Ekaia, 2025, 48, 101-114
https://doi.org/10.1387/ekaia.27184

ekaia
ZIENTZIA eta TEKNOLOGIA ALDIZKARIA

ISSN 0214-9001 – eISSN 2444-3255

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, Arantza Muguruza-Montero, Janire Urrutia, Miren Revuelta*

Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU, 48940 Leioa, Bizkaia)

LABURPENA: Entzumen-galera (hipoakusia) eta narriadura kognitiboa zahartzaroarekin lotuta dauden bi egoera dira. Bi faktoreek bata bestean eragina dute. Entzumen-seinalearen transmisioan tentsio-menpeko potasio-kanalak funtsezkoak dira. Hortaz, kanal horietako aldaketek soinuaren bereizketa zuzenari eragin diezaiokete, eta entzumen-galera bultzatu. Gainera, garuneko potasio-kanalen disfuntzioek neuroendekapenezko prozesuak eragin ditzakete. Hainbat ikerketak agerian utzi dute alterazioak daudela Alzheimerra duten pazienteen tentsio-menpeko potasio-kanalen adierazpenean eta funtzioan. Uste da alterazioek zenbait mekanismo patologiko agertzea eragin dezaketela, horien artean, neuronen kitzikakortasunaren aldaketa, neuroinflamazioa eta neuronen apoptosia. Hori dela eta, entzunbideko tentsio-menpeko potasio-kanalak itu terapeutiko moduan erabiltzeak eta haien funtzioa modulatzeak Alzheimerraren garapena moteltzeko bidea irekiko luke, eta, aldi berean, pazienteen bizi-kalitatea hobetzeko aukera emango luke.

GAKO-HITZAK: hipoakusia, gaitz neurosentsoriala, tentsio-menpeko potasio-kanalak, Alzheimer gaixotasuna, entzunbidea.

ABSTRACT: *Hearing loss (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.

**** Harremanetan jartzeko/Corresponding author:*** Ane Arrizabalaga-Iriondo, Fisiologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU, Sarriena auzoa, z.g. (48940 Leioa, Bizkaia). https://orcid.org/0009-0005-0999-4878, aarrizabalaga014@ikasle.ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Arrizabalaga-Iriondo, Ane; Muguruza-Montero, Arantza; Urrutia, Janire; Revuelta, Miren (2025). «Zein erlazio dago entzumen-galeraren eta Alzheimer gaixotasunaren artean? Tentsio-menpeko potasio-kanalen papera aztergai», *Ekaia*, 48, 2025, DOI: https://doi.org/10.1387/ekaia.27184

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

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

Lan hau *Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa* lizentzia baten mende dago

1. **SARRERA**

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

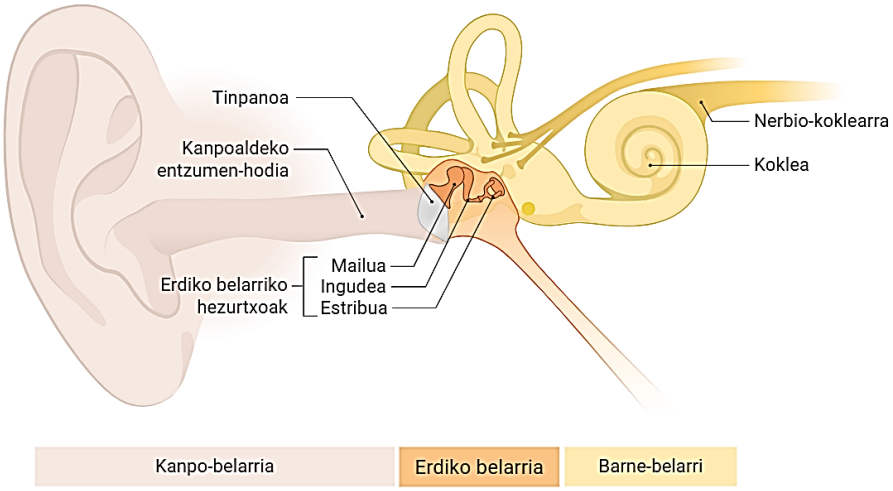
Zahartzea da entzumena galtzearen eragileetako bat. Datuen arabera, gorreriak —eta, batez ere, adinarekin loturiko hipoakusiak (presbiakusiak)— 75 urtetik gorako pertsonen % 50i eragiten dio [2]. Horrek pazienteen isolamendu sozialean eragin zuzena du. Bestalde, aipagarria da entzumen-galera narriadura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

Oraindik ez da bi gaitzen kausazko erlazio edota mekanismorik ezagutzen. Horregatik, etorkizunera begira garrantzitsua litzateke bide hori ikertzea. Neuroendekapenezko gaixotasunen beste hainbat arrisku-faktore ez bezala (adina, genetika edota familiaren historiala), hipoakusia arrisku-faktore aldagarria izan daiteke. Hori dela eta, haren 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. Horrek ahalbidetzen du soinuei esanahiak esleitzea.

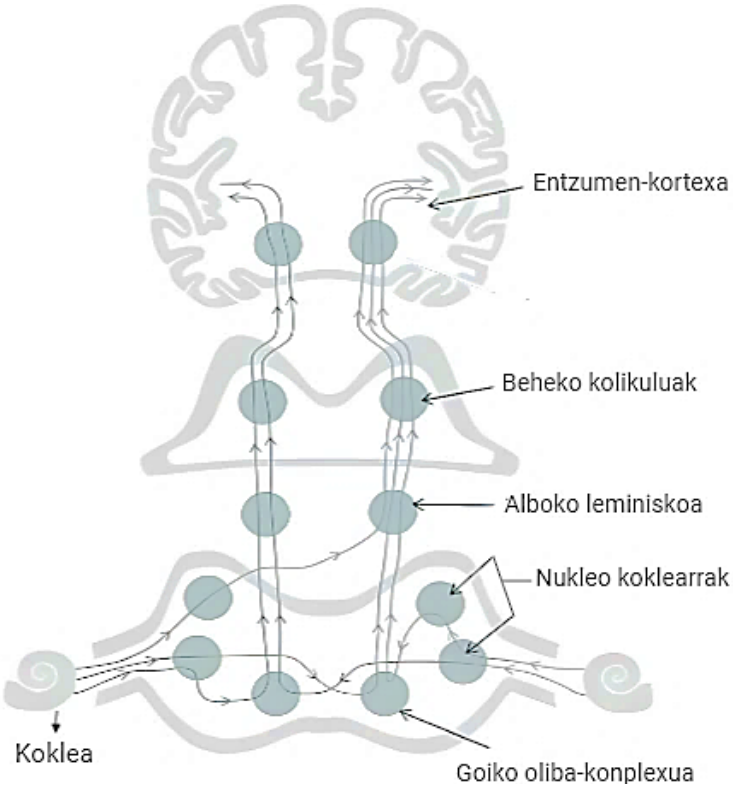
Soinuaren transmisioari dagokionez, aireko soinu-uhinak kanpoaldeko entzumen-hoditik sartzen dira, eta mintz timpanikora iristen dira, non bibrazio mekaniko bihurtzen diren. Ondoren, erdiko belarrian dauden hezurtxoek (mailua, ingudea eta estribua) bibrazio horiek anplifikatu eta barne-belarrira igortzen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



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

Mekanohartzaileek sortutako ekintza-potentzialak 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 informazio 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 dakar [4]. Goranzko seinalearen transmisioan entzunbideko nerbio-zuntzak dekusatu edo elkar gurutzatzen dira nukleo koklearretik alboko leminiskora bidean (2. irudia), eta hala, transmisioaren aldebikotasuna lortzen da.



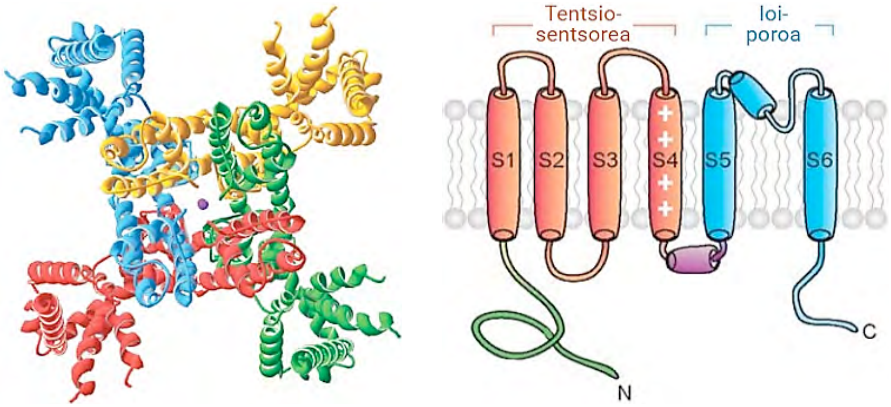
2. irudia. Entzumenaren bide neuronala. Koklean sortutako ekintza-potentzialak kortexera bidaltzeko bidean, lehenengo, nukleo koklearretatik igarotzen dira; ondoren, goiko oliba-konplexuetara iristen da informazioa; eta, ostean, alboko leminiskotik beheko kolikuluetara heltzen da. Bide horretan nerbio-zuntzen 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 haien artean gehienak tentsio-menpeko potasio-kanalak (K_V). Mota horretako 12 familia daude (K_V1-etik K_V12-ra bitartekoak), eta haietako bakoitza hainbat kidez osatuta dago [5].

Egiturari dagokionez, K_V kanalak lau azpiunitatez osatuta dauden mintzarteko proteinak dira. Azpiunitateetako bakoitzak mintza zeharkatzen du-

ten 6 α-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 laranjaz irudikatu da, ioi-poroa urdinez, N-muturra berdez, eta C-muturra urdinez (arg. Tombola *et al.* 2006tik moldatua) [7].

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

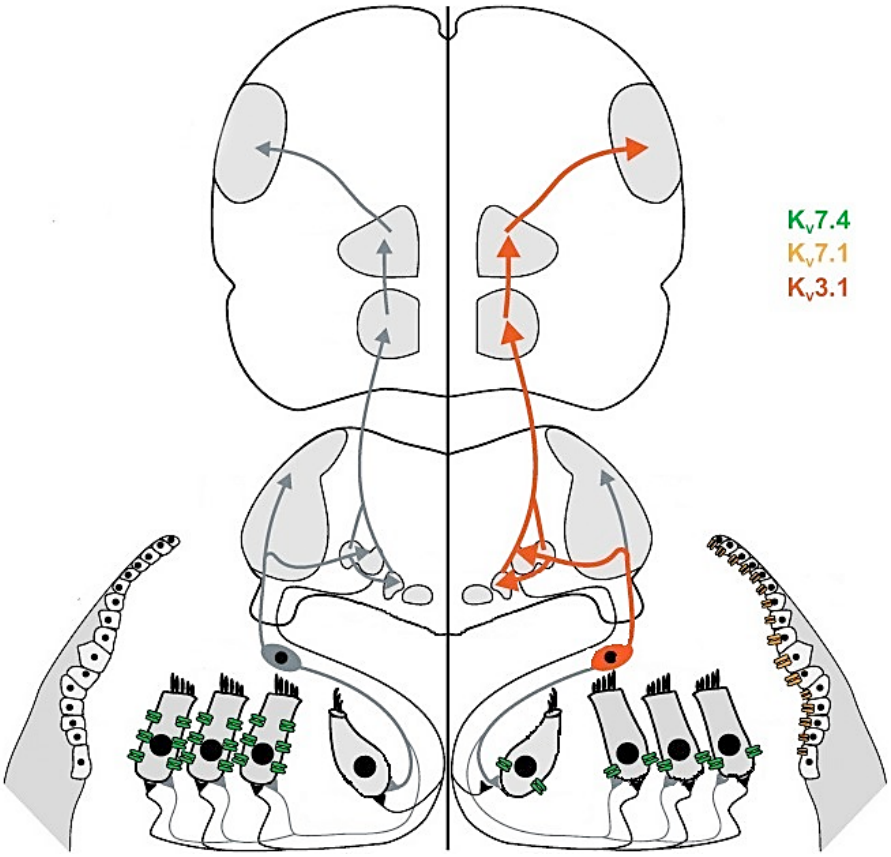
1.3. **Entzunbideko tentsio-menpeko potasio-kanalak**

Tentsio-menpeko potasio-kanalei esker koklean sortzen diren ekintza-potentzialak entzumen-kortexeraino transmititzea lortzen da [8]. Deskribatutako K_V guztien artetik, K_V3.1, K_V3.3, K_V7.1 eta K_V7.4 kanalak adierazten dira egun entzunbidean; KCNC1, KCNC3, KCNQ1 eta KCNQ4 geneek kodetzen dituzte, 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 zutenez, 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, be-

rriz, zelula ziliatuen potentzial hartzailea mantentzeaz arduratzen dira [9]. $K_V7.1$ eta $K_V7.4$ kanalaren funtzio-galera sortzetiko gorreriarekin 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 gorriz) entzunbide osoan zehar adierazten da (arg. Peixoto Pinheiro *et al.* 2021etik moldatua) [9].

Hortaz, K_V kanal horietako aldaketek soinuaren bereizketa zuzenari eragin diezaiokete, eta entzumen-galeraren garapena erraztu [13].

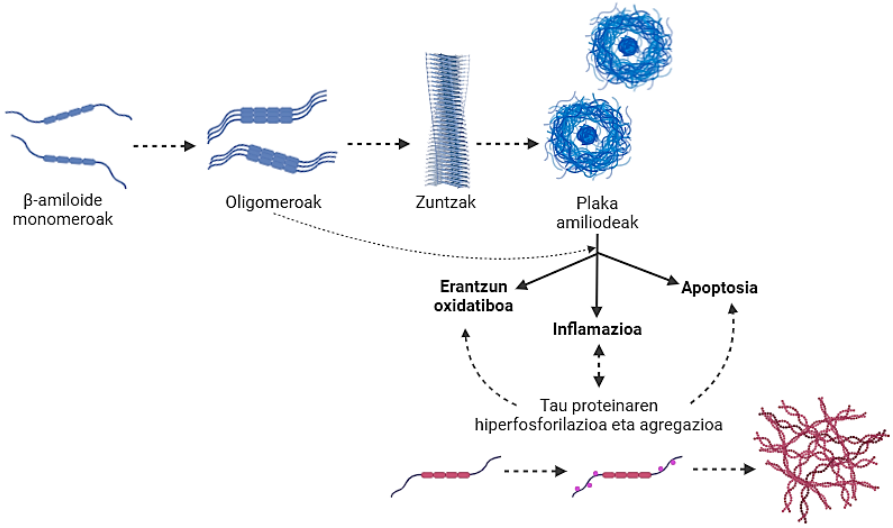
1.4. **Neuroendekapena eta Alzheimer gaixotasuna**

Neuroendekapena garuneko gaixotasunetan gertatzen diren funtsezko aldaketa fisiopatologikoen multzoa da [14]. Oro har, sinapsiaren disfun-

tzioarekin, 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 espinozerebelosoa edota entzefalopatia espongiformea aipa daitezke [16].

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

Alzheimer gaixotasunaren agertzen denean, egoera homeostatikoan solugarria den β-amiloide proteinak agregazio-prozesu bat pairatzen du, eta hala, β-amiloide monomeroek egitura aldakorreko oligomeroak eratzen dituzte. Ondoren, oligomeroak batu egiten dira, eta zuntzak osatzen dituzte; zuntzek, azkenik, plaka amiloideen sorrera eragiten dute [18]. Agregazio-prozesuak inflamazioa, erantzun oxidatiboa eta apoptosi-prozesuak abiarazten ditu. Halaber, Tau proteinaren hiperfosforilazioa eta, ondorioz, haren agregazioa eragiten ditu. Horrek guztiak Alzheimer gaixotasunaren bi bereizgarriak agertzea dakar, alegia, neuronen galera eta funtzio kognitiboaren gainbehera [19] (5. irudia).



5. irudia. Alzheimer gaixotasunaren mekanismo fisiopatologikoa. Alzheimer gaixotasunaren agerpenarekin β-amiloide proteinaren agregazioa gertatzen da. Agregazioak neuronen galera eragingo duten prozesuak (erantzun oxidatiboa, inflamazioa eta Tau proteinen agregazioa) abiarazten ditu (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 bata besteari eragiten baitiote [20].

Dementziaren eta entzumen-galeraren arteko lotura 80ko hamarkadan proposatu zuten Uhlmann eta lankideek Alzheimerra zuten pazienteekin egindako ikerketa batean [21]. Ikerketaren arabera, kontrolen aldean, Alzheimerdun pazienteek entzumen-galera izateko prebalentzia bikoitza zuten. Halaber, ondorioztatu zuten entzumen-galera maila handiagoen eta narriadura kognitibo larriagoen arteko erlazioa zegoela [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 zutenez, dementziaren presentzia nabarmen handiagoa zen entzumen-galera zuten pertsonetan, galera hori ez zutenetan baino.

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].

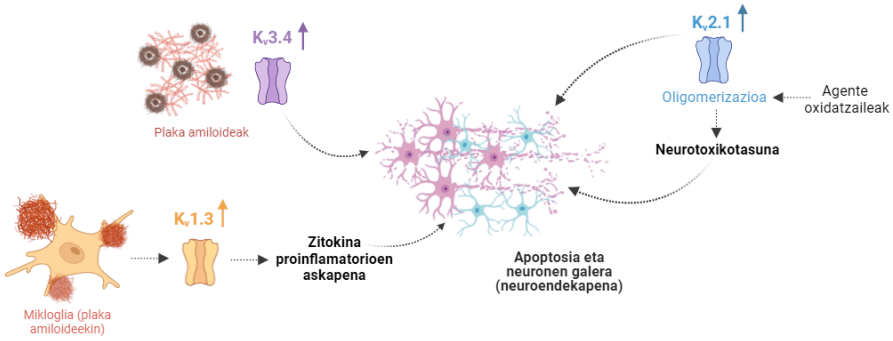
Aipatu beharra dago egun ez dela ezagutzen entzumen-urritasunaren eta Alzheimer gaixotasunaren arteko kausazko mekanismorik. Hala ere, hainbat hipotesi garatu dira bi baldintza horien arteko erlazio kausala azaltzeko, eta guztiek bi faktoreen arteko elkarreragina aldezten dute. Alde batetik, entzumen-galerak bultzatutako isolatze sozialak zein garuneko funtzio- eta egitura-mailako aldaketek dementzien garapena 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-faktorerekin alderatuta hipoakusia arrisku-faktore aldagarria izan baitaiteke. Halaber, diagnostiko goiztiarra edota Alzheimerraren aurkako tratamendua aurkitzeko bidea izan daiteke, eta, hala, aukera eman dezake pazienteen bizi-kalitatea hobetzeko eta gaixotasunaren garapena moteltzeko.

2.2. Tentsio-menpeko potasio-kanalen eragina Alzheimer gaixotasunean

Arestian esan bezala, K_V kanalak funtsezkoak dira entzumen-seinalearen transmisioan. Horrez gain, adituek erakutsi dute kanal horien garuneko disfuntzioak (*kanalopatia* deritzonak) epilepsiarekin, konbultsioekin eta neuroendekapenezko prozesuekin erlazionaturik daudela [25]. Hots, ikusi dute K_V kanaletako narriadurek zenbait mekanismo patologiko agertzea eragin dezaketela, eta, hala, neuronen kitzikakortasuna alda daitekeela eta neuroinflamazio-prozesuak eta neuronen apoptosia gerta daitezkeela [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]. Baina Alzheimer gaixotasunaren agerpenarekin aldaketak gertatzen dira haien adierazpen eta funtzioetan (6. irudia).



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

Esaterako, Alzheimerraren ondorioz $K_V3.4$ kanalaren adierazpena handitzen da; eta, horren eraginez, apoptosi prozesuak martxan jartzen dira eta neuronen galera dago [28]. Bestalde, $K_V2.1$ kanalaren gainadierazpena ere sustatzen da. Kontuan izanik apoptosi neuronalean Kv2.1-ak potasio ioiaren mintz zeharreko fluxuan laguntzen duela, kanalaren gainadierazpenak apoptosia gertatzea sustatuko du [29]. Gainera, Alzheimerrean sortzen diren agente oxidatzaileek $K_v2.1$ proteinaren oligomerizazio-prozesua bultzatzen dute. Sortutako oligomeroak zelulentzako toxikoak direnez, haien neurotoxikotasun-maila handitzen da eta zelulen apoptosia gertatzen da [30].

K_V1.3 kanalak mikroglian adierazten dira, eta neuroinflamazio prozesuekin erlazionatu izan dira. Adituek erakutsi 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, zein adituek gehiegizko neurokitzikapenarekin erlazionatu duten [34]. Alzheimerraren ondorioz eragiten den K_V7.2 kanalaren adierazpenaren gutxiagotzeak ere efektu bera duela ikusi da [35].

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 erakutsi dute adituek. Horrek entzumen-galeraren eta Alzheimerraren arteko erlazioa azaltzeko bidea irekiko luke, eta, halaber, aukera eskainiko luke bi eritasunen garapenean inplikatutako mekanismo fisiopatologikoak ezagutzeko.

Gutxi dira orain arte esparru honetan egin diren ikerketak. Horien artean, aipagarria da Song eta lankideek egindako ikerketa. Ikertzaileok K_V7 familiako kanalen modulazioak Alzheimerraren garapenean eragin positiboa izan zezaketela proposatu zuten, kanal horien blokeo edo inhibizioak neuronen plastikotasun sinaptikoa hobetzen zuela erakutsi 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, neuronen kitzikakortasun intrintsekoa eta erantzun sinaptikoa modulatzen dute, hipokanpoko neuronena eta neurona piramidal kortikalena, hain zuzen ere [37].

Horregatik, K_V3.1, K_V3.3, K_V7.1 eta K_V7.4 kanalek neuroendekapenezko gaixotasunetan duten patofisiologia ezagutzea gakoa izan daiteke eritasun horien diagnostiko goiztiarra garatzeko eta balizko tratamenduak bilatzeko.

3. **EZTABAIDA**

Tentsio-menpeko potasio-kanalak zelula-mailako funtzio askotarako ez ezik, entzumen-seinalearen transmisioan ere funtsezkoak dira. Ikerketek

erakutsi dutenez, Alzheimer gaixotasunak eta entzumen-galerak bata bestean dute eragina. Gainera, ikusi da Alzheimerra agertzeak aldaketak eragiten dituela tentsio-menpeko potasio-kanalen adierazpen- eta funtzio-mailetan. Hortaz, entzunbidean adierazten diren kanal horiek itu terapeutiko gisa erabiltzea eta haien funtzioa modulatzea interesgarria litzateke Alzheimerraren eta beste neuroendekapenezko gaixotasunen garapena moteltzeko eta pazienteen bizi-kalitatea hobetzeko.

Orain arteko ikerketa preklinikoek frogatu dute tentsio-menpeko potasio-kanalen modulazioa baliagarria dela zenbait gaixotasunen aurkako tratamendu moduan. Esaterako, ikusi zen $K_V3.1$ kanalaren inhibitzailea den depresioaren aurkako fluoxetina farmakoak entzefalopatia epileptikoa zuen paziente baten egoera klinikoa hobetu zuela. Izan ere, tratamendu horrekin pazientearen konbultsioak desagertu ziren eta mugitzeko trebetasuna berreskuratu zuen [38]. Bestalde, $K_V3.3$ kanala itu terapeutiko moduan erabili izan da ataxia espinozerebelosodun pazienteak tratatzeko. Zehatzago esateko, ikusi zen $K_V3.3$ kanalaren aktibatzailea den riluzol farmakoak onura ekarri ziela pazienteei, onura partziala [39].

Entzumen-galeraren aurkako tratamendu moduan ere aztertu izan da tentsio-menpeko potasio-kanalen modulazioa. 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 itu terapeutiko gisa erabiltzeak etorkizunerako ikerketa bide berri bat irekiko luke.

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-EAUCLAIRE, 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 (Aβ) 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 KOEPSELL, 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+ 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.