

**Trabajos originales**



# Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



## Trabajos originales

### CBX4: un potencial gen terapéutico para la presbiacusia según estudio in silico

### CBX4: A potential presbycusis therapeutic gene based on an in silico study

Alejandro González-Orozco\*, Carlos Vélez-Duncan\*\*, Neyder Contreras-Puentes\*\*\*, Antistio Alvíz-Amador\*\*\*\*.

\* Otorrinolaringólogo, Grupo de Investigación Vestibulum – Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2423-8641>

\*\* Otológico, Grupo de Investigación Vestibulum – Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2853-7566>

\*\*\* Químico y Farmacéutico, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Grupo de Investigación Vestibulum, Cartagena, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0974-8894>

\*\*\*\* Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación Farmacología y Terapéutica, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7324-2487>

Forma de citar: González-Orozco A, Vélez-Duncan C, Contreras-Puentes N, Alvíz-Amador A. CBX4: un potencial gen terapéutico para la presbiacusia según estudio in silico. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2026;54(1):31-38. Doi: <https://doi.org/10.37076/acorl.v54i1.800>

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido: 24 de noviembre de 2024

Evaluado: 04 de febrero de 2026

Aceptado: 18 de febrero de 2026

##### Palabras clave (DeCS):

Simulación por computadora, biomarcadores, presbiacusia, genes.

#### RESUMEN

**Introducción:** la presbiacusia es una forma frecuente de pérdida auditiva relacionada con el envejecimiento, caracterizada por la disminución gradual de la capacidad auditiva como consecuencia del deterioro natural del sistema auditivo. En este estudio se realizó una búsqueda bioinformática con el objetivo de identificar genes hub con potencial como biomarcadores implicados en el desarrollo de la presbiacusia. **Métodos:** se realizó la búsqueda de conjuntos de datos de interés en el repositorio GEO relacionados con presbiacusia, con el perfil de expresión GSE98070. Los genes expresados se analizaron mediante la herramienta GEO2R, aplicando el filtrado a través de diagramas de volcán (volcano plot) para identificar genes comunes. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento funcional, la construcción

#### Correspondencia:

Dr. Alejandro González-Orozco

Correo electrónico: [alejandro.gonzalez.orozco@gmail.com](mailto:alejandro.gonzalez.orozco@gmail.com)

Dirección: calle 13 #1-25, Ed Condominio Cartagena de Indias

Teléfono celular: 310-246-0366

de una red de interacción proteína-proteína y la evaluación de la relevancia de las proteínas identificadas. *Resultados*: de las 2040 secuencias génicas identificadas, se detectaron 26 genes comunes vinculados a la regulación de la presbiacusia en modelos murinos. Los principales clústeres de interacción incluyeron genes como YY1, CBX4, ELAVL1, SRSF7 y SRSF6, los cuales están estrechamente ligados a la presbiacusia. Entre ellos, el gen CBX4 fue seleccionado como el más relevante debido a su estructura cristalográfica y a la existencia de estudios de asociación en modelos murinos con pérdida auditiva. *Conclusión*: el estudio in silico permitió identificar al gen CBX4 como un gen altamente asociado con la presbiacusia, destacándolo como un potencial biomarcador y blanco terapéutico.

## ABSTRACT

### Key words (MeSH):

Computer simulation, biomarkers, presbycusis, genes.

*Introduction*: Presbycusis is a common form of age-related hearing loss characterized by a gradual decline in hearing ability as a result of natural deterioration of the hearing system. In this study, a bioinformatic search was conducted to identify Hub genes with potential as biomarkers involved in the development of presbycusis. *Methods*: A search was conducted in the GEO repository datasets of interest related to presbycusis, using the expression profile GSE98070. The expressed genes were analyzed using the GEO2R tool, applying filtering through volcano plots to identify common genes. Subsequently, a functional enrichment analysis was performed, a protein-protein interaction network was constructed, and the relevance of the identified proteins was evaluated. *Results*: Of the 2040 gene sequences identified, 26 common genes linked to presbycusis regulation in murine models were detected. The main interaction clusters included genes such as YY1, CBX4, ELAVL1, SRSF7, and SRSF6, which are closely linked to presbycusis. Among them, the CBX4 gene was selected as the most relevant due to its crystallographic structure and the existence of association studies in murine models with hearing loss. *Conclusion*: The in silico studies identified the CBX4 gene as highly associated with presbycusis, highlighting it as a potential biomarker and therapeutic target.

## Introducción

La presbiacusia es una patología médica descrita como la pérdida auditiva progresiva, o hipoacusia, asociada al envejecimiento. Aunque su incidencia y prevalencia no se conocen con precisión, se estima que aproximadamente entre el 25% y el 30% de los adultos de 65 a 74 años presentan algún grado de hipoacusia, cifra que aumenta hasta el 50% en adultos mayores de 75 años, en muchos casos con consecuencias funcionales significativas (1-3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2025 habrá alrededor de 1200 millones de personas mayores de 60 años en el mundo, de las cuales más de 500 millones podrían experimentar un deterioro significativo en su calidad de vida a causa de la presbiacusia (4).

Una de las principales consecuencias de la presbiacusia es la demencia, ya que la hipoacusia se considera uno de los factores de riesgo más relevantes y potencialmente modificables para su desarrollo (5). Por lo tanto, el reconocimiento temprano y el manejo apropiado de la presbiacusia son fundamentales para prevenir sus consecuencias (5).

Se considera una entidad de discapacidad crónica que afecta aproximadamente al 5% de la población mundial; de estos casos, el 33% corresponde a pacientes mayores de 65

años y hasta el 50% a mayores de 75 años (6). En España, la prevalencia de la presbiacusia aumenta con la edad, con reportes que alcanzan hasta el 100% en individuos de 80 años o más (7). En Colombia, un estudio realizado en Bogotá mostró una prevalencia de presbiacusia del 13,6% en adultos mayores de 60 años, siendo más frecuente en personas de nivel socioeconómico bajo y en aquellas sin alfabetización (8). No obstante, es probable que estas cifras estén subregistradas en países como Colombia, debido a la falta de acceso a los servicios de salud y a programas de tamizaje dirigidos a adultos mayores.

El diagnóstico de la presbiacusia se fundamenta en estudios audiológicos objetivos que permiten cuantificar tanto el grado como el tipo de hipoacusia. En el contexto colombiano, la audiometría tonal y la logaudiometría constituyen las mejores herramientas, ya que evalúan frecuencias entre 250 Hz y 8000 Hz, con intensidades que oscilan entre 0 dB y 120 dB (9). Por lo general, las audiometrías tonales en la presbiacusia reportan curvas descendentes, con preservación de las frecuencias graves y afectación progresiva de las frecuencias agudas. Por su parte, la logaudiometría usualmente refleja niveles promedio de comunicación interpersonal alrededor de 50 dB de intensidad (10).

Existen diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de la presbiacusia, entre ellos el bajo nivel socioeconómico, el trauma acústico, la exposición a ototoxinas (como aminoglucósidos, agentes quimioterapéuticos y metales pesados), las infecciones virales, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, las enfermedades vasculares, los trastornos inmunitarios y los factores hormonales. Asimismo, se han descrito factores dietéticos, en especial dietas ricas en grasa, como posibles factores desencadenantes (11-13). En los últimos años, también se ha reconocido ampliamente la participación de un componente genético que predispone a la hipoacusia relacionada con la edad (14).

En la literatura actual, la investigación genética sobre la hipoacusia se ha enfocado principalmente en pacientes menores de 45 años y en ausencia de factores de riesgo ambientales (15). Estudios realizados en gemelos dicigóticos, con edades comprendidas entre 36 y 80 años, han demostrado que la hipoacusia en frecuencias altas puede atribuirse tanto a factores genéticos como ambientales, en relación con antecedentes médicos, susceptibilidad a especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño del ADN mitocondrial (16, 17). En población adulta mayor, se ha propuesto que entre el 35% y el 55% de los casos de envejecimiento del oído interno presentan antecedentes familiares (18, 19).

En este contexto, el estudio de las características genéticas de la presbiacusia podría permitir una comprensión más detallada de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la hipoacusia, con el fin de disminuir su frecuencia y gravedad, así como orientar el desarrollo de terapias dirigidas a prevenirla o retrasar su progresión (20).

Es importante hacer un diagnóstico temprano de la pérdida auditiva con el fin de identificar y modificar los factores de riesgo que puedan contribuir a su progresión. La hipoacusia es una consecuencia de la pérdida o el daño de las células ciliadas sensoriales y de las neuronas auditivas primarias. Su etiología puede ser compleja y multifactorial, e incluye causas tanto adquiridas como congénitas, muchas de las cuales no se comprenden por completo (21).

Aunque se trata de una afección irreversible, el uso de dispositivos de rehabilitación auditiva ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, muchos de ellos abandonan su uso por diversos motivos (16). Como alternativa, los implantes cocleares representan una opción terapéutica eficaz, aunque requieren de un abordaje quirúrgico, un entrenamiento especial y, en algunos países, su acceso está limitado por razones económicas (22).

En el ámbito genético, existen pocos estudios dedicados a la exploración bioinformática de genes hub, lo que constituye un vacío relevante en la investigación científica. Profundizar en esta área podría contribuir a esclarecer la etiología de las hipoacusias asociadas al envejecimiento o presbiacusia. Asimismo, otra línea terapéutica se orienta a la regeneración o reparación de las células ciliadas dañadas mediante el uso de péptidos, como Atoh1 (23, 24). Finalmente, el uso de células madre ha demostrado resultados prometedores, aunque todavía carece de evidencia sólida para su aplicación (25, 26).

El objetivo del presente trabajo es la identificación de los perfiles diferenciales de expresión génica asociados a hipoacusias relacionadas con el envejecimiento. Esto con el fin de determinar cuáles genes pueden presentar una mayor asociación con la presbiacusia, con el propósito de proponer posibles agentes terapéuticos tanto preventivos como terapéuticos en un futuro.

---

## Metodología

### Tipo de estudio

Se realizó un estudio *in silico* bioinformático.

### Bioinformática y recolección de datos

Para la recolección y obtención de datos de perfiles de expresión génica, fue necesaria la implementación de herramientas bioinformáticas que permitieron identificar dianas biológicas y compuestos bioactivos para el tratamiento de las pérdidas auditivas relacionadas con el envejecimiento.

El conjunto de datos del perfil de expresión GSE98070 se descargó de la base de datos GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) y se generó utilizando la plataforma 6Agilent-014850 Microarray full human genoma 4x44K G4112F (versión con número de función). Para la identificación del conjunto de datos se emplearon los siguientes criterios de búsqueda: pérdida auditiva, Homo sapiens (organismo), perfil de expresión por matriz (tipo de estudio) y tejido (nombre de atributo). El análisis diferencial se realizó con la herramienta GEO2R, empleando como criterios de selección un valor de  $p$  ajustado  $<0,05$  o un cambio logarítmico de (FC)  $\geq 2$ .

### Análisis de enriquecimiento funcional

Los perfiles de genes expresados diferencialmente fueron filtrados y analizados con la herramienta GEO2R. Posteriormente se recopilaron los datos de genes ontológicos (GO), incluyendo los componentes celulares, las funciones moleculares, las vías biológicas implicadas y los fenotipos clínicos en los cuales tuvieron efectos. Estos datos se sometieron a un análisis de enriquecimiento funcional mediante el software FunRich (27).

### Redes de interacción proteína-proteína

Los perfiles de genes expresados diferencialmente se evaluaron a partir de la red de interacción proteína-proteína, utilizando la base de datos de STRING (28), bajo los criterios de selección  $FC > 2$  y valores de  $p < 0,05$ . La visualización de la red de interacción se realizó mediante el software Cytoscape (29).

### Identificación de genes hub

La identificación de genes hub fue realizada a partir de la red de interacción proteína-proteína, mediante la implemen-

tación de los algoritmos de detección MCODE y MCC de Cytoscape. Para MCODE, se establecieron los siguientes criterios de selección: valor de corte = 0,2; K-núcleo = 2; profundidad máxima = 100. Por su parte, el algoritmo MCC se calculó identificando los nodos centrales a través del complemento CytoHubba (30).

## Resultados

### Perfiles de genes expresados diferencialmente

Las muestras de la pared lateral coclear (CLW, por sus siglas en inglés) del oído interno de ratones jóvenes y adultos revelaron características de los mediadores moleculares implicados en la alteración patológica asociada a la presbiacusia. La comparación de los perfiles de expresión de ARNm y micro-ARN obtenidos mediante microdissección de la CLW en ratones jóvenes y viejos permitió perfilar los cambios transcripcionales inducidos por el envejecimiento, identificando genes expresados diferencialmente. El análisis realizado con

GEO2R permitió identificar 2040 secuencias génicas, de las cuales 1082 correspondieron a genes regulados positivamente y 958 a genes regulados negativamente. La media de diferencia muestra una alta correlación en los perfiles de expresión, como se puede observar en la **Figura 1**.

La identificación de los perfiles de expresión génica diferencial, mediante el análisis de intersección en el diagrama de Venn, permitió evidenciar la presencia de 26 genes implicados en la regulación de la presbiacusia tanto en ratones jóvenes como en ratones viejos (**Figura 2**). La presencia de estos genes regulados, a la alta y a la baja, demuestra que existen reguladores moleculares que están implicados en la expresión de proteínas potencialmente relevantes como blancos terapéuticos en el desarrollo de posibles tratamientos.

### Red de interacción proteína-proteína

En la red de interacción proteína-proteína se lograron identificar 25 nodos y 12 conexiones con un promedio de nodos de

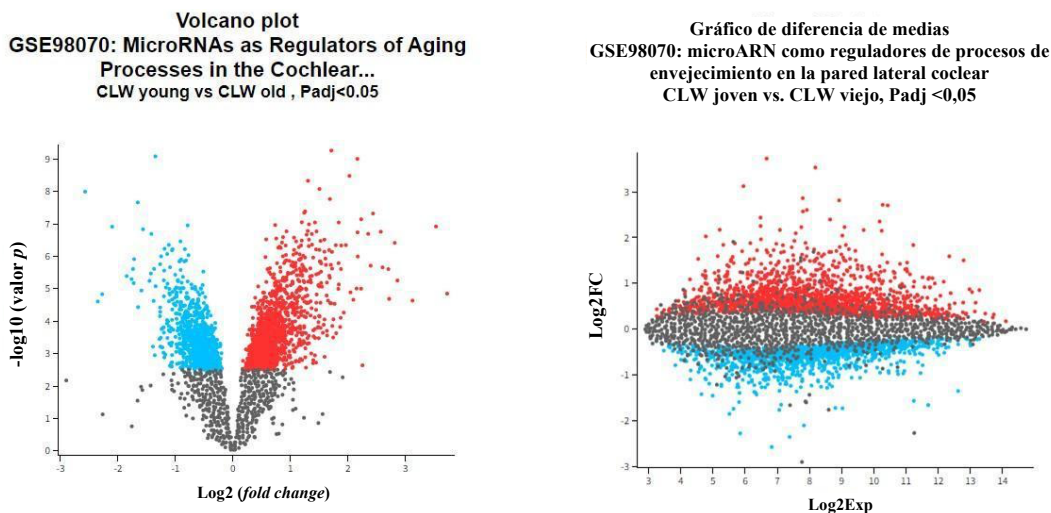


Figura 1. Expresión diferencial de secuencias génicas. Diagrama de volcán y diferencia de medias. Genes expresados diferencialmente a la alta (color rojo) y a la baja (color azul) de las 2040 secuencias génicas identificadas. Imagen propiedad de los autores.

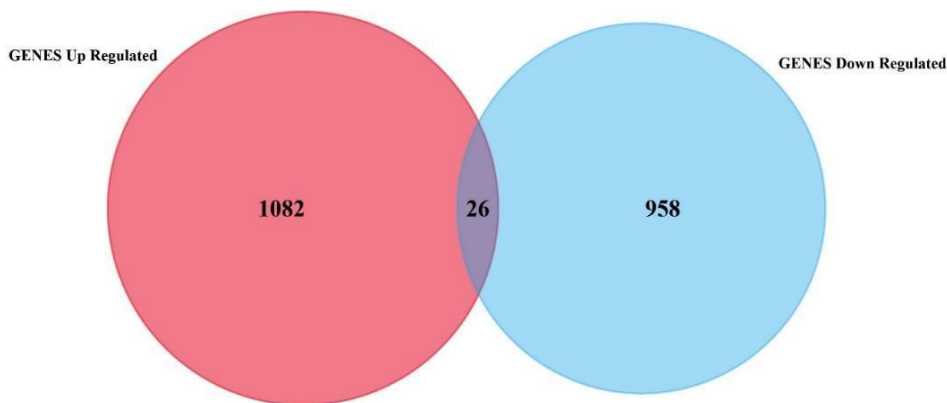


Figura 2. Intersección de genes vinculados a la regulación de presbiacusia. Diagrama de Venn. Genes regulados a la alta (diagrama de color rojo) vs. genes regulados a la baja (diagrama de color azul). Intersección de 26 genes vinculados a la regulación (tanto alta como baja). Elaborada por los autores.

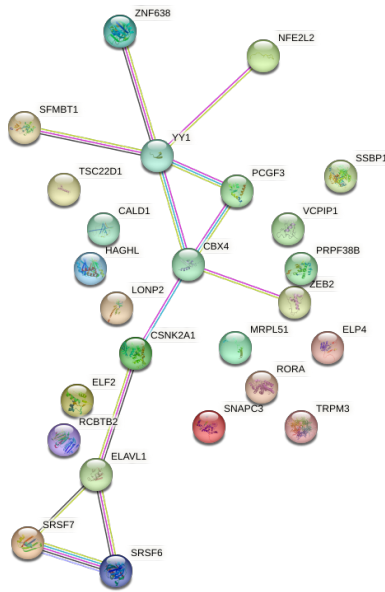


Figura 3. Red de interacción proteína-proteína. Secuencia de los perfiles de genes expresados diferencialmente que están implicados en la traducción de proteínas. Elaborada por los autores.

0,96. Los nodos centrales generados por el algoritmo MCODE identificaron los genes YY1, PCGF3 y CBX4 como una de las interacciones más importantes de la red, al igual que los nodos centrales de ELAVL1, SRSF7 y SRSF6 que comparten igual relevancia en la red (**Figura 3**).

### Identificación de genes hub

Los genes hub, identificados a partir del análisis de la red de interacción proteína-proteína, se determinaron mediante el algoritmo MCC del complemento CytoHubba. La **Tabla 2** muestra la clasificación de los cinco principales genes hub, junto con sus símbolos, nombres y funciones proteicas correspondientes.

Estos genes desempeñan funciones importantes en varios procesos biológicos, entre ellos la regulación de la transcripción, la estabilización del ARNm, el splicing del pre-ARNm y la diferenciación celular.

El análisis de enriquecimiento de los genes hub del top 5 evidenció que los procesos biológicos asociados a YY1, CBX4, ELAVL1, SRSF7 y SRSF6 están relacionados en un 100% con la regulación de nucleobases, nucleósidos, nucleótidos y con el metabolismo de los ácidos nucleicos (**Figura 4**). Además, el 20% de las funciones moleculares corresponde a las actividades reguladoras transcripcionales y el 60% está vinculado a las uniones a ARN.

### Enriquecimiento de los 5 genes hub principales

Por otro lado, las rutas biológicas están asociadas a la expresión de genes, involucrando los procesos de iniciación, elongación y terminación de la transcripción. Asimismo, participan factores transcripcionales específicos, como E2FI, YY1, NRF1, SP1, SP4, KLF7 y ERG1 (**Figura 5**).

Tabla 2. Clasificación de los 5 genes hub principales.

Símbolos de los genes	Nombres de los genes	Funciones proteicas
YY1	Proteína represora transcripcional YY1	Factor de transcripción multifuncional que ejerce un control positivo y negativo sobre un gran número de genes celulares y virales, al unirse a sitios que se solapan con el sitio de inicio de la transcripción.
CBX4	E3 SUMO-proteína ligasa CBX4; E3 SUMO-proteína ligasa que facilita la conjugación SUMO1 por UBE2I	Participa en la sumoilación de HNRNPk, un coactivador transcripcional de p53/TP53, por lo que regula indirectamente la activación transcripcional de p53/TP53 que da lugar a la expresión de p21/CDKN1A. Monosumoila ZNF131.
ELAVL1	Proteína 1 de unión al ARN similar a ELAV	Interviene en la diferenciación de las células madre embrionarias (ESC): se une preferentemente a los ARNm que no están metilados por la N6-metiladenosina (m6A), estabilizándolos y promoviendo la diferenciación de las ESC (por similitud).
SRSF7	Factor de división, rico en arginina/serina 7	Necesario para el <i>splicing</i> del pre-ARNm. También puede modular el <i>splicing</i> alternativo in vitro. Reprime el <i>splicing</i> del exón 10 de MAPT/Tau. Puede funcionar como adaptador de exportación implicado en la exportación nuclear de ARNm, como la histona H2A.
SRSF6	Factor de división, rico en arginina/serina 6	Interviene en la cicatrización de heridas y en la regulación de la diferenciación y proliferación de queratinocitos a través de su papel en el <i>splicing</i> alternativo; pertenece a la familia del factor de <i>splicing</i> SR.

Tabla elaborada por los autores.

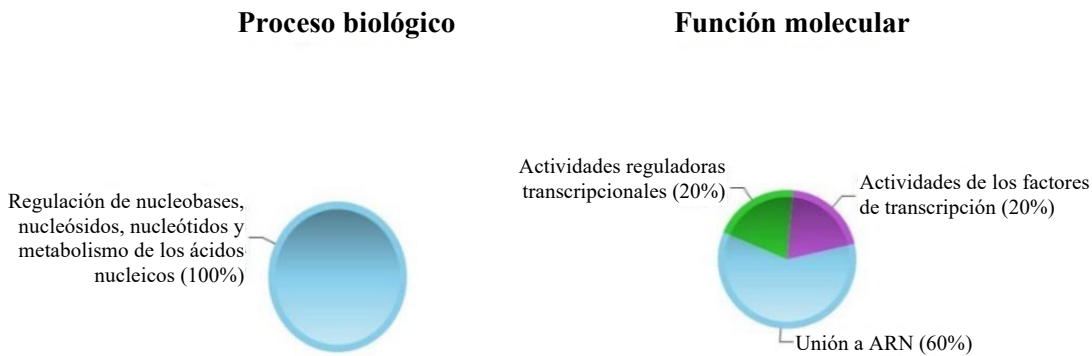


Figura 4. Procesos biológicos y funciones moleculares de los genes principales. Los 5 genes principales están relacionados con la regulación de nucleobase, nucleósido, nucleótido y el metabolismo de ácido nucleico dentro del proceso biológico. Dentro de la función molecular, el 20% son reguladores transcripcionales, el 60% de las uniones a ARN y el 20%, reguladores de la actividad transcripcional. Elaborada por los autores.

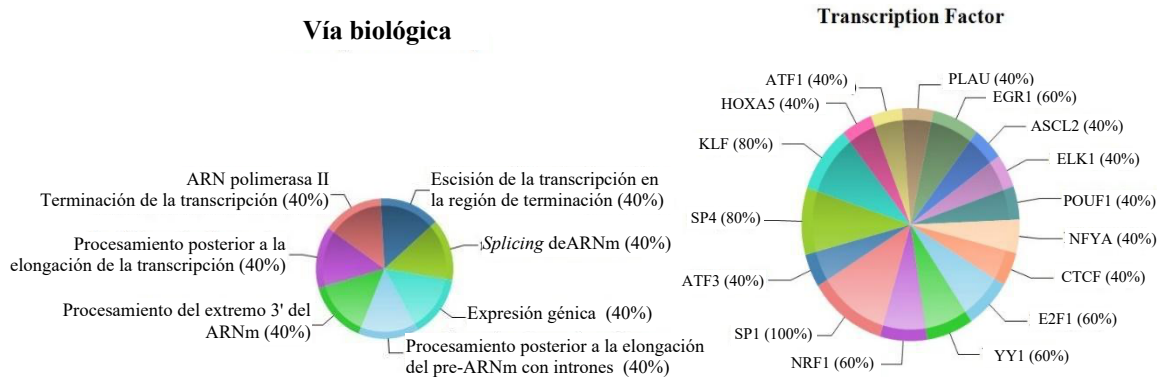


Figura 5. Rutas biológicas y factores transcripcionales de los 5 principales genes hub. Asociación con cada ruta biológica involucrada, además de su afinidad por otros factores de transcripción. Elaborada por los autores.

## Discusión

La presbiacusia se define como una pérdida auditiva neurosensorial, bilateral, simétrica y progresiva, secundaria a la degeneración gradual de la cóclea y de las vías auditivas. Está determinada por la interacción de factores genéticos, ambientales y sociales, así como por enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Este tipo de hipoacusia afecta principalmente las frecuencias agudas y compromete la inteligibilidad conversacional (30). Se considera una manifestación natural del proceso de envejecimiento (7, 31, 32).

Desde el punto de vista genético, se ha identificado que las mutaciones en genes reguladores de las células ciliadas del oído interno son un factor contribuyente relevante. Estas células ciliadas, esenciales para la conversión de las vibraciones sonoras en señales eléctricas, experimentan una degeneración en el contexto de la presbiacusia sensorial (33, 34).

De forma simultánea, se producen cambios patológicos en el sistema nervioso central que dan lugar a la presbiacusia neural. Este proceso implica la disminución del número

de neuronas en el ganglio espiral, ubicado en la cóclea, lo que compromete la eficiencia en la transmisión de las señales auditivas hacia el sistema nervioso central y, en consecuencia, reduce la agudeza auditiva asociada al envejecimiento (34, 35).

Asimismo, existen otras alteraciones fisiopatológicas que pueden empeorar o exacerbar la presbiacusia. Entre ellas se encuentra la otoesclerosis, que limita la transmisión adecuada de las ondas sonoras y favorece la aparición de presbiacusia conductiva (36, 37), afectando del mismo modo la calidad de la comunicación (38, 39).

En este estudio se analizaron los genes hub identificados con el fin de evaluar su posible implicación en el tratamiento profiláctico de la presbiacusia, mediante la utilización de herramientas bioinformáticas como GEO2R. El análisis de enriquecimiento de los 5 principales genes hub reveló que los procesos biológicos asociados a YY1, CBX4, ELAVL1, SRSF7 y SRSF6 están estrechamente relacionados con la regulación y el metabolismo de nucleobases, nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos en general. Además, se determinó que las funciones moleculares predominantes de estos

genes corresponden, en un 20%, a la regulación de la transcripción y, en un 60%, a la unión a ARN.

De todos estos sistemas, Chromobox 4 (CBX4) es la única proteína que posee actividad enzimática, ya que puede actuar como ligasa E3 de SUMO, participando directamente en la modificación SUMO (40). Se ha observado que el aumento de la expresión de CBX4 inducido por estrés oxidativo se asocia con una disminución significativa de la viabilidad celular y con un incremento de la actividad de la CASPASA-3, lo que sugiere que la SUMO-ilación inhibe la proliferación celular y promueve la apoptosis. Este mecanismo podría presentarse tanto en la presbiacusia como en la sordera inducida por ruido, de acuerdo con estudios previos, como el realizado por Wang y colaboradores, quienes describieron en un modelo murino distintos grados de hipoacusia asociados a variaciones polimórficas en la proteína CBX4 (41).

Por otra parte, los otros genes no fueron seleccionados como posibles blancos terapéuticos. En el caso de YY1, este expresa una proteína ubicua, lo que podría limitar la selectividad en el desarrollo de fármacos. Respecto a los genes relacionados con el splicing alternativo, si bien constituyen blancos prometedores, su análisis se alejaba del enfoque de este estudio, orientado a la búsqueda de moléculas pequeñas de origen natural capaces de actuar en sistemas proteicos cristalizados mediante métodos computacionales. No obstante, su importancia no se descarta para futuras investigaciones.

En este contexto, el gen CBX4, responsable de la expresión de la proteína CBX4, se perfila como un blanco terapéutico relevante para el tratamiento y la detección de la presbiacusia. Es necesario continuar los estudios y evaluar posibles tratamientos farmacológicos orientados a la inhibición de esta proteína, con el objetivo de prevenir o retrasar el desarrollo de la presbiacusia.

## Conclusión

Los estudios in silico aportan información molecular y genética de gran relevancia para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como diagnósticas. En relación directa con la presbiacusia, el análisis computacional identificó al gen CBX4 como un candidato altamente asociado a la presbiacusia y como un posible blanco terapéutico.

Si bien aún se requieren más estudios, así como el desarrollo de acoplamiento proteico y blancos terapéuticos, el resultado de este estudio posiciona al CBX4 como un potencial referente en el abordaje de una patología actualmente irreversible.

## Agradecimientos

No aplica.

## Financiación

Este estudio no recibió financiación de ninguna entidad pública, comercial o sin ánimo de lucro.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con la elaboración, resultados o publicación de este artículo.

## Declaración de autoría

González-Orozco, Vélez-Duncan, Contreras-Puentes, y Alvarez-Amador participaron en la redacción del manuscrito de manera equitativa. Contreras-Puentes y Alvarez-Amador participaron en el aspecto metodológico.

Todos los autores aprueban la versión final enviada y se hacen responsables del contenido del artículo.

## Consideraciones éticas

Teniendo en cuenta las disposiciones consignadas en las «normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud» de la Resolución N.º 008430 de 1993, este proyecto se clasificó en la categoría de investigación con riesgo mínimo debido a que se trata de un estudio in silico, sin uso de sujetos humanos ni animales. Se declara adicionalmente que no se utilizó inteligencia artificial para la construcción de los datos, que corresponden a conjuntos de datos publicados en GEO.

## REFERENCIAS

1. Rosenhall U, Möller C, Hederstierna C. Hearing of 75-year old persons over three decades: has hearing changed? *Int J Audiol*. 2013;52(11):731-9.
2. Nash SD, Cruickshanks KJ, Klein R, et al. The prevalence of hearing impairment and associated risk factors: the Beaver Dam Offspring Study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137(5):432-9.
3. Wattamwar K, Qian ZJ, Otter J, et al. Increases in the Rate of Age-Related Hearing Loss in the Older Old. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(1):41-5.
4. Sprinzi GM, Riechelmann H. Current trends in treating hearing loss in elderly people: a review of the technology and treatment options - a mini-review. *Gerontology*. 2010;56(3):351-8.
5. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-734.
6. Pérdida de audición relacionada con la edad (presbiacusia) [Internet]. NIDCD. [Citado el 23 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.nidcd.nih.gov/es/espanol/perdida-de-audicion-relacionada-con-la-edad>
7. Rodríguez-Valiente A, Álvarez-Montero Ó, Górriz-Gil C, et al. Prevalence of presbycusis in an otologically normal population. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2020;71(3):175-180.

8. Cano CA, Borda MG, Arciniegas AJ, et al. Problemas de la audición en el adulto mayor, factores asociados y calidad de vida: Estudio SABE, Bogotá, Colombia. *Biomedica*. 2014;34(4):574-9.
9. Humes LE, Dubno JR, Gordon-Salant S, et al. Central presbycusis: a review and evaluation of the evidence. *J Am Acad Audiol*. 2012;23(8):635-66.
10. Patel R, McKinnon BJ. Hearing Loss in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(2):163-74.
11. Uchida Y, Sugiura S, Ando F, et al. Diabetes reduces auditory sensitivity in middle-aged listeners more than in elderly listeners: a population-based study of age-related hearing loss. *Med Sci Monit*. 2010;16(7):PH63-8.
12. Yamasoba T, Lin FR, Someya S, et al. Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. *Hear Res*. 2013;303:30-8.
13. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Tweed TS, et al. Education, occupation, noise exposure history and the 10-yr cumulative incidence of hearing impairment in older adults. *Hear Res*. 2010;264(1-2):3-9.
14. Christensen K, Frederiksen H, Hoffman HJ. Genetic and environmental influences on self-reported reduced hearing in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(11):1512-7.
15. Fischel-Ghodsian N, Bykhovskaya Y, Taylor K, et al. Temporal bone analysis of patients with presbycusis reveals high frequency of mitochondrial mutations. *Hear Res*. 1997;110(1-2):147-54.
16. Huang Q, Tang J. Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1179-91.
17. Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:582849.
18. Ruan Q, Ma C, Zhang R, et al. Current status of auditory aging and anti-aging research. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(1):40-53.
19. Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M. Description and primary results from an audiometric study of male twins. *Ear Hear*. 1997;18(2):114-20.
20. Ciorba A, Hatzopoulos S, Bianchini C, et al. Genetics of presbycusis and presbystasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;28(1):29-35.
21. Vljakovic SM, Thorne PR. Molecular Mechanisms of Sensorineural Hearing Loss and Development of Inner Ear Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5647.
22. Manrique M. Implantes cocleares. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53(5):305-16.
23. Richardson RT, Atkinson PJ. Atoh1 gene therapy in the cochlea for hair cell regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(3):417-430.
24. Sena LS, Sasso GRS, Sanches JM, et al. Pharmacological treatment with annexin A1-derived peptide protects against cisplatin-induced hearing loss. *Toxicol Lett*. 2022;363:27-35.
25. Kim SY, Lee JE, Kang SH, et al. The Protective Effects of Human Embryonic Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells in Noise-Induced Hearing Loss of Rats. *Cells*. 2022;11(21):3524.
26. Dufner-Almeida LG, Cruz DB da, Mingroni Netto RC, et al. Stem-cell therapy for hearing loss: are we there yet? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(4):520-529.
27. Pathan M, Keerthikumar S, Ang CS, et al. FunRich: An open access standalone functional enrichment and interaction network analysis tool. *Proteomics*. 2015;15(15):2597-601.
28. von Mering C, Huynen M, Jaeggi D, et al. STRING: A database of predicted functional associations between proteins. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(1):258-61.
29. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Res*. 2003;13(11):2498-504.
30. Chin CH, Chen SH, Wu HH, et al. cytoHubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Syst Biol*. 2014;8 Suppl 4(Suppl 4):S11.
31. Sordera y pérdida de la audición [Internet]. Who.int. [Citado el 23 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
32. Información en español [Internet]. NIDCD. [Citado el 23 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.nidcd.nih.gov/es/espanol>
33. Gates GA, Couropmitree NN, Myers RH. Genetic Associations in Age-Related Hearing Thresholds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(6):654-9.
34. Varela-Nieto I, Rivera T. Presbiacusia. *Lychnos*. 2010;2:20.
35. Castillo E, Carricondo F, Bartolomé MV, et al. Presbiacusia: degeneración neuronal y envejecimiento en el receptor auditivo del ratón C57/BL6J. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57(9):383-7.
36. Kao SY, Kempfle JS, Jensen JB, et al. Loss of osteoprotegerin expression in the inner ear causes degeneration of the cochlear nerve and sensorineural hearing loss. *Neurobiol Dis*. 2013;56:25-33.
37. Ahmad M, Chari DA, McKenna MJ, et al. Mixed and Sensorineural Hearing Loss in Otosclerosis: Incidence, Pathophysiology, and Treatment. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2022;10(1):8-15.
38. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK, et al. Otoacoustic emissions in ears with hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 1987;8(2):73-81.
39. Mauermann M, Uppenkamp S, van Hengel PW, et al. Evidence for the distortion product frequency place as a source of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) fine structure in humans. II. Fine structure for different shapes of cochlear hearing loss. *J Acoust Soc Am*. 1999;106(6):3484-91.
40. Li J, Xu Y, Long XD, et al. Cbx4 governs HIF-1 $\alpha$  to potentiate angiogenesis of hepatocellular carcinoma by its SUMO E3 ligase activity. *Cancer Cell*. 2014;25(1):118-31.
41. Wang B, Wan L, Sun P, et al. Associations of genetic variation in E3 SUMO-protein ligase CBX4 with noise-induced hearing loss. *Hum Mol Genet*. 2022;31(13):2109-20.