

LA HIPOXIA Y LOS APORTES PERUANOS A LOS ESTUDIOS EN LAS GRANDES ALTURAS - PREMIO NOBEL DE FISIOLOGÍA Y MEDICINA 2019



Hypoxia and the peruvian contributions on studies at high altitudes - the 2019 Nobel Prize in Physiology and Medicine

Gustavo F. Gonzales ¹ y Roger Guerra-García ²

RESUMEN

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina del 2019 ha sido otorgado a tres investigadores por el descubrimiento de cómo las células de los metazoarios perciben los cambios de la disponibilidad de oxígeno y responden a estos cambios. El trabajo de los tres galardonados William Kaelin, Gregg Semenza y Peter Ratcliffe sobre la manera en que las células se regulan frente a la disponibilidad de oxígeno permite avizorar estrategias terapéuticas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, así como de la anemia. Este premio también permite relucir la contribución que la escuela peruana ha dado a la ciencia por sus estudios de cómo los organismos pueden nacer, crecer y desarrollarse bajo las condiciones de hipoxia que les impone el vivir a grandes alturas.

Palabras claves: Premio Nobel, fisiología, hipoxia, eritropoyetina.

ABSTRACT

The 2019 Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to three researchers by the discovery of how metazoans cells sense and adapt to oxygen availability and respond to these changes. The work of William Kaelin, Gregg Semenza and Peter Ratcliffe about how cells are regulated according to the availability of oxygen allow to develop therapeutic strategies for the treatment of different types of cancer, as well anemia. This award also highlights the contribution that the Peruvian school has made to science for its studies on how organisms can be born, grow and develop under the conditions of hypoxia imposed during life at high altitudes.

Keywords: Nobel Prize, physiology, hypoxia, erythropoietin.

- 1 Profesor principal, Facultad de Ciencias y Filosofía, e Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- 2 Profesor emérito, Cátedra Alberto Hurtado e Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia.



De izquierda a derecha: Gregg Semenza, Peter J. Ratcliffe y William G. Kaelin Jr.

El 17 de octubre de 2019 se anunció que tres científicos, dos norteamericanos William Kaelin (Nueva York, 1957), oncólogo de la Facultad de Medicina de Harvard y Gregg Semenza (Nueva York, 1956), médico pediatra e investigador de la Universidad Johns Hopkins y el británico Peter Ratcliffe (Lancashire, 1954), médico nefrólogo de la Universidad de Oxford recibieron en diciembre pasado el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2019 al descubrir los factores inducibles por Hipoxia (HIF), proteínas formadas por dos subunidades (alfa y beta), que permiten a las células percibir y adaptarse a la disponibilidad de oxígeno. Este descubrimiento avizora nuevas estrategias para el tratamiento de la anemia y del cáncer y, en lo que compete a nuestras poblaciones altoandinas, una estrategia terapéutica para la

eritrocitosis excesiva, signo cardinal del mal de montaña crónico.

Semenza y Ratcliffe de manera independiente y estudiando el gen de eritropoyetina (EPO) descubrieron que segmentos específicos de ADN localizados cerca del gen de EPO mediaban la respuesta a EPO. Semenza logró purificar a la proteína que era codificada por este gen y que denominó HIF. Luego Semenza y Ratcliffe demostraron que HIF se expresaban virtualmente en todos los tejidos. (1-3)

La subunidad alfa del HIF es regulada por la disponibilidad de oxígeno, y la subunidad 1 beta es constitutiva. (4) En presencia de oxígeno (normoxia), hay una prolil hidroxilación (hidroxilación de residuos de prolina) en la subunidad HIF-alfa, con lo cual se degrada HIF. (5) En cambio, en presencia de hipoxia, las reacciones de prolil hidroxilación se suprimen, por lo que la subunidad HIF-alfa escapa de la destrucción, y con ello se favorece la actividad del HIF que a nivel renal es favorecer la producción de eritropoyetina (EPO), hormona que regula la eritropoyesis o formación de glóbulos rojos.

La hidroxilación de los residuos de prolina ocurre por acción de las prolil hidroxilasas (PHD1, PHD2 y PHD3) producidas por la activación del gen EglN1. (6) Por ello, las PHDs se constituyen en los sensores de la disponibilidad del oxígeno. La actividad de PHD depende no solo de oxígeno sino también del hierro, por ello hay una importante interrelación entre hierro, oxígeno y HIF. (7)

Para inactivar la subunidad alfa de HIF es necesario que los residuos de prolina hidroxilada se unan a la proteína supresora de tumores von Hippel Lindau (vHL). (8) Kaelin y su grupo, estudiando a la proteína supresora de tumores von Hippel Lindau (vHL),

demonstraron que el gen vHL codifica una proteína que no solo previene el inicio de un cáncer sino que físicamente interactúa con HIF-1 alfa luego de ser hidroxilada para permitir su degradación. (9,10) Kaelin llegó a este importante descubrimiento luego de estudiar el síndrome vHL donde hay una mutación de la línea germinal heterocigota en el gen vHL. Las personas que padecen de este síndrome tienen un riesgo alto de presentar carcinoma renal a células claras y/o feocromocitoma. (11) La persistencia de HIF en ausencia de vHL promovería el crecimiento de tumores.

El oxígeno es el regulador de la actividad eritropoyética, aumentando la misma ante una baja disponibilidad de oxígeno (hipoxia) y disminuyendo la producción de glóbulos rojos ante una adecuada disponibilidad de oxígeno (normoxia). Los mecanismos de este rol sensorial de las células al oxígeno, basado en la función de estos HIFs, han sido reconocidos por la Academia Sueca para otorgar el Premio Nobel 2019 a estos tres científicos. En la naturaleza existen muchas situaciones de cambio de normoxia a hipoxia y viceversa cuyo impacto en el organismo ha sido materia de estudio de los científicos.

Así, con la era espacial, se observó que los astronautas que retornan a la tierra hacen cuadros de anemia en un proceso denominado neocitólisis, por el cual células jóvenes de la serie roja son selectivamente hemolizadas permitiendo una rápida adaptación cuando la masa celular es excesiva para el nuevo ambiente. Esto se pudo confirmar en Perú, en el experimento realizado y publicado en 1950 por el hematólogo peruano César Merino. (12) Basado en esta experiencia, investigadores de la Universidad de Baylor en Houston, con los del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) trasladaron nueve nativos de Cerro

de Pasco (4 340 msnm) con policitemia a la ciudad de Lima (150 msnm); y, tres de ellos recibieron dosis bajas de eritropoyetina. Se observó una disminución de los glóbulos rojos a los pocos días del descenso, asociado a un aumento en los niveles de ferritina. Los cambios fueron consistentes con un mecanismo hemolítico de las formas jóvenes de la serie roja. La eritropoyetina fue suprimida y la administración de EPO previno todos los cambios observados. (13) HIF activado en situaciones de hipoxia promueve la expresión de EPO y con ello la eritropoyesis.

Lo anterior ha sido replicado en modelos experimentales en ratones sometidos a hipoxia y luego trasladados a normoxia donde se observa neocitólisis de las formas jóvenes de los glóbulos rojos. Esta neocitólisis se ve atenuada en animales que constitutivamente tienen elevada expresión de HIFs. (14)

Una situación especial de hipoxia sostenida es la que ocurre en las poblaciones que habitan en zonas montañosas. De acuerdo a la FAO, hacia el año 2000, el 12% de la población mundial vivía en regiones montañosas del planeta; esto equivale a 720 millones de personas, de los cuales 366 millones viven en altitudes hasta 1 000 msnm, y 354 millones en zonas de alturas por encima de los 1 000 msnm. De más de 1 000 m a 2 500 m de altura habitan 292 millones de habitantes; entre 2 500 m y 3 500 m viven 46 millones de habitantes; y, por encima de 3 500 m hay 16 millones de habitantes. En Perú, el 30% de la población vive sobre los 2 000 m de altura, lo que representa 10 millones de personas. Estas poblaciones están expuestas a diferentes grados de hipoxia constituyendo un inmenso laboratorio natural para los estudios de hipoxia de la altura.

El Perú ha contribuido de manera importante al conocimiento científico con su escuela -de biología y medicina de altura, inicialmente

a través del Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos fundada en 1931 y a partir de 1961 con el Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH). Una de las patologías de las poblaciones que habitan las alturas es el mal de montaña crónico (MMC) que desde 1928 lleva como nombre "*enfermedad de Monge*" en reconocimiento a su descubridor, el médico peruano Carlos Monge Medrano, que lo presentó por primera vez ante la Academia Nacional de Medicina en 1925. (15) Monge Medrano describe el caso de una patología asociada a la vida en las alturas caracterizada por policitemia (cefalea y otros síntomas) que revierte al bajar el paciente a nivel del mar y se restituye cuando retorna a la altura. Esta interesante observación de cambios en la cantidad de glóbulos rojos al descender de las grandes alturas a nivel del mar indica una regulación del organismo que percibe las diferencias en la disponibilidad del oxígeno. Carlos Monge Medrano organizó la primera expedición científica a los Andes en abril de 1927 en una acción contestataria a las publicaciones de Barcroft y col. quienes luego de realizar una expedición angloamericana a Cerro de Pasco concluyeron que los habitantes de las grandes alturas son personas con restringida capacidad física y mental. Carlos Monge Medrano liderando el grupo con la participación de los doctores Enrique Encinas, César Heraud y Alberto Hurtado y un grupo de ocho estudiantes de medicina. Los resultados de esa expedición son trascendentales pues logra diferenciar la respuesta fisiológica resultado de la exposición aguda a la altura de aquella propia de los nativos que según Monge Medrano "*puede llamarse aclimatado ya que pesa sobre él la influencia de 14 siglos*".

El Instituto de Biología Andina fue creado en 1931 como parte de la Facultad de Medicina

de la Universidad de Nacional Mayor de San Marcos, siendo su primer director Carlos Monge Medrano, y en este centro confluyó una pléyade de investigadores. Este fue el primer instituto de investigación científica creado por una universidad peruana. Junto a Monge Medrano trabajó el joven científico cuya carrera médica desarrolló en la Universidad de Harvard, Alberto Hurtado. En el Instituto de Biología Andina, Alberto Hurtado fue el director de investigaciones y al retiro de Monge Medrano asumió la dirección del Instituto.

Alberto Hurtado, insigne científico peruano, se incorporó en 1936 a la Academia Nacional de Medicina con su trabajo sobre aspectos fisiológicos y patológicos de la vida en la altura. (16) Destacaron con él numerosos discípulos. En 1950. César Merino, hematólogo peruano, quien se inició desde estudiante como discípulo de Alberto hurtado, publicó un excelente artículo donde demostró que al descender de zonas a 4 500 metros (Morococha) a Lima, ubicada cerca del nivel del mar, ocurría una disminución rápida y consistente de los glóbulos rojos. Merino sugirió dos posibles mecanismos, una disminución temporal de la eritropoyesis y una destrucción de glóbulos rojos. (12)

Los resultados de la investigación de los tres galardonados por el Nobel 2019 demostrarían que esta disminución de los glóbulos rojos al descender de altura a nivel del mar estaría asociado a una disminución de HIF.

El Dr. César Reynafarje fue uno de los más preclaros investigadores de la hematología de la exposición a la altura. Reynafarje, en base a una serie de elegantes experimentos, postuló que la disminución de los glóbulos rojos luego de descender de la altura se debía a la presencia de un “factor inhibidor de la eritropoyesis”. (17) No cabe duda, lo sabemos ahora, que este

factor estaría asociado a una disminución de HIF que a su vez produce una reducción de eritropoyetina.

También son pioneros los estudios de Baltazar Reynafarje, otro discípulo de Alberto Hurtado, sobre mecanismos moleculares de la adaptación a la hipoxia en las grandes alturas. (18) B. Reynafarje demostró la mayor producción de ATP en los nativos de las grandes alturas, en un mecanismo para afrontar la menor disponibilidad de oxígeno. (19) El HIF, en condiciones de hipoxia, cambia el metabolismo de las células de uno oxidativo a uno glucolítico para reducir la generación de superóxido mitocondrial y aumentar la síntesis de NADPH y glutatión, para mantener la homeostasis oxidación-reducción (redox). (20)

Los niveles de oxígeno en las células están finamente regulados para lograr un balance entre los beneficios (generación de ATP) y los riesgos (generación de especies reactivas de oxígeno, ROS). Los HIFs son los principales reguladores de esta homeostasis de oxígeno. (21)

El mal de montaña crónico (MMC) es un problema observado en poblaciones que habitan las grandes alturas y es importante la contribución peruana en este tema. (22-33)

La observación de una mayor expresión de HIF-2 alfa en las células progenitoras de pacientes con MMC permite entender por qué unos y no todos los nativos de zonas de altura desarrollan policitemia (eritrocitosis excesiva), signo principal del MMC. (34)

La mutación del gen EPAS 1 que codifica HIF 2 alfa, produciendo una menor disponibilidad de este factor de transcripción parece ser importante para el proceso de adaptación a

la altura resultando en valores más bajos de hemoglobina como ocurre en los tibetanos. (35-37). Esta mutación del gen EPAS 1 (gen de HIF-2 alfa) observado en tibetanos no se ha encontrado en nativos de Cerro de Pasco, Perú. (38) En sujetos con MMC en Cerro de Pasco participan genes candidatos para policitemia como SENP1, SGK3, y COPS5 que son dependientes de HIF, y el gen PRDM1 que es independiente de HIF. (39)

Sujetos de Puno con eritrocitosis excesiva tienen mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que es un efector de la expresión de HIF. (40) Otro estudio en MMC en Cerro de Pasco mostró una alta expresión de HIF-1alfa y VEGF-121. (41)

Polimorfismos para vHL, EgLN1, y HIF 2 alfa están asociados con policitemia familiar y con adaptación a las grandes alturas. En la actualidad se están desarrollando inhibidores de EgLN disponible de manera oral para tratar la anemia y enfermedades isquémicas. (42) Se espera que en situaciones de policitemia, la activación de la enzima prolil hidroxilasa disminuyendo HIF puede ser una forma de tratar la policitemia o eritrocitosis excesiva.

Otra situación de paso de un medio hipóxico a uno normóxico es la que ocurre durante la gestación y el parto. El feto en el útero se encuentra en un medio hipóxico y produce la hemoglobina fetal (Hb F) de alta afinidad por el oxígeno, al nacer sus valores sanguíneos se caracterizan por una gran cantidad de glóbulos rojos y elevada concentración de Hb. En el medio aeróbico hay un exceso de glóbulos rojos que ya no son necesarios, y la Hb F debe ser destruida y cambiada por Hb adulta (Hb A). Aquí se observa otra situación de neocitólisis, donde hay una disminución marcada de la concentración de la hemoglobina y donde el hierro liberado de los glóbulos rojos destruidos es almacenado para su posterior uso. (43)

A este fenómeno se le denomina “anemia fisiológica”. Se ha sugerido que los cambios adaptativos metabólicos y morfológicos requeridos al pasar de la vida uterina a la vida terrestre se logran por una disminución de la señalización de HIF.

Se destaca que la contribución de los tres galardonados con el Nobel 2019 podría ayudar también en el tratamiento de la anemia debido al rol del HIF sobre la expresión de la eritropoyetina.

Recientemente, se ha evidenciado con más claridad que la hipoxia emite señales a través de HIF que liga la eritropoyesis con la homeostasis del hierro. (44) Así, se ha demostrado que el HIF 2 en el riñón activa la producción de EPO que va a actuar en el eritroblasto produciendo una hormona, eritroferrona, que en el hígado inhibe la producción y liberación de hepcidina. Esta supresión de hepcidina promueve la activación de HIF-2 en las células del duodeno, lo que aumenta la producción y actividad de la proteína transportadora de metales divalentes-1 (DMT1) que permite el ingreso del hierro al enterocito y de la ferroportina en la cara basolateral del enterocito, que permite la entrada de hierro a la circulación. (45) Este proceso ocurre en situación de hipoxia aguda o en situaciones de deficiencia de hierro. Por ello, se estima que el uso de agentes estabilizadores de HIF o de drogas inhibitoras de HIF o de su actividad serán de gran importancia para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro o de la sobrecarga de hierro, respectivamente.

Finalmente, debemos destacar la contribución del peruano Max Gassmann, residente en Suiza y miembro correspondiente de la Academia Nacional de Ciencias del Perú, quien preparó células embrionarias deficientes de HIF-1 alfa, contribuyendo con Gregg Semenza, uno de los

ganadores del Premio Nóbel 2019, a demostrar el rol de HIF como principal regulador de la homeostasis del oxígeno. (46)

Otro importante papel de HIF es su contribución en aumentar la angiogénesis en condiciones de hipoxia. (47) Esto ha sido observado previamente en los nativos de las grandes alturas como también en condiciones de presencia tumoral.

El descubrimiento de las HIFs, que ha merecido el Premio Nobel de este año, destaca también la importancia que ha tenido y tiene nuestra escuela de biología y medicina de altura que ha contribuido de manera importante a la búsqueda de explicaciones que permitan entender la intrigante manera por lo cual los organismos sobreviven y se adaptan en situaciones de baja disponibilidad de oxígeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Semenza GL, Neefelt MK, Chi SM, Antonarakis SE. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991 Jul 1;88(13):5680-4.
2. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992; 12: 5447-54.
3. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Inducible operation of the erythropoietin 3' enhancer in multiple cell lines: evidence for a widespread oxygen-sensing mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 Mar 15;90(6):2423-27.
4. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92:5510-14.
5. Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Mol Cell*. 2008;30:393-402.
6. Tashi T, Scott Reading N, Wuren T, Zhang X, Moore LG, Hu H, et al. Gain of function EGLN1 prolyl hydroxylase (PHD2 D4E:C127S) in combination with EPAS1 (HIF-2 α) polymorphism lowers hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *J Mol Med (Berl)*. 2017 Jun;95(6):665-70.
7. Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor. *Br J Haematol*. 2008 May;141(3):325-34.
8. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. HIF alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*. 2001 Apr 20;292(5516):464-8.
9. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumor suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399:271-5.
10. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001 Apr 20;292(5516):468-72.
11. Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 15;22(24):4991-5004.
12. Merino CF. Studies on blood formation and destruction in the polycythemia of high altitude. Studies on blood formation and destruction in the polycythemia of high altitude. *Blood*. 1950 Jan;5(1):1-31.
13. Rice L, Ruiz W, Driscoll T, Whitley CE, Tapia R, Hachey DL, Gonzales GF, Alfrey CP. Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 17;134(8):652-6.
14. Song J, Prchal JT. Evaluation of Erythrocyte Changes After Normoxic Return from Hypoxia. *Methods Mol Biol*. 2018;1742:185-194.
15. Monge MC. Sobre un caso de enfermedad de Vaquez. Boletín de la Academia de Medicina. 1925.
16. Hurtado A. Aspectos fisiológicos y patológicos de la vida en la altura. Incorporación a la Academia Nacional de Medicina; 1937.
17. Reynafarje C, Villavicencio de Izquierdo D, Faura J, Zúñiga H, Anduaga G. [Erythropoiesis inhibiting factor in natives of high altitude transferred to sea level]. *Arch Inst Biol Andina*. 1972 Jul-Dec;5(2):91-6. Spanish
18. Reynafarje B. Effect of chronic hypoxia on the kinetics of energy transformation in heart mitochondria. *Cardiology*. 1971;56(1):206-8
19. Reynafarje BD, Marticorena E. Bioenergetics of the heart at high altitude: environmental hypoxia imposes profound transformations on the myocardial process of ATP synthesis. *J Bioenerg Biomembr*. 2002 Dec;34(6):407-12
20. Samanta D, Semenza GL. Maintenance of redox homeostasis by hypoxia-inducible factors. *Redox Biol*. 2017 Oct;13:331-5.
21. Prabhakar NR, Semenza GL. Oxygen sensing and homeostasis. *Physiology*. 2015; 30:340-8.
22. Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol*. 2016 Jun;17(2):61-9.
23. Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1132-46.
24. Corante N, Anza-Ramírez C, Figueroa-Mujica R, Macarlupú JL, Vizcardo-Galindo G, Bilo G, Parati G, Gamboa JL, León-Velarde F, Villafuerte FC. Excessive Erythrocytosis and Cardiovascular Risk in Andean Highlanders. *High Alt Med Biol*. 2018 Sep;19(3):221-31.
25. Alarcón-Yaquette DE, Caballero L, Gonzales GF. association between plasma n-acyl ethanolamides and high hemoglobin concentration in southern Peruvian highlanders. *High Alt Med Biol*. 2017 Dec;18(4):322-9.
26. Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Gonzales-Castañeda C. Serum testosterone levels and score of chronic mountain sickness in Peruvian men natives at 4340 m. *Andrologia*. 2011 Jun;43(3):189-95.
27. León-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet JP. Chronic mountain sickness and the heart. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 May-Jun;52(6):540-9. Review.
28. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C.

- High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 Jun;296(6):E1319-25.
29. Rivera-Ch M, León-Velarde F, Huicho L. Treatment of chronic mountain sickness: critical reappraisal of an old problem. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007 Sep 30;158(2-3):251-65
 30. León-Velarde F, Ramos MA, Hernández JA, De Idiáquez D, Muñoz LS, Gaffo A, Córdova S, Durand D, Monge C. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol.* 1997 Jan;272(1 Pt 2):R90-4.
 31. Monge-C C, Arregui A, León-Velarde F. Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int J Sports Med.* 1992 Oct;13 Suppl 1:S79-81.
 32. Monge CC, Whittombury J. Chronic mountain sickness. *Johns Hopkins Med J.* 1976 Dec;139 SUPPL:87-9.
 33. Monge C, Lozano R, Whittombury J. Effect of blood-letting on chronic mountain sickness. *Nature.* 1965 Aug 14;207(998):770.
 34. Liu HH, Su J, Ma J, Li ZQ, Cui S, Ji LH, Geng H, Tang F, Ge RL. [The expression of VHL/HIF signaling pathway in the erythroid progenitor cells with chronic mountain sickness]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 Sep 10;99(34):2670-4.
 35. Sergi C. EPAS 1, congenital heart disease, and high altitude: disclosures by genetics, bioinformatics, and experimental embryology. *Biosci Rep.* 2019 May 10;39(5). pii: BSR20182197. doi: 10.1042/BSR20182197.
 36. van Patot MC, Gassmann M. Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 α . *High Alt Med Biol.* 2011 Summer;12(2):157-67.
 37. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, Swierczek S, Tashi T, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet.* 2014 Sep;46(9):951-6.
 38. Heinrich EC, Wu L, Lawrence ES, Cole AM, Anza-Ramirez C, Villafuerte FC, Simonson TS. Genetic variants at the EGLN1 locus associated with high-altitude adaptation in Tibetans are absent or found at low frequency in highland Andeans. *Ann Hum Genet.* 2019 May;83(3):171-6.
 39. Stobdan T, Akbari A, Azad P, Zhou D, Poulsen O, Appenzeller O, Gonzales GF, et al. New insights into the genetic basis of Monge's disease and adaptation to high-altitude. *Mol Biol Evol.* 2017;34(12):3154-68.
 40. Painschab MS, Malpartida GE, Dávila-Roman VG, Gilman RH, Kolb TM, León-Velarde F, Miranda JJ, Checkley W. Association between serum concentrations of hypoxia inducible factor responsive proteins and excessive erythrocytosis in high altitude Peru. *High Alt Med Biol.* 2015 Mar;16(1):26-33.
 41. Appenzeller O, Minko T, Pozharov V, Bonfichi M, Malcovati L, Gamboa J, Bernardi L. Gene expression in the Andes; relevance to neurology at sea level. *J Neurol Sci.* 2003 Mar 15;207(1-2):37-41.
 42. Kaelin WG Jr. The VHL Tumor Suppressor Gene: Insights into Oxygen Sensing and Cancer. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2017;128:298-307.
 43. Mairbäurl H. Neocytolysis: How to Get Rid of the Extra Erythrocytes Formed by Stress Erythropoiesis Upon Descent From High Altitude. *Front Physiol.* 2018 Apr 5;9:345. doi: 10.3389/fphys.2018.00345. eCollection 2018. Review
 44. Renassia C, Peyssonnaud C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol.* 2019 May;26(3):125-130.
 45. Schwartz AJ, Das NK, Ramakrishnan SK, Jain C, Jurkovic MT, Wu J, et al. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2 α axis intains iron absorption during iron deficiency and overload. *J Clin Invest.* 2019 Jan 2;129(1):336-48.
 46. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, Gassmann M, Gearhart JD, Lawler AM, Yu AY, Semenza GL.
 47. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998 Jan 15;12(2):149-62.
 48. Semenza GL. Targeting hypoxia-inducible factor 1 to stimulate tissue vascularization. *J Investig Med.* 2016 Feb;64(2):361-3.

CORRESPONDENCIA:

Gustavo.gonzales@upch.pe

FECHA DE RECEPCIÓN: 13-10-2019.

FECHA DE ACEPTACIÓN: 20-12-2019.