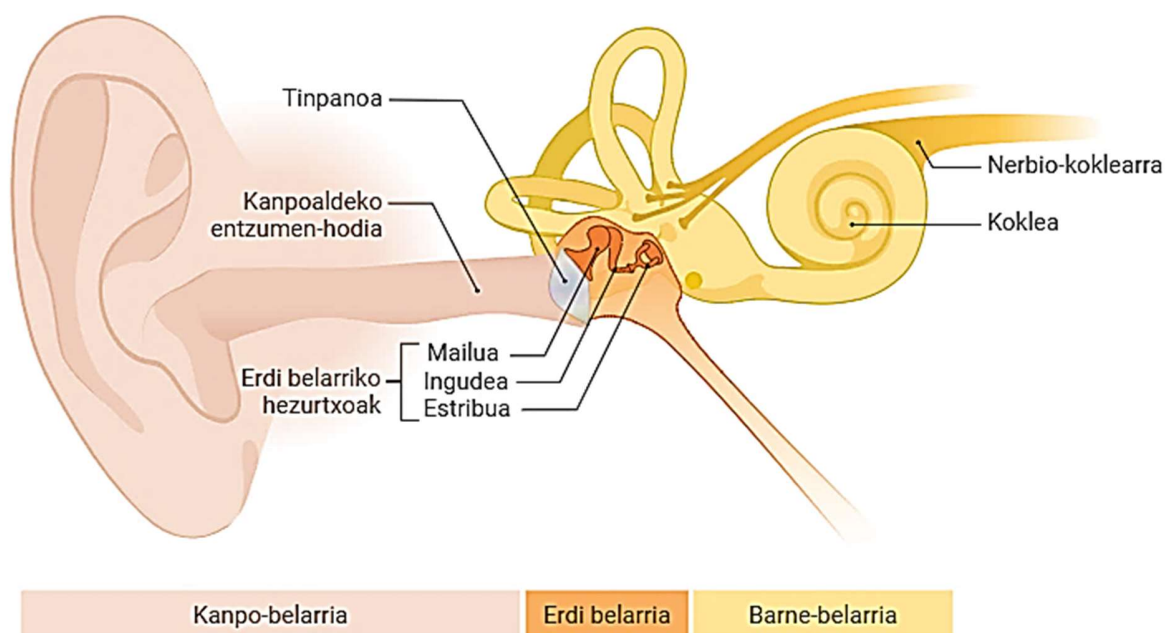
Entzunbidea aireko soinu-uhinak bulkada elektriko bihurtu eta garunari informazioa transmititzeko dugun bidea da. Horri esker, soinu ezberdinei esanahia esleitu diezaiekegu.

Soinuaren transmisioari dagokionez, aireko soinu-uhinak kanpoaldeko entzumen-hoditik sartzen dira, eta mintz tinpanikora iristen dira, non bibrazio mekaniko bihurtzen diren. Ondoren, erdi belarrian dauden hezurtxoek (mailua, ingudea eta estribua) bibrazio horiek anplifikatu eta barne-belarrira igortzen dituzte, non bibrazio mekanikoak likido-uhin bihurtzen diren endolinfa. Uhin horiei barne-belarrian, koklean, zehazki, dauden zelula ziliatuak mekanohartzaileak erantzuten diete, eta ekintza-potentzialak sortzen dituzte (1. irudia) [4]. Ekintza-potentzialen sorreran tentsio-menpeko potasio-kanalek parte hartzen dute, geroago azalduko dugunez [5].

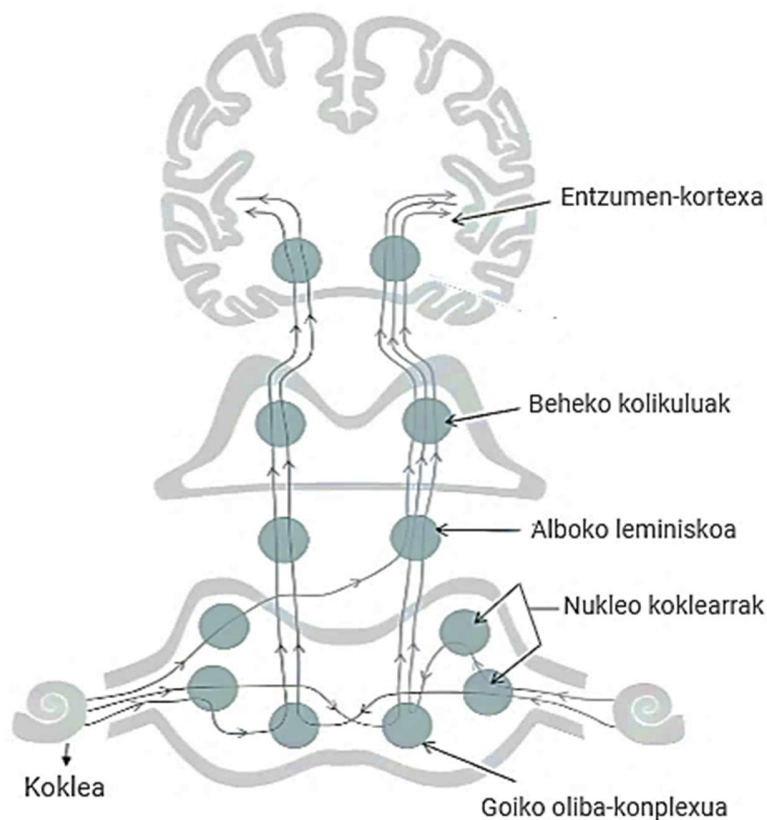
Mekanohartzaileak sortutako ekintza-potentzial horiek nerbio-koklearren bidez hainbat nukleo neuronaletara (nukleo koklearrak, goiko oliba-konplexua, alboko leminiskoa eta beheko kolikuluak)

transmititzen dira, eta, azkenik, seinalea entzumen-kortexera iristen da (2. irudia). Bertan, kortexak entzumen-sistemaren bidez lortutako seinalea informazioa ulergarri eta interpretagarri bihurtzen du [4].

Entzumen-seinalearen transmisioa aldebikoa da, hau da, entzunbideko nukleo neuronalek eta entzumen-kortexak bi belarrietatik barneratutako informazioa jasotzen dute. Horrek entzumen-estimuluen lokalizazioa zehatzagoa izatea eragiten du [4]. Aldebikotasun hori izateko, goranzko seinalearen transmisioan entzunbideko nerbio-zuntzak dekusatatu edo elkar gurutzatzen dira nukleo koklearretik alboko leminiskora bidean (2. irudia).



**1. irudia. Belarriaren anatomia.** Aireko soinu-uhinak kanpo-belarritik sartu, tinpanoan bibrazio mekaniko bihurtu, eta erdi belarrian anplifikatzen dira. Ondoren, barne-belarrian bibrazio mekaniko horiek likido-uhin bihurtzen dira, eta, azkenik, kokleako zelula ziliatuen mekanohartzaileek uhin horiei erantzutean ekintza-potentzialak sortzen dira. Ekintza-potentzial horiek nerbio-koklearraren bidez entzumen-kortexeraino transmititzen dira (Arg. BioRender.com web orrian egina).

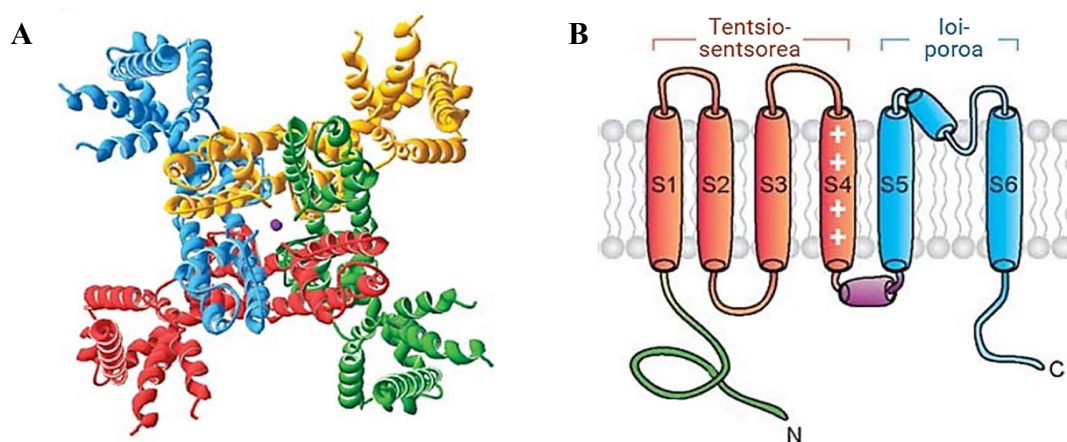


**2. irudia. Entzumenaren bide neuronalak.** Koklean sortutako ekintza-potentzialak kortexera bidaltzeko bidean, lehenengo nukleo koklearretatik igarotzen dira. Ondoren, goiko oliba-komplexuetara iristen da informazioa eta, ostean, alboko leminiskotik beheko kolikuluetara heltzen da. Bide horretan nerbio-zuntzen dekusazioa gertatzen da. Entzunbideko nukleo neuronal horietako bakoitzak informazioa deskodetzen eta integratzen du. Azkenik, seinalea entzumen-kortexean proiektatzen da (Arg. BioRender.com web orrian egina).

### 1.2. Tentsio-menpeko potasio-kanalak

Entzumen-seinalearen transmisioan funtsezkoak dira tentsio-menpeko potasio-kanalak. Ugaztunen garunean dauden 350 kanalen artean, 145 tentsio-menpeko kanalak dira, eta horien artean gehienak tentsio-menpeko potasio-kanalak ( $K_V$ ) dira. Mota horretako 12 familia daude ( $K_V1$ -etik  $K_V12$ -ra bitartekoak), eta horietako bakoitza hainbat kidez osatua dago [5].

Egiturari dagokionez,  $K_V$  kanalak lau azpiunitatez osatuta dauden mintzarteko proteinak dira. Azpiunitate horietako bakoitzak mintza zeharkatzen duten 6  $\alpha$ -helize (S1-S6) ditu; non S1-S4 segmentuek tentsio-sentsorea osatzen duten eta S5-S6 segmentuek ioi-poroa. Bestalde, N- eta C-muturrak zelula barnekoak dira eta zenbait erregulazio-gune dituzte (3. irudia) [6].



**3. irudia. Tentsio-menpeko potasio-kanalen egitura orokorra.** (A)  $K_V$  kanalen egitura tetramerikoa, goitik ikusita. (B)  $K_V$  kanalen azpiunitateetako baten topologia. Tentsio-sentsorea laranja, ioi-poroa urdinez, N-muturra berdez eta C-muturra urdinez irudikatuta ageri dira (Arg. Tombola et al., 2006tik moldatua) [7].

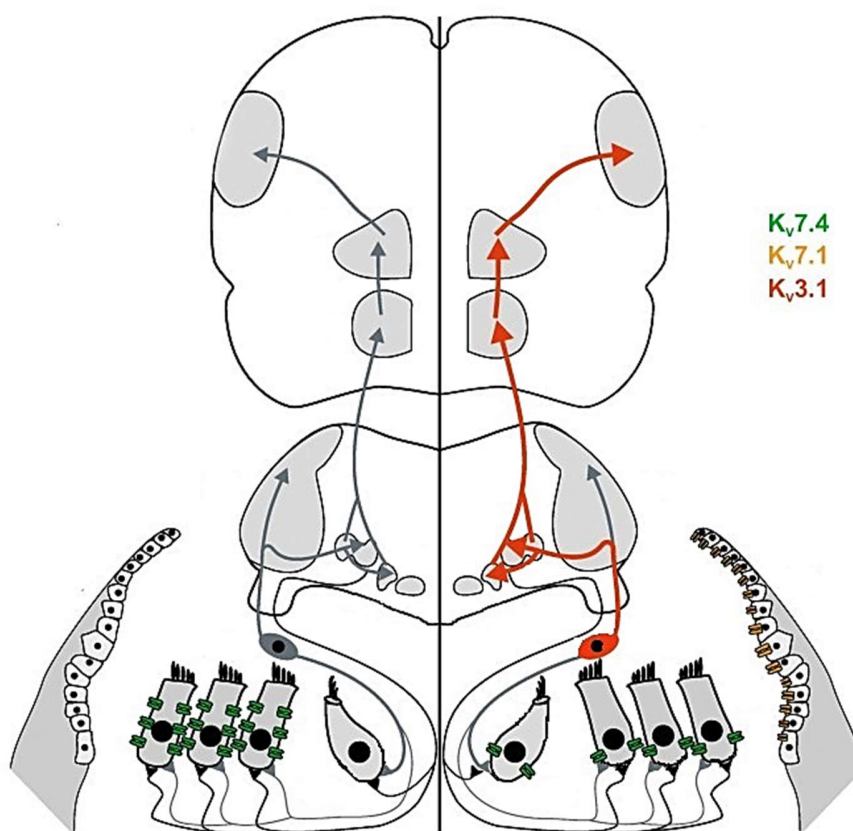
Tentsio-menpeko potasio-kanalen funtzioari dagokionez, zelula guztien atsedentziazko potentziala mantentzeaz eta zelula kitzikagarrien ekintza-potentzialaren birpolarizazio-faseaz arduratzen dira [8].

### 1.3. Entzunbideko tentsio-menpeko potasio-kanalak

Tentsio-menpeko potasio-kanalei esker koklean sortzen diren ekintza-potentzialak entzumen-kortexeraino transmititzea lortzen da [8]. Egun, deskribatu diren  $K_V$  guztien artean,  $K_V3.1$ ,  $K_V3.3$ ,  $K_V7.1$  eta  $K_V7.4$  kanalak dira entzunbidean adierazten direnak; *KCNC1*, *KCNC3*, *KCNQ1* eta *KCNQ4* geneek kodetzen dituztenak, hurrenez hurren (4. irudia).

$K_V3.1$  eta  $K_V3.3$  kanalak entzunbide guztian zehar adierazten dira, eta entzumen-seinalea nukleo koklearretara eta entzefaloaren enborrera transmititzea ahalbidetzen dute. Kanal horiek eragiten duten birpolarizazioa funtsezkoa da goi-maiztasuneko ekintza-potentzialetan [9]. Macica eta lankideek ikertu zuten, kanal horien adierazpen akastuna zuten saguen neuronak ez ziren gai izan ekintza-potentzialen eroapen-abiadura altuei eusteko, birpolarizazio eraginkortasun baxua baitzuten [10].

$K_V7.1$  eta  $K_V7.4$  kanalak, aldiz, koklean adierazten dira, eta guztiz beharrezkoak dira entzumen-seinalearen transdukziorako.  $K_V7.1$  kanalak endolinfaren potentziala sortzearen arduradunak dira.  $K_V7.4$  kanalak, berriz, zelula ziliatuen potentzial hartzailea mantentzeaz arduratzen dira [9].  $K_V7.1$  eta  $K_V7.4$  kanalaren funtzio galera sortzetiko gorrieriarekin erlazionatu izan da [11][12].



**4. irudia. Tentsio-menpeko potasio-kanalen adierazpena entzunbidean.**  $K_{V7.1}$  (horiz) kokleako ildo baskularrean adierazten da, eta  $K_{V7.4}$  (berdez) kokleako barneko eta kanpoko zelula ziliatuetan.  $K_{V3.1}$  (gezi gorritz) entzunbide osoan zehar adierazten da (Arg. Peixoto Pinheiro et al., 2021etik moldatua) [9].

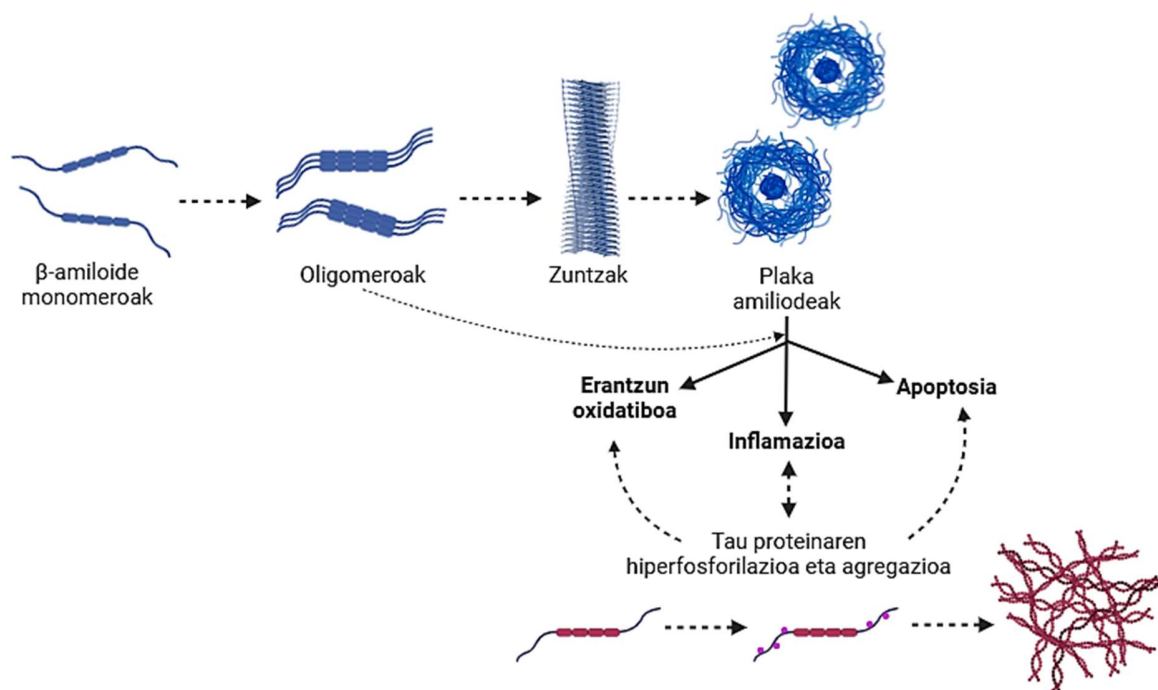
Hortaz,  $K_V$  kanal horietan egon daitezkeen aldaketek soinuaren bereizketa zuzenari eragin diezaioke, eta entzumen-galeraren garapena erraztu [13].

#### 1.4. Neuroendekapena eta Alzheimer gaixotasuna

Neuroendekapena garuneko gaixotasunetan gertatzen diren funtsezko aldaketa fisiopatologikoen multzoa da [14]. Oro har, sinapsiaren disfuntzioarekin, neuronen galera progresiboarekin eta burmuinean eraldatutako proteinen metaketa edo agregazioekin erlazionatzen da [15]. Neuroendekapenezko gaixotasun ohikoenen artean Alzheimer gaixotasuna, Parkinson gaixotasuna, Huntington gaixotasuna, alboko esklerosi amiotrofikoa, ataxia espinozerebeloso edota entzefalopatia espongi-formea aipa daitezke [16].

Alzheimer gaixotasuna gaitz konplexua da eta faktore anitz izan ditzake. Egun, ez dira guztiz ezagutzen Alzheimerren garapenean eragiten duten mekanismo fisiopatologikoak. Hala ere, azken hamarkadetako ikerketek agerian utzi dute  $\beta$ -amiloide eta Tau proteinek paper garrantzitsua jokatzeko dutela gaixotasunaren agerpen eta progresioan [17].

Egoera homeostatikoan solugarria den  $\beta$ -amiloide proteinak Alzheimer gaixotasunaren agerpenarekin agregazio-prozesu bat pairatzen du. Ondorioz,  $\beta$ -amiloide monomeroek egitura aldakorreko oligomeroak eratzen dituzte. Ondoren, oligomero horiek batu eta zuntzak osatzen dituzte, zeintzuek azkenik plaka amiloideen sorrera eragiten duten [18]. Agregazio-prozesu horrek inflamazioa, erantzun oxidatiboa eta apoptosi-prozesuak abiarazten ditu. Halaber, Tau proteinaren hiperfosforilazioa eta, ondorioz, haren agregazioa eragiten ditu. Horren guztiaren ondorioz, Alzheimer gaixotasunaren bereizgarri diren neuronen galera eta funtzio kognitiboaren gainbehera gertatzen dira [19] (5. irudia).



**5. irudia. Alzheimer gaixotasunaren mekanismo fisiopatologikoa.** Alzheimer gaixotasunaren agerpenarekin  $\beta$ -amiloide proteinaren agregazioa gertatzen da, zeinak neuronen galera eragingo duten prozesuak (erantzun oxidatiboa, inflamazioa eta Tau proteinen agregazioa) abiarazten dituen (Arg. BioRender.com web orrian egina).

## **2. ENTZUMEN-GALERA ETA ALZHEIMER GAIXOTASUNA**

### **2.1. Entzumen-galeraren eta Alzheimer gaixotasunaren arteko erlazioa**

Entzumen-galera eta narriadura kognitiboa zahartzaroan eragin handia duten bi egoera dira. Sarritan, biak aldi berean pairatzen dituzte pazienteek, bi faktoreek elkarrenganako eragina baitute [20].

Dementziaren eta entzumen-galeraren arteko lotura 80ko hamarkadan proposatu zuten Uhlmann eta lankideek Alzheimerra zuten pazienteekin egindako ikerketa batean [21]. Ikerketa horren arabera, Alzheimerdun pazienteek entzumen-galera izateko prebalentzia bikoitza zuten kontrolekin alderatuta. Halaber, entzumen-galera maila handiagoak narriadura kognitibo larriagoari zegozkiola aztertu zuten [21].

Ondorengo urteetan egindako zenbait ikerketak emaitza horiek berretsi dituzte; eta adituek frogatu dute dementzia-arrisku handiagoa dagoela entzumen-galera duten pazienteetan osasuntsu dauden pertsonetan baino [22]. Esaterako, Lin eta lankideek 12 urtez dementzia diagnostikorik gabeko 600 pertsona helduren audiometria probak egin zituzten [23]. Aztertu zuten, dementziaren presentzia era nabarmenean handiagoa zen entzumen-galera zuten pertsonetan galera hori ez zuten pertsonekin alderatuta.

Horrez gain, zenbait ikerketatan aztertu da adinarekin lotutako entzumen-galera duten helduen garunetan egitura- eta funtzio-mailan aldaketak daudela eta entzumen-kortexaren bolumena txikiagotzen dela [24].

Aipatu beharra dago, egun, ez dela ezagutzen entzumen-urritasunaren eta Alzheimer gaixotasunaren arteko kausazko mekanismorik. Hala ere, hainbat hipotesi garatu dira bi baldintza horien arteko erlazio kausala azaltzeko; eta, horren arabera bi faktoreek elkarrenganako eragina izango lukete. Alde batetik, entzumen-galerak bultzatutako isolatze sozialak zein garuneko funtzio- eta egitura-mailako aldaketek dementzien garapenean erraztuko lukete. Bestetik, Alzheimer gaixotasunak entzunbidean eragindako ustezko alterazioek narriadura kognitibo eta soziala eragingo lituzkete.

Hortaz, garrantzitsua litzateke entzumen-galera eta Alzheimerraren arteko lotura ikertzea, aurrez aipatu moduan, Alzheimerra eragiten duten beste zenbait arrisku-faktoreekin alderatuta hipoakusia arrisku-faktore aldagarria izan baitaiteke. Halaber, diagnostiko goiztiarra edota Alzheimerraren aurkako tratamendua aurkitzeko bide izan daiteke eta, horrela, pazienteen bizi-kalitatea hobetzeko eta gaixotasunaren garapena moteltzeko aukera emango luke.



## 2.2. Tentsio-menpeko potasio-kanalen eragina Alzheimer gaixotasunean

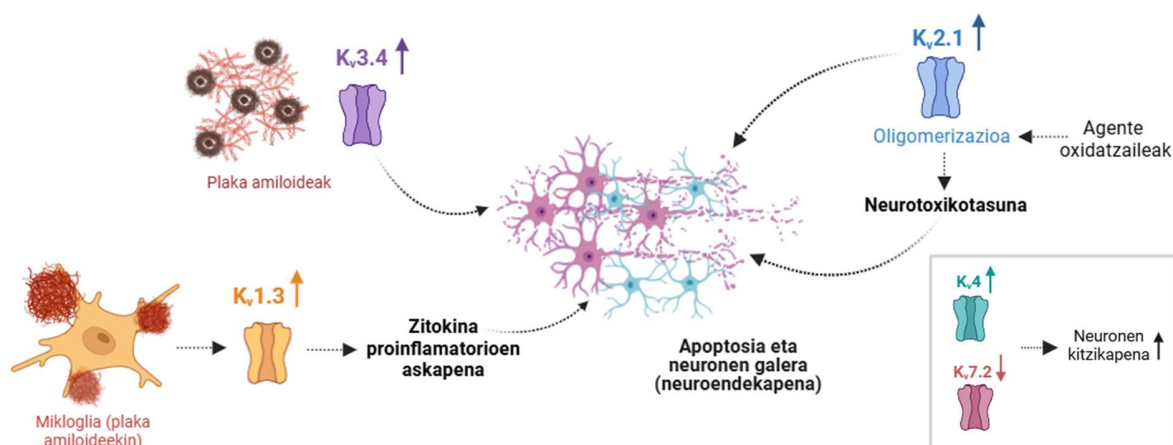
Arestian aipatu diren  $K_V$  kanalak entzumen-seinalearen transmisioan funtsezkoak izateaz gain, garunean gertatzen diren kanal horien disfuntzioak (kanalopatia deritzonak) epilepsiarekin, konbultsioekin eta neuroendekapenezko prozesuekin erlazionaturik daudela aztertu da [25]. Hots,  $K_V$  kanal horietan egon daitezkeen narriadurek zenbait mekanismo patologikoren agerpena eragin dezaketela behatu dute adituek. Ondorioz, neuronen kitzikakortasuna aldatzen da, eta neuroinflamazio-prozesuak eta neuronen apoptosia gertatzen dira [26].

Homeostasi egoeran,  $K_{V1}$ ,  $K_{V4}$  eta  $K_{V7}$  kanalek neuronen kitzikakortasuna erregulatzen dute.  $K_{V2}$  eta  $K_{V3}$  kanalek, aldiz, ekintza-potentzialen iraupena erregulatzen dute [27]. Alzheimer gaixotasunaren agerpenarekin, berriz, kanal horien adierazpen eta funtzioetan aldaketak gertatzen dira (6. irudia).

Esaterako, Alzheimerraren ondorioz  $K_{V3.4}$  kanalaren adierazpena handitu egiten da, eta, hori dela eta, apoptosi prozesuak martxan jartzen dira eta neuronen galera dago [28]. Bestalde,  $K_{V2.1}$  kanalaren gainadierazpena ere sustatzen da. Kontuan izanik  $K_{V2.1}$ -ak potasioaren mobilizazioan laguntzen duela apoptosi neuronalean, kanal horren gainadierazpenak apoptosia gertatzea sustatuko du [29]. Gainera, Alzheimerrean sortzen diren agente oxidatzaileek  $K_{V2.1}$  proteinaren oligomerizazio prozesua bultzatzen dute. Sortzen diren oligomero horiek toxikoak dira zelulentzat. Ondorioz, zelularen neurotoxikotasun-maila handitu egiten da eta zelulen apoptosia gertatzen da [30].

$K_{V1.3}$  kanalak mikroglian adierazten dira eta neuroinflamazio prozesuekin erlazionatu izan ohi dira. Adituek aztertu dutenez, Alzheimer gaixotasunaren garapenean sortzen diren plaka amiloideek  $K_{V1.3}$  kanalaren gainadierazpena eragiten dute [31]. Ondorioz, zitokina proinflamatorioen askapena bultzatzen da. Horrek neuronen apoptosian eragina izango lukeela ikusi dute adituek [32].

$K_{V4}$  kanalopatiak Alzheimer gaixotasunarekin, eskizofreniarekin eta epilepsiarekin lotuta daude [33]. Alzheimer gaixotasunean kanal horien gainadierazpena gertatzen da, zeina gehiegizko neurokitzikapenarekin erlazionatu duten adituek [34]. Alzheimerraren ondorioz eragiten den  $K_{V7.2}$  kanalaren adierazpenaren gutxiagotzeak ere efektu bera duela aztertu da [35].



**6. irudia. Tentsio-menpeko potasio-kanalen adierazpen- eta funtzio-mailako aldaketak Alzheimer gaixotasunean.** Alzheimer gaixotasunaren agerpenarekin zenbait  $K_V$  kanalen adierazpen eta funtzio aldatzeak neuronan kitzikakortasuna aldatzen du, eta neuroinflamazio- eta apoptosi-prozesuak sortzea eragiten du (Arg. BioRender.com web orrian egina).

### 2.3. Alzheimer gaixotasuna eta entzunbideko tentsio-menpeko potasio-kanalak

Aipatutako garuneko  $K_V$  kanal horiez gain, entzunbidean adierazten diren zenbait kanalen alterazioek ere Alzheimer gaixotasunaren garapenean eragina dutela aztertu dute adituek. Hortaz, horrek entzumen-galeraren eta Alzheimerraren arteko erlazioa azaltzeko bidea irekiko luke, eta, halaber, bi eritasunen garapenean inplikaturako mekanismo fisiopatologikoak ezagutzeko aukera eskainiko luke.

Gutxi dira orain arte esparru honetan egin diren ikerketak. Horien artean, aipagarria da Song eta lankideek egindako ikerketa. Izan ere,  $K_V7$  familiako kanalen modulazioak Alzheimerraren garapenean eragin positiboa izan zezaketela proposatu zuten, kanal horien blokeo edo inhibizioak neuronan plastikotasun sinaptikoa hobetzen zuela aztertu baitzuten [36].

Aurretik esan bezala,  $K_V7.1$  eta  $K_V7.4$  kanalak funtsezkoak dira entzumen-seinalearen transdukzioan. Horrez gain,  $K_V7$  familiako beste kanal batzuen moduan, neuronan kitzikakortasun intrintsekoa eta erantzun sinaptikoa modulatu dute, hipokanpoko neuronetan eta neurona piramidala kortikaletan, hain zuzen ere [37].

Horregatik,  $K_V3.1$ ,  $K_V3.3$ ,  $K_V7.1$  eta  $K_V7.4$  kanalek neuroendekapenezko gaixotasunetan duten patofisiologia ezagutzeko eritasun horien diagnostiko goiztiarra garatzeko eta balizko tratamenduak bilatzeko gakoak izan daitezke.

### 3. EZTABAIDA

Tentsio-menpeko potasio-kanalak zelula-mailako funtzio askotarako oso beharrezkoak izateaz gain, entzumen-seinalearen transmisioan funtsezkoak dira. Ikertuenez, Alzheimer gaixotasunaren eta entzumen-galeraren artean elkarrenganako eragina dago. Gainera, aztertu da Alzheimerren agerpenak tentsio-menpeko potasio-kanalen adierazpen- eta funtzio-mailako aldaketak eragiten dituela. Hortaz, entzunbidean adierazten diren kanal horiek ito terapeutikotzat erabiltzea eta euren funtzioa modulatzeko interesgarria litzateke Alzheimerren, eta beste neuroendekapenezko gaixotasunen, garapena moteltzeko eta pazienteen bizi-kalitatea hobetzeko.

Orain arte egindako ikerketa preklinikoetan tentsio-menpeko potasio-kanalen modulazioa zenbait gaixotasunen aurkako tratamendu moduan baliagarria dela frogatu da. Esaterako,  $K_v3.1$  kanalaren inhibitzailea den depresioaren aurkako fluoxetina farmakoarekin entzefalopatia epileptikoa pairatzen zuten paziente baten hobekuntza klinikoa behatu zen. Izan ere, tratamendu horrekin pazientearen konbultsioak desagertu ziren eta mugitzeko trebetasuna berreskuratu zuten [38]. Bestalde,  $K_v3.3$  kanala ito terapeutiko moduan erabili izan da ataxia espinozerebelosodun pazienteak tratatzeko. Zehatzago esateko,  $K_v3.3$  kanalaren aktibatzailea den riluzol farmakoaren bidez pazienteen onura partziala behatu zen [39].

Entzumen-galeraren aurkako tratamendu moduan ere tentsio-menpeko potasio-kanalen modulazioa aztertu izan da. Esaterako, Peixoto Pinheiro eta lankideek  $K_v7.4$  kanalaren agonista (ACOU085) baten bidez entzefaloko enborrean gertatzen diren entzumen-erantzunen atalase-aldaketak murriztea lortu zuten SAMP8 sagu modeloetan. Halaber, ACOU085 bidezko  $K_v7.4$  kanalaren modulazioek entzumen-funtzioa babes zezaketela frogatu zuten [40].

Hortaz, tentsio-menpeko potasio-kanalak Alzheimer gaixotasunarekin erlazionatutako entzumen-galera tratatzeko ito terapeutiko gisa erabiltzeak etorkizunerako ikerketa bide berri bat irekiko luke.

#### 4. BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO . World Health Organization; Geneva: 2021. World report on hearing.
- [2] GIMENO-VILAR, C., eta CERVERA-PAZ, F. J. 2010. «Enfermedad de Alzheimer y pérdida auditiva». *Revista de Neurología*, **50**(02), 65-71.
- [3] RALLI, M., GILARDI, A., DI STADIO, A., SEVERINI, C., SALZANO, F. A., GRECO, A., eta DE VICENTIIS, M. 2019. «Hearing loss and Alzheimer's disease: A review». *The International Tinnitus Journal*, **23**(2), 79-85.
- [4] PETERSON, D. C., REDDY, V., LAUNICO, M. V., eta HAMEL, R. N. 2024. *Neuroanatomy, Auditory Pathway*. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [5] GONZÁLEZ, C., BAEZ-NIETO, D., VALENCIA, I., OYARZÚN, I., ROJAS, P., NARANJO, D., eta LATORRE, R. 2012. «K(+) channels: function-structural overview». *Comprehensive Physiology*, **2**(3), 2087-2149.
- [6] KUANG, Q., PURHONEN, P., eta HEBERT, H. 2015. «Structure of potassium channels». *Cellular And Molecular Life Sciences*, **72**(19), 3677-3693.
- [7] TOMBOLA, F., PATHAK, M. M., eta ISACOFF, E. Y. 2006. «How does voltage open an ion channel? ». *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **22**(1), 23-52.
- [8] SIFI, N., MARTIN-EAUCCLAIRE, M-F., eta LARABA-DJEBARI, F. 2016. «K(+) channel blocker-induced neuroinflammatory response and neurological disorders: immunomodulatory effects of astaxanthin». *Inflammation Research*, **65**(8), 623-634.
- [9] PEIXOTO-PINHEIRO, B., VONA, B., LÖWENHEIM, H., RÜTTIGER, L., KNIPPER, M., eta ADEL, Y. 2020. «Age-related hearing loss pertaining to potassium ion channels in the cochlea and auditory pathway». *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, **473**(5), 823-840.
- [10] MACICA, C. M., VON HEHN, C. A. A., WANG, L., HO, C., YOKOYAMA, S., JOHO, R. H., eta KACZMAREK, L. K. 2003. «Modulation of the Kv3.1b potassium channel isoform adjusts the fidelity of the firing pattern of auditory neurons». *Journal of Neuroscience*, **23**(4), 1133-1141.
- [11] NEYROUD, N., TESSON, F., DENJOY, I., LEIBOVICI, M., DONGER, C., BARHANIN, J., FAURÉ, S., GARY, F., COUMEL, P., PETIT, C., SCHWARTZ, K., eta GUICHENEY, P. 1997. «A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome». *Nature Genetics*, **15**(2), 186-189.
- [12] WASANO, K., MUTAI, H., OBUCHI, C., MASUDA, S., eta MATSUNAGA, T. 2015. «A novel frameshift mutation in KCNQ4 in a family with autosomal recessive non-syndromic hearing loss». *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **463**(4), 582-586.
- [13] BROWN, M. R., eta KACZMAREK, L. K. 2011. «Potassium channel modulation and auditory processing». *Hearing Research*, **279**(1-2), 32-42.

- [14] MERELLI A., CZORNYJ L., eta LAZAROWSKI A. 2013. «Erythropoietin: a neuroprotective agent in cerebral hypoxia, neurodegeneration, and epilepsy». *Current Pharmaceutical Design*, **19**(38), 6791–6801.
- [15] LAMPTEY, R. N. L., CHAULAGAIN, B., TRIVEDI, R., GOTHWAL, A., LAYEK, B., eta SINGH, J. 2022. «A review of the common neurodegenerative disorders: current therapeutic approaches and the potential role of nanotherapeutics». *International Journal of Molecular Sciences*, **23**(3), 1851.
- [16] MARTIN, J. B. 1999. «Molecular basis of the neurodegenerative disorders». *New England Journal of Medicine*, **340**(25), 1970-1980.
- [17] GUO, T., ZHANG, D., ZENG, Y., HUANG, T. Y., XU, H., eta ZHAO, Y. 2020. «Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer’s disease». *Molecular Neurodegeneration*, **15**(1),40.
- [18] KUMAR, S., eta WALTER, J. 2011. «Phosphorylation of amyloid beta (A $\beta$ ) peptides – A trigger for formation of toxic aggregates in Alzheimer’s disease». *Aging*, **3**(8), 803-812.
- [19] VERMA, M., VATS, A., eta TANEJA, V. 2015. «Toxic species in amyloid disorders: oligomers or mature fibrils». *Annals of Indian Academy of Neurology*, **18**(2), 138-145.
- [20] BISOGNO, A., SCARPA, A., DI GIROLAMO, S., DE LUCA, P., CASSANDRO, C., VIOLA, P., RICCIARDIELLO, F., GRECO, A., DE VICENTIIS, M., RALLI, M., eta DI STADIO, A. 2021. «Hearing loss and cognitive impairment: epidemiology, common pathophysiological findings, and treatment considerations». *Life*, **11**(10), 1102.
- [21] UHLMANN, R. F., LARSON, E. B., eta KOEPESELL, T. D. 1986. «Hearing impairment and cognitive decline in senile dementia of the Alzheimer’s type». *Journal of the American Geriatrics Society*, **34**(3), 207-210.
- [22] ZHENG, Y., FAN, S., LIAO, W., FANG, W., XIAO, S., eta LIU, J. 2017. «Hearing impairment and risk of Alzheimer’s disease: a meta-analysis of prospective cohort studies». *Neurological Sciences*, **38**(2), 233-239.
- [23] LIN, F. R., METTER, E. J., O’BRIEN, R. J., RESNICK, S. M., ZONDERMAN, A. B., eta FERRUCCI, L. 2011. «Hearing loss and incident dementia». *Archives of Neurology*, **68**(2), 214-220.
- [24] GOLUB, J. S. 2017. «Brain changes associated with age-related hearing loss». *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, **25**(5), 347-352.
- [25] TAIBI-DJENNAH, Z., MARTIN-EAUCLAIRE, M., eta LARABA-DJEBARI, F. 2018. «Evaluation of neuroprotective effects of insulin on immuno-inflammatory and systemic disorders induced by kaliotoxin, a Kv1.3 channel blocker». *Inflammation Research*, **67**(10), 863-877.
- [26] SHAH, N. H., eta AIZENMAN, E. 2013. «Voltage-gated potassium channels at the crossroads of neuronal function, ischemic tolerance, and neurodegeneration». *Translational Stroke Research*, **5**(1), 38-58.
- [27] LI, X-T. 2022. «Alzheimer’s disease therapy based on acetylcholinesterase inhibitor/blocker effects on voltage-gated potassium channels». *Metabolic Brain Disease*, **37**(3), 581-587.

- [28] PANNACCIONE, A., BOSCIA, F., SCORZIELLO, A., ADORNETTO, A., CASTALDO, P., SIRABELLA, R., TAGLIALATELA, M., DI RENZO, G. F., eta ANNUNZIATO, L. 2007. «Up-regulation and increased activity of KV3.4 channels and their accessory subunit MinK-related peptide 2 induced by amyloid peptide are involved in apoptotic neuronal death». *Molecular Pharmacology*, **72**(3), 665-673.
- [29] SUN, Q., LIU, F., ZHAO, J., WANG, P., eta SUN, X. 2022. «Cleavage of Kv2.1 by BACE1 decreases potassium current and reduces neuronal apoptosis». *Neurochemistry International*, **155**, 105310.
- [30] COTELLA, D., HERNANDEZ-ENRIQUEZ, B., WU, X., LI, R., PAN, Z., LEVEILLE, J., LINK, C. D., ODDO, S., eta SESTI, F. 2012. «Toxic role of K<sup>+</sup> channel oxidation in mammalian brain». *Journal of Neuroscience*, **32**(12), 4133-4144.
- [31] RANGARAJU, S., GEARING, M., JIN, L., eta LEVEY, A. 2015. «Potassium channel Kv1.3 is highly expressed by microglia in human Alzheimer's disease». *Journal of Alzheimer's Disease*, **44**(3), 797-808.
- [32] REVUELTA, M., URRUTIA, J., VILLARROEL, A., eta CASIS, O. 2022. «Microglia-mediated inflammation and neural stem cell differentiation in Alzheimer's disease: possible therapeutic role of Kv1.3 channel blockade». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **16**, 868842.
- [33] CERCÓS, P., PERAZA, D. A., DE BENITO-BUENO, A., SOCUÉLLAMOS, P. G., AZIZ-NIGNAN, A., ARRECHAGA-ESTÉVEZ, D., BEATO, E., PEÑA-ACEVEDO, E., ALBERT, A., GONZÁLEZ-VERA, J. A., RODRÍGUEZ, Y., MARTÍN-MARTÍNEZ, M., VALENZUELA, C., eta GUTIÉRREZ-RODRÍGUEZ, M. 2021. «Pharmacological approaches for the modulation of the potassium channel Kv4.x and KChIPs». *International Journal of Molecular Sciences*, **22**(3), 1419.
- [34] BÄHRING, R. 2018. «Kv channel-interacting proteins as neuronal and non-neuronal calcium sensors». *Channels*, **12**(1), 187-200.
- [35] FIGUEIRO-SILVA, J., GRUART, A., CLAYTON, K. B., PODLESNIY, P., ABAD, M. A., GASULL, X., DELGADO-GARCÍA, J. M., eta TRULLAS, R. 2015. «Neuronal pentraxin 1 negatively regulates excitatory synapse density and synaptic plasticity». *Journal of Neuroscience*, **35**(14), 5504-5521.
- [36] SONG, M.-K., CUI, Y.-Y., ZHANG, W.-W., ZHU, L., LU, Y., eta CHEN, H.-Z. 2009. «The facilitating effect of systemic administration of Kv7/M channel blocker XE991 on LTP induction in the hippocampal CA1 area independent of muscarinic activation». *Neuroscience Letters*, **461**(1), 25-29.
- [37] YUE, C., eta YAARI, Y. 2006. «Axo-somatic and apical dendritic Kv7/M channels differentially regulate the intrinsic excitability of adult rat CA1 pyramidal cells». *Journal of Neurophysiology*, **95**(6), 3480-3495.
- [38] AMBROSINO, P., RAGONA, F., MOSCA, I., VANNICOLA, C., CANAFOGLIA, L., SOLAZZI, R., RIVOLTA, I., FRERI, E., GRANATA, T., MESSINA, G., CASTELLOTTI, B., GELLERA, C., SOLDOVIERI, M. V., DIFRANCESCO, J. C., eta TAGLIALATELA, M. 2023. «A novel KCNC1 gain-of-function variant causing developmental and epileptic encephalopathy: "Precision medicine" approach with fluoxetine». *Epilepsia*, **64**(7), e148-e155.

[39] BERNHARD, F. P., SCHÜTTE, S., HEIDENBLUT, M., OEHME, M., RINNÉ, S., eta DECHER, N. 2024. «A novel KCNC3 gene variant in the voltage-dependent Kv3.3 channel in an atypical form of SCA13 with dominant central vertigo». *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **18**, 1441257.

[40] PEIXOTO-PINHEIRO, B., MÜLLER, M., BÖS, M., GUEZGUEZ, J., BURNET, M., TORNINCASA, M., RIZZETTO, R., ROLLAND, J., LIBERATI, C., LOHMER, S., ADEL, Y., eta LÖWENHEIM, H. 2022. «A potassium channel agonist protects hearing function and promotes outer hair cell survival in a mouse model for age-related hearing loss». *Cell Death and Disease*, **13**(7), 595.