

¿Es posible compensar la hipoxia sin elevar la hemoglobina?

Is it possible to compensate for hypoxia without elevating hemoglobin?

Merelli A, Lazarowski A

*Hematología-INFIBIOC-Departamento de Bioquímica Clínica
Facultad de Farmacia y Bioquímica - UBA*

nadiatom@ffyb.uba.ar



**POLIGLOBULIAS
NO CLONALES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 380-387
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: Hipoxia,
HIF1/2,
ELGN1.

Keywords: Hypoxia,
HIF1/2,
ELGN1.

Resumen

La “hipoxia hipobárica” puede limitar la capacidad funcional física, la salud reproductiva e incluso la supervivencia. En consecuencia, una selección natural de variantes genéticas que dan una ventaja de adaptación a la hipoxia debe haber ocurrido para explicar cómo varias poblaciones pueden vivir a 3.000-4.000 mts sobre el nivel del mar. Tales firmas genéticas, recientemente descritas en los pueblos que

viven en Etiopía o en las regiones andinas, pueden alterar la función y aumentar las concentraciones de Hb. En cambio los tibetanos llamativamente no presentan elevación de la Hb. En ellos otras variantes genéticas modificaron el rendimiento energético, la frecuencia respiratoria y el flujo sanguíneo como la forma adaptativa de vivir en estas condiciones.

Abstract

“Hypobaric hypoxia” can limit physical functional capacity, reproductive health and even survival. Consequently, a natural selection of genetic variants that give hypoxia adaptation advantage must have occurred to explain how several populations can live to 3,000-4,000 mts above sea level. Such genetic signatures, recently described in villages living in

Ethiopia or in the Andean regions, may alter function and increase Hb concentrations. On the other hand, the tibetans show no elevation of Hb. In them, other genetic variants altered energy performance, respiratory rate and blood flow as the adaptive way of living in these conditions.

Introducción

Si bien todos los animales adaptados a la vida terrestre dependen directamente de su respiración para el suministro de oxígeno, han debido adaptarse a las diferentes altitudes donde el contenido de oxígeno es significativamente diferente. De hecho, no resulta fácil la supervivencia a miles de metros sobre el nivel del mar, donde hay mucho menos oxígeno y, además, no solamente los rayos ultravioleta (UV) impactan con mucha mayor fuerza, sino que la disponibilidad de los alimentos está más limitada y varía drásticamente de una estación a otra. La capacidad de adaptación a las grandes altitudes es un proceso evolutivo que se refleja en importantes cambios fisiológicos necesarios para sobrevivir en entornos montañosos extremadamente altos y someterse a las duras condiciones de vida de dicho hábitat con disponibilidad de O_2 tan disminuida⁽¹⁾. A estas condiciones se han adaptado diferentes especies de aves y mamíferos incluyendo los seres humanos. Estas adaptaciones, que llegaron para quedarse, necesariamente requieren de cambios genéticos estables, que significan una ventaja fisiológica ante estas condiciones extremas⁽²⁻⁴⁾.

Los seres humanos han logrado poblar los ambientes más diversos y extremos en todo el mundo, incluyendo los bosques tropicales húmedos y calientes, o los desiertos áridos, tanto como las regiones más heladas. A la mayoría de estas adaptaciones naturales, obviamente se le sumaron los acondicionamientos relacionados a las “comodidades tecnológicas” desarrolladas para soportar el calor, el frío, la falta de agua, etc. Sin embargo, poco se sabe aún “cómo” ciertos grupos étnicos lograron en forma “natural” soportar, adaptarse y sobrevivir a una disponibilidad del O_2 más limitada.

La respuesta fisiológica a un entorno cambiante con baja presión de O_2 que denominamos “adaptación

a la altura”, resulta generalmente en una paulatina elevación de la Hb, por la lógica estimulación de la Epo sobre el tejido eritropoyético. Esta respuesta es de una enorme plasticidad, y nuestro organismo, acostumbrado a la PO_2 del nivel del mar, permite un paulatino reacomodamiento ante la hipoxia, que será reversible ante la restitución de las condiciones de PO_2 normales. Obviamente que en alturas extremas mayores a los 7.500 mts, considerada “zona de muerte”, la disponibilidad de O_2 es tan baja que la supervivencia es imposible.

La hipoxia como amenaza para la conservación de la especie

Investigaciones recientes ofrecen pistas tentadoras sobre cómo las poblaciones que viven en las tierras altas del Tíbet, Etiopía y los Andes son capaces de hacer frente a una disminución del 40% de la presión atmosférica de oxígeno. Cuando las personas de poblaciones que han vivido a nivel del mar durante miles de años, visitan altitudes superiores a 2.500 metros, experimentan las consecuencias de dicha falta de oxígeno, y durante varios días hiperventilan y queman más energía, incluso mientras descansan, y disminuye también su capacidad para el esfuerzo físico, hasta que el nivel de Hb se incrementa lo suficiente para adaptarse a las necesidades de dicho ambiente⁽⁵⁾.

En las condiciones hipóxicas como las imperantes en las mencionadas regiones del planeta, las mujeres embarazadas, quienes deben respirar para dos, experimentan un mayor riesgo de complicaciones clínicas que ponen en peligro la viabilidad de la gestación y su propia vida. De hecho, la provisión limitada de oxígeno para el bebé típicamente resulta en la restricción de su crecimiento, y la liberación de señales de socorro que inducen al incremento de

la presión arterial en la madre. Consecuentemente, la preeclampsia puede resultar en un parto prematuro, bebés con bajo peso al nacer y, a menudo para la madre, hemorragias severas, convulsiones y alto riesgo de muerte.

Sorprendentemente, los pueblos del Tíbet, Etiopía y los Andes, quienes han estado viviendo durante milenios entre los 2.500 a 4.000 metros de altura, parecen estar más protegidos de estas condiciones^(6,7). Estudios recientes en poblaciones andinas, sugieren que un aumento en la eritropoyetina (Epo) circulante durante la gestación de dichas poblaciones puede ser un factor de adaptación vascular importante para lograr un embarazo exitoso ante la hipoxia de las alturas. Llamativamente, en los casos de preeclampsia producidos en la misma población, se detectó un aumento en las concentraciones plasmáticas del receptor soluble de la Epo. Esto indica que dicho receptor soluble accionaría interfiriendo el efecto que la Epo ejerce para mantener una función endotelial adecuada, y este efecto podría ser de relevancia etiopatogénica para la preeclampsia en esas condiciones⁽⁸⁾. El enigma surge al tratar de explicar cómo durante miles de años, generaciones enteras lograron adaptarse a condiciones inhóspitas como las encontradas a grandes alturas (entre 2.500 a 4.000 mts) y sobrevivir en un ambiente tan limitado en O₂ y nutrientes, imprescindibles para el rendimiento energético tisular. Sin duda que en estas poblaciones debieron producirse modificaciones funcionales y genéticas, ambas relacionadas a un mejor aprovechamiento energético, ante las severas restricciones de O₂ y nutrientes.

Modificaciones funcionales de la Hb y estrés oxidativo

Sorprendentemente, unos 140 millones de personas en total viven permanentemente a grandes alturas (entre 2.500 y 4.000 mts de altura) en América, África Oriental y Asia, y sus vidas en estas montañas excepcionalmente altas han prosperado muy bien sin complicaciones aparentes durante milenios. Es más, en estas condiciones, cerca de 5 millones de tibetanos del Himalaya, y unos 2 millones de aimarás en los Andes de Bolivia, Perú y Chile, viven a una altura promedio de 4000 metros. Este fenómeno responde al más puro principio de adaptación darwiniano, y no sólo es observado en humanos sino también en ciertas especies de mamíferos y aves⁽⁹⁻¹²⁾.

Los andinos, que han estado viviendo en altitudes elevadas durante no más de 11.000 años, exhiben las mismas concentraciones elevadas de hemoglobina que exhiben los habitantes de tierras bajas cuando acceden a las altas cumbres. Sin embargo, los andinos también han aumentado la saturación de oxígeno de su hemoglobina y, esencialmente, tienen más oxígeno por volumen de sangre que las otras personas. Esto les permite evitar la hipoxia y reproducirse sin mayor peligro de muerte para la madre o el bebé como se mencionó previamente.

Esta aparente ventaja se pierde durante la vejez de esta población, cuando se incrementa el riesgo por las consecuencias clínicas de la poliglobulia que puede incrementarse aun más ante trastornos cardíacos o respiratorios, o bien como complicación propia de dicha edad, lentamente pierden dicha carga de Hb y se anemizan. Es interesante destacar que la enfermedad de montaña crónica (CMS), una enfermedad definida como pérdida de adaptación a la altitud, es más común entre los habitantes originarios de los Andes que en los del Himalaya, y parece tener un fuerte componente familiar, dado que se ha observado que en los andinos bolivianos la CMS es más predominante en los hombres de origen genético mixto o totalmente europeo, pero no en los aimarás^(13,14).

Hay una serie de mecanismos diferentes por los cuales la afinidad de Hb por el O₂ puede ser reprogramada para optimizar el transporte de O₂ bajo la hipoxia hipobárica ambiental. La evolución en varias especies que habitan las alturas se debe al aumento de la afinidad entre la Hb y el O₂ atribuible a las sustituciones de aminoácidos que cambian el equilibrio alostérico a favor de la conformación del estado R (oxihemoglobina). Dicha afinidad relativamente alta es observada en los camélidos andinos como la llama, vicuña, alpaca y el guanaco, y se considera que es atribuible a una sustitución $\beta_2(\text{NA2}) \text{His} \rightarrow \text{Asn}$ que elimina dos de los siete sitios de unión a DPG por cada tetrámero. La supresión de la unión de DPG que explica la alta afinidad de Hb-O₂ de los camélidos andinos, también explica la alta afinidad de unión a O₂ por la Hb fetal humana (HbF)⁽¹⁵⁾.

Las subunidades de cadenas β de HbF están codificadas por el gen γ -globina, el cual se distingue del gen β -globina adulto por la sustitución $\gamma 143 (\text{H21}) \text{His} \rightarrow \gamma 143 \text{Ser}$, en un sitio clave de unión de DPG. De esta misma forma, se ha podido establecer que

distintas (pero pocas) mutaciones en la Hb humana se relacionan con una mayor afinidad de Hb-O₂.

Si bien el aumento de la afinidad de Hb por el O₂ es considerado un posible mecanismo de adaptación en humanos, esta propiedad no sería suficientemente protectora, y otros mecanismos deberían estar actuando en ese proceso compensatorio, como el aumento concomitante de testosterona junto al de Hb, observado en la población andina⁽¹⁶⁾.

Los genes que codifican para las subunidades α y γ del PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) han sido propuestos como genes candidatos para la adaptación a la hipoxia en las alturas. Las N-acil-etanolamidas (NAE) se unen a los receptores PPAR- α/γ , los cuales son capaces de modular el sistema endocannabinoide, una vía de señalización activada en condiciones fisiológicas estresantes. En el marco de un estudio metabólico, los niveles plasmáticos de cuatro NAEs: palmitoiletanolamida (PEA), oleoiletanolamida (OEA), estearoil etanolamida (SEA) y linoleoil etanolamida (LEA) en los nativos del Perú que habitan a 3800 mts, estaban significativamente elevados, y particularmente más altos en aquéllos con valores más elevados de Hb⁽¹⁷⁾, un hallazgo que se correlaciona con el efecto cardioprotector de estos compuestos durante la hipoxia⁽¹⁸⁾, y en todos los casos, asociados a un alto efecto antioxidante.

En esta línea de pensamiento, la búsqueda continua de nuevas variantes genéticas, ha permitido más recientemente identificar al gen FAM213A, que codifica un antioxidante capaz de reducir el estrés oxidativo, y el cual podría ser parte de la capacidad adaptativa en la población andina. La proteína FAM213A, reguladora del sistema redox, también es conocida como peroxiredoxina 2⁽¹⁹⁾.

En el caso particular de la etnia "amhara" de Etiopía, quienes viven en altitudes de alrededor de 3.000-3.500 metros, el mecanismo fisiológico de adaptación sigue siendo un verdadero misterio. Si bien ellos también presentan niveles elevados de hemoglobina como los andinos y los pueblos de las tierras bajas visitando las altas cumbres, no tienen un aumento de la saturación de oxígeno de la hemoglobina como lo observado en los habitantes del altiplano andino. Sin embargo, y al igual que sus similares andinos y tibetanos, los amharas de Etiopía están protegidos de los peligros extremos que plantea el embarazo en altitudes elevada. Esto signi-

fica que otros mecanismos aún desconocidos deben gobernar ese equilibrio hemodinámico para obtener sin riesgos suficiente oxígeno en estas condiciones de altitud y asegurarse la procreación. Muy recientemente se ha podido detectar en esta población etíope un polimorfismo del gen BHLHE41 (también conocido como DEC2 o SHARP1). Este gen también participa en la regulación de la vía de respuesta a la hipoxia y está también directamente vinculado a cambios en los ritmos circadianos⁽⁵⁾, que podrían explicar la capacidad adaptativa de este grupo étnico.

No todos elevan su Hb ante la hipoxia

Lo más intrigante es que, desde ya hace varias décadas, pudo determinarse que los tibetanos han logrado estabilizar su vida en las mayores altitudes hace tan sólo 3.000 años y, llamativamente, no exhiben las concentraciones elevadas de hemoglobina, como sí lo hacen sus equivalentes andinos, o las poblaciones del nivel del mar que visitan regiones de altitudes elevadas.

Es más, dado que no elevan sus concentraciones de Hb, los tibetanos capturan más volumen de aire con cada inspiración, e incrementaron para siempre su frecuencia ventilatoria, en comparación a los andinos o cualquier población que habita a nivel del mar. Esta capacidad hiperventilatoria que la mantendrán de por vida, les permite capturar grandes cantidades de aire por unidad de tiempo para compensar los bajos niveles de oxígeno.

Además, los tibetanos incrementan los niveles de óxido nítrico (NO) circulante que genera una adecuada vasodilatación y permite mover grandes volúmenes de sangre a través de su cuerpo en la misma cantidad de tiempo. Gracias a estas modificaciones hemodinámicas, los tibetanos logran aportar suficiente cantidad de oxígeno a sus tejidos sin aumentar la concentración de hemoglobina, evitando así los peligros que la hipoxia genera en el embarazo y el mal de montaña durante la vejez, antes mencionados.

Para la mayoría de la población que vive en zonas bajas (a nivel del mar), una visita breve a estos lugares de altas montañas significan complicaciones como fatiga, mareos, dificultad para respirar, dolores de cabeza, insomnio, náuseas, vómitos, dolor en el cuerpo, etc. Y sin embargo, los lugareños no presentan ninguna de estas dificultades clínicamente evidentes, y desarrollan una vida absolutamente normal.

¿Cómo han surgido, entonces, estas habilidades asombrosas que debieron resultar en modificaciones genéticamente estables y transmitidas de generación en generación por miles de años?

El alto riesgo de muerte por el embarazo o de los recién nacidos en las alturas fue el motivo natural de la aparición de variantes genéticas adaptativas lo suficientemente estables para que puedan transmitirse a las generaciones siguientes y capaces de reducir el riesgo del fracaso en la preservación de la especie. Sin duda esto representó una fuerte selección positiva y evolutiva, dado que en cada una de las mencionadas poblaciones dicha selección fue lo suficientemente rápida e impactante como para permitirles estabilizar su supervivencia durante el transcurso de tan sólo unas pocas generaciones.

Muchas comunidades viven permanentemente a gran altitud y la mayoría de los habitantes muestran una excelente adaptación, aunque hay diferencias entre las poblaciones en la extensión de la capacidad ventilatoria y la producción eritropoyética. Esta adaptación se asocia con mejores patrones de desarrollo, tales como alto peso al nacer, aumento de los volúmenes pulmonares, aumento de la respiración y mayor metabolismo en reposo. Es probable que las diferentes formas de adaptaciones estén asociadas con la alteración de la expresión génica. Así es como las distintas comunidades parecen adoptar diferentes estrategias de adaptación. Por ejemplo, los andinos hiperventilan para disminuir los niveles de CO₂ y tienen niveles de hemoglobina muy por encima de los valores de Hb encontrados de las personas del nivel del mar. Y por otra parte, los montañeses de Etiopía tienen niveles de CO₂ y hemoglobina similares a los de los habitantes del nivel del mar.

La gente de la meseta tibetana, incluyendo a los sherpas del Nepal, se adaptaron a una caída importante en los niveles de oxígeno de hasta un 40%. A diferencia de la mayoría de los escaladores de montaña, cuyos cuerpos se aclimatan a las alturas por elevaciones temporarias de los niveles de Hb, los tibetanos han desarrollado una serie de otras adaptaciones bioquímicas que permiten a sus cuerpos usar el oxígeno de manera extremadamente eficiente, sin necesidad de generar poliglobulia. Actualmente, y gracias a la posibilidad de uso de metodologías de secuenciación genómica, se han descubierto siete mutaciones capaces de hacer frente a la altitud, y que resulta en un mayor índice de masa corporal y

un aumento en la utilización de los folatos⁽²⁰⁾.

Los investigadores han comenzado a identificar las adaptaciones genéticas utilizando métodos estadísticos para detectar pruebas de selección positiva. Sorprendentemente, muchos de los genes detectados en los tibetanos, andinos y aimhara son miembros de una red de genes que interactúan con la llamada vía de señalización del oxígeno dependiente del factor de transcripción considerado el “maestro de la regulación hipóxica”, y conocido con el nombre de HIF-1 α (*hypoxia-inducible-factor-1 α*).

Estudios anteriores han sugerido que dos genes, EPAS1 (también conocida como HIF-2 α) y EGLN1, desempeñan papeles en la reducción de la hemoglobina y aumentan el uso de oxígeno. Por ejemplo, ciertos cambios mutacionales en el gen EPAS1, que controla la producción de hemoglobina, están siendo seleccionados positivamente en tibetanos. Efectivamente, los tibetanos cuentan con mayor tasa de frecuencias de estas mutaciones en el gen EPAS1, comparado con los Han, sus vecinos geográficos chinos. Dado que la menor concentración de hemoglobina respecto a la considerada necesaria a esa gran altitud, es el sello distintivo de la adaptación tibetana a la hipoxia, estas mutaciones son probablemente adaptaciones genéticas importantes a la gran altitud.

Además, EPAS1 (HIF-2 α) orquesta la expresión de genes que mantienen la homeostasis del hierro, pero también controla la adaptación a la exposición hipóxica crónica. Sorprendentemente, no sólo los bajos niveles de Fe controlan la expresión de hepcidina, sino también la propia eritropoyetina. El conocimiento de esta estrecha relación entre hierro y oxígeno debe aumentar la motivación para estudiar las respuestas hipóxicas en aquellas enfermedades relacionadas al metabolismo del hierro”, y viceversa, también considerar la participación del hierro en afecciones médicas asociadas con la hipoxia tisular⁽²¹⁾.

Similarmente, otro gen conocido como EGLN1, que disminuye la producción de hemoglobina cuando el oxígeno es abundante, también muestra patrones de variación genéticas consistentes con esta selección positiva en tibetanos y andinos. A pesar de que la ciencia actual aún no puede determinar qué genes están involucrados en la adaptación de los aimhara a las grandes altitudes las personas de estas tierras altas de Etiopía y Kenia son algunos de los mejores corredores del mundo, de maratones de largas distancias, lo cual implica que la comprensión de

los mecanismos moleculares de estas adaptaciones evolutivas a la hipoxia de alta altitud, puede sugerir nuevas vías para mejorar el rendimiento aeróbico. Para averiguar si hay otros genes involucrados, un equipo de científicos liderados por Jian Yang en la Universidad de Queensland en Brisbane, Australia, y Zi-Bing Jin de la Universidad Médica de Wenzhou en China⁽²⁰⁾, comparó los genomas de 3008 tibetanos y 7287 no tibetanos. El estudio buscó variantes

comunes entre los genomas tibetanos, y calcularon si esas variantes probablemente se extendieron por toda la población por casualidad o por selección natural. Los genes EPAS1 y ELGN1 se presentaron como los más fuertes candidatos para estas adaptaciones evolutivas⁽²²⁾. Pero no estaban solos, también fueron identificados con alto índice de positividad otros siete genes:

Gen	Proteína codificada
I. MTHFR	Metilen-tetrahidrofolato-reductasa
II. RAP1A	Ras-related protein Rap-1A
III. NEK7	Serine/threonine-protein kinase Nek7
IV. ADH7	Alcohol dehydrogenase 7 (class IV)
V. FGF10	Fibroblast Growth Factor 10
VI. HLA-DQB1	Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1
VII. HCAR2	Hydroxycarboxylic acid receptor 2

En los tibetanos, la variante del gen ADH7 se asocia con mayor peso y puntajes de índice de masa corporal (IMC), lo que podría ayudar al cuerpo a almacenar energía durante los tiempos de escasez de nutrientes.

La variante MTHFR también ayuda con esta posible deficiencia de nutrientes, dado que aumenta la recuperación de folatos para su acceso al SNC y restringe la hematopoyesis en su conjunto y, a su vez, es clave el para el desarrollo normal del embarazo (evitando fallos del cierre del tubo neural) y garantizando la fertilidad. Es más, el folato se descompone cuando se expone a altos niveles de radiación UV, por lo que los altos niveles de folato compensarían su mayor exposición a los rayos UV.

En el caso del gen HLA-DQB1, que pertenece a la familia de genes que regulan las proteínas críticas para el sistema inmunológico, resulta particularmente importante, dado que las condiciones de vida extremas con alto riesgo de desnutrición pueden hacer a las personas más susceptibles a las enfermedades infecciosas e incluso autoinmunes.

Lo que hacen las otras cuatro variantes genéticas es menos claro, pero podrían ser una respuesta evolutiva a las presiones selectivas además de la gran altitud. El estudio también logró establecer una fecha probable para la división étnica entre los tibetanos y la población chinos Han que antiguamente se encontraban estrechamente relacionados. Según sus

cálculos, hace aproximadamente 4725 años, o unas 189 generaciones atrás, se produjo la separación. Esto es aproximadamente 2000 años antes de lo sugerido por estudios previos centrados en un conjunto más selectivo de genes basados en el análisis del exoma de estas poblaciones, y está en línea con los hallazgos arqueológicos recientes que apuntan a los asentamientos permanentes tibetanos que aparecen entre 3600 y 5200 años atrás.

Perspectivas

La capacidad de adaptación humana a los más diversos ambientes sigue siendo uno de los grandes misterios de la evolución. Como especie, los seres humanos comparten una extraordinaria flexibilidad natural, pero a su vez, el uso creciente del conocimiento cultural-científico-tecnológico, le permite hacer frente a las más duras condiciones de vida a las que deba enfrentarse.

Sin embargo, y a pesar de dichas ventajas tecnológicas que día a día “deberían” favorecer y mejorar nuestra calidad de vida para todos sin distinciones, aún la sociedad humana no logra verse a sí misma como iguales, y esas mejoras no llegan a todos de la misma manera. Quizás por ello, esta gran contradicción no afecte del mismo modo a las poblaciones que eligieron permanecer en las regiones montañosas de Etiopía, Tíbet y los Andes, dado que, por las condiciones naturales del hábitat sus ritmos y pro-

yecciones de vida, probablemente también sean diferentes.

Las características descritas de estos grupos que habitan las alturas, muestra que la selección natural positiva que cada uno logró con variantes propias, resultó en una gran fortaleza frente a la adversidad, y su dinámica se consolidó muy rápidamente en unos pocos miles de años.

Esto demuestra que nuestra alta plasticidad biológica, junto a las ventajas culturales acumuladas, confieren poderes extraordinarios para que los seres humanos vivan y se reproduzcan en cualquier parte del mundo, desarrollando una calidad de vida adecuada, pero esto sólo se logrará cuando nos veamos entre nosotros como iguales.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev.* 2014;28:2189-2204.
2. Projecto-Garcia J, Natarajan C, Moriyama H y col. Repeated elevational transitions in hemoglobin function during the evolution of Andean hummingbirds. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110:20669-20674.
3. Natarajan C, Inoguchi N, Weber RE, Fago A, Moriyama H, Storz JF. Epistasis among adaptive mutations in deer mouse hemoglobin. *Science.* 2013. 340: 1324-1327.
4. Weber RE. High-altitude adaptations in vertebrate hemoglobins. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2007;158:132-142.
5. Huerta-Sanchez E, DeGiorgio M, Pagani L y col. Genetic Signatures Reveal High-Altitude Adaptation in a Set of Ethiopian Populations. *Mol Biol Evol.* 2013;30(8):1877-88.
6. Cho JI, Basnyat B, Jeong C y col. Ethnically Tibetan women in Nepal with low hemoglobin concentration have better reproductive outcomes. *Evol Med Public Health.* 2017;2017(1):82-96.
7. Ahmed SIY, Ibrahim ME, Khalil EAG. High altitude and pre-eclampsia: Adaptation or protection. *Med Hypotheses.* 2017;104:128-132.
8. Wolfson GH, Vargas E, Browne VA, Moore LG, Julian CG. Erythropoietin and Soluble Erythropoietin Receptor: A Role for Maternal Vascular Adaptation to High-Altitude Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 1;102(1):242-250.
9. Beall CM, Strohl KP, Blangero J y col. Quantitative genetic analysis of arterial oxygen saturation in Tibetan highlanders. *Hum Biol.* 1997;69(5):597-604.
10. Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP y col. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol.* 1998;106(3):385-400.
11. Beall CM, Almasy LA, Blangero J et al. Percent of oxygen saturation of arterial hemoglobin among Bolivian Aymara at 3,900-4,000 m. *Am J Phys Anthropol.* 1999;108(1):41-51.
12. Janocha AJ, Comhair SAA, Basnyat B y col. Antioxidant defense and oxidative damage vary widely among high-altitude residents. *Am J Hum Biol.* 2017 Jul 20. doi: 10.1002/ajhb.23039. [Epub ahead of print]
13. Fehren-Schmitz L, Georges L. Ancient DNA reveals selection acting on genes associated with hypoxia response in pre-Columbian Peruvian Highlanders in the last 8500 years. *Sci Rep.* 2016;6:23485.
14. Natarajan C, Projecto-Garcia J, Moriyama H y col. Convergent Evolution of Hemoglobin Function in High-Altitude Andean Waterfowl Involves Limited Parallelism at the Molecular Sequence Level. *PLoS Genet.* 2015;11(12):e1005681.
15. Storz J F, Moriyama H. Mechanisms of hemoglobin adaptation High Alt. *Med. Biol.* 2008;9:148-157.
16. Gonzales GF. Hemoglobina y testosterona: Importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(1):92-100.
17. Alarcón-Yaquetto DE, Caballero L Gonzales G y col. Association Between Plasma N-Acylethanolamides and High Hemoglobin Concentration in Southern Peruvian Highlanders. *High Alt Med Biol.* 2017 Jun 30. doi: 10.1089/ham.2016.0148. [Epub ahead of print].

18. Cole M, Abd Jamil AH, Heather LC y col. On the pivotal role of PPAR α in adaptation of the heart to hypoxia and why fat in the diet increases hypoxic injury. *FASEB J*. 2016;30, 2684-2697.
19. Valverde G, Zhou H, Lippold S y col. A Novel Candidate Region for Genetic Adaptation to High Altitude in Andean Populations. *PLoS ONE*. 2015 May 11;10(5): e0125444. doi:10.1371/journal.pone.0125444.
20. Yanga J, Jinb Z-B, Chenb J y col. Genetic signatures of high-altitude adaptation in Tibetans. *PNAS*. 2017;114:4189-4194.
21. Gassmann M and Muckenthaler MU. Adaptation of iron requirement to hypoxic conditions at high altitude. *J Appl Physiol*. 2015;119:1432-1440.
22. Peng Y, Cui C, He Y y col. Down-Regulation of EPAS1 Transcription and Genetic Adaptation of Tibetans to High-Altitude Hypoxia. *Mol Biol Evol*. 2017;34(4):818-830.
23. Song D, Li LS, Arsenault PR y col. Defective Tibetan PHD2 binding to p23 links high altitude adaption to altered oxygen sensing. *J Biol Chem*. 2014;289(21):14656-65.