

# Hemoglobina Fannin-Lubbock I y II, dos variantes que comparten una mutación

## *Hemoglobin Fannin-Lubbock I and II, two variants sharing a mutation*

Bertha Ibarra Cortés

Doctora en genética humana, Profesora Investigadora Titular, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Francisco Javier Perea Díaz, Biólogo, Maestría en genética humana, Investigador asociado, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Lourdes del Carmen Rizo de la Torre, Ingeniera Bioquímica, Doctorante, Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



[www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/153340](http://www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/153340)

Recepción: 18/10/2016- Aprobación: 11/7/2017  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 29/6/2017

Enviar correspondencia a: Bertha Ibarra Cortés, Universidad de Guadalajara, 44340, Guadalajara, México  
[bibarra@mail.udg.mx](mailto:bibarra@mail.udg.mx)

➕ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



[www.dx.doi.org/10.21840/siic/153340](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/153340)

### Abstract

*Hemoglobin (Hb) Fannin-Lubbock I (beta119 [GH2]), GGC>GAC, Gly>Asp) and Hb Fannin-Lubbock II (beta111 [G13]), GTC>CTC, Val>Leu and beta 119 (GH2), GGC>GAC, Gly>Asp, share the mutation at position 119, both abnormal hemoglobins have similar fast electrophoretic mobility due the Gly>Asp change. Hb Fannin-Lubbock, is classified in the group of unstable hemoglobins, without alteration in their affinity for oxygen; the mutation at amino acid 119 and that of amino acid 111 participate in the interaction of the alpha1beta1 chains, with important links in the stability of the molecule, so that both substitutions could affect the stability of the molecule. Initially the instability of the variant was attributed to mutation 111, however, our group confirmed that the mutation at amino acid 119 is responsible for the instability to the molecule. In this paper, we analyze the first observations of Hb Fannin-Lubbock in 1976 and in 1982, the demonstration of Hb Fannin-Lubbock II by DNA sequencing as well as the evidence of two different mutations by DNA analysis, the Hb Fannin-Lubbock I observed mainly in families of Mexican origin and Hb Fannin-Lubbock II in families of Spanish origin, we also present the hematological characteristics of both types and the indirect evidence that the Hb Fannin-Lubbock I observed in a Mexican family and in a Hindu family are associated with haplotypes suggesting that they arose from independent mutational events.*

**Key words:** hemoglobinopathies, Hb Fannin-Lubbock, Hb variants in Mexico, hbb gene mutations, Hb Fannin-Lubbock origin

### Resumen

La hemoglobina (Hb) Fannin-Lubbock I (beta119 (GH2), GGC>GAC, Gly>Asp) y la Hb Fannin-Lubbock II (beta111 (G13), GTC>CTC, Val>Leu y beta119 (GH2), GGC>GAC, Gly>Asp), comparten la mutación en la posición 119, tienen movilidad electroforética rápida similar debida al cambio Gly>Asp. La Hb Fannin-Lubbock se clasifica en el grupo de hemoglobinas inestables, sin alteración en su afinidad por el oxígeno; tanto la mutación en el aminoácido 119 como la del aminoácido 111 participan en la interacción de las cadenas alfa1beta1, por lo que ambas sustituciones podrían afectar la estabilidad de la molécula. Inicialmente la inestabilidad de la Hb se atribuyó a la mutación 111, sin embargo, nuestro grupo confirmó que la mutación en el aminoácido 119 es la responsable de la inestabilidad de la molécula. En este trabajo se analizan las primeras observaciones de la Hb Fannin-Lubbock en 1977 y en 1982, la demostración de la Hb Fannin-Lubbock II por secuenciación de ADN, así como la evidencia de dos mutaciones diferentes por análisis de ADN, la Hb Fannin-Lubbock I observada principalmente en familias de origen mexicano y la Hb Fannin-Lubbock II en familias de origen español, así como las características hematológicas de ambos tipos y la evidencia indirecta de que la Hb Fannin-Lubbock I observada en una familia mexicana y en una familia india se asocian con haplotipos beta distintos, lo que sugiere que surgieron por eventos mutacionales independientes.

**Palabras clave:** hemoglobinopatía, Hb Fannin-Lubbock, variantes de Hb en México, mutaciones gen hbb, origen Hb Fannin-Lubbock

La hemoglobina (Hb) Fannin-Lubbock (beta119 [GH2], GGC>GAC, Gly>Asp) fue descrita simultáneamente en 1976 por Moo-Pen y Schneider como una variante rápida a la electroforesis alcalina en acetato de celulosa (pH 8.4 y 8.5, respectivamente) en dos familias no emparentadas de origen mexicano-estadounidense, ligeramente inestable.<sup>1,2</sup> Posteriormente fue observada por primera vez en Europa en una paciente española con microcitosis, la mutación beta119 Gly>Asp se identificó por el mapa de péptidos.<sup>3</sup> En 1982, Ibarra y colaboradores hallaron la misma variante en población mexicana en un individuo hematológicamente normal, que también fue identificada por mapa de péptidos.<sup>4</sup> En 1994 Qin y colegas estudiaron cinco individuos españoles adultos asintomáticos no emparentados en quienes observaron la presencia de una hemoglobina variante rápida a la electroforesis; la secuenciación del ADN de los cinco individuos mostró la mutación beta119 GGC>GAC (Gly>Asp), sin em-

bargo, además se encontró en los cinco individuos la mutación beta111 (G13) GTC>CTC (Val>Leu), debido a que tanto la posición 119 como la 111 participan en la interacción alfa1beta1; en ese artículo se atribuyó la inestabilidad de la variante a la mutación 111 Val>Leu,<sup>5</sup> posteriormente, la asociación de estas dos mutaciones sería conocida como Hb Fannin-Lubbock II.<sup>6</sup> Qin y su equipo cuestionaron la existencia de la Hb Fannin-Lubbock I, e infirieron que aquellas familias estudiadas por Moo-Penn y Schneider en 1976 también portaban la mutación beta111 debido a su probable ascendencia española por su origen mexicano-estadounidense. En España fueron descritos cuatro nuevos casos en 2007, por González y colaboradores, en los cuales se observaron ambas sustituciones, beta119 y beta111, sin embargo, los autores refieren que el cambio Val>Leu no confiere ninguna alteración en la carga o la estabilidad de la globina.<sup>6</sup>

**Tabla 1.** Valores hematológicos de los diferentes casos informados con las variantes I y II de la Hb Fannin-Lubbock.

Caso	Sexo-Edad (años)	GR ( $\times 10^{12}/l$ )	Hb (g/dl)	VCM fl	HCM (pg)	Hb Fannin-Lubbock	Referencia
1	F-26	3.9	11.6	88.0	29.7	**	2
1	F-12	5.0	13.1	73.0	26.4	**	3
1	F*	4.4	11.4	98.9	26.2	II	5
1	M*	4.8	15.1	105.0	31.5	II	5
1	M*	5.2	16.3	100.4	31.7	II	5
1	F*	5.3	14.4	98.5	27.2	II	5
1	F*+	3.0	9.6	111.0	31.9	II	5
1	F-35	NI	12.2	91.6	29.8	II	6
1	M-2	NI	12.2	78.8	24.9	II	6
10	M-4	NI	11.8	77.0	25.0	II	6
11	F-40	NI	13.6	82.3	27.1	II	6
12	F<1	3.3	11.2	94.6	33.6	I	7
13	F-26	4.54	12.6	92.3	27.8	I	8
14	F-18	4.36	13.0	100.9	29.8	I	NP
15	F-28	4.01	11.2	85.5	27.9	I	9

\*Adultos. + Paciente con anemia ferropénica. \*\* Mutación identificada por mapa de péptidos. GR, glóbulos rojos; Hb, hemoglobina; VCM, volumen corpuscular medio; HCM, hemoglobina corpuscular media; NI, No informado; NP, no publicado. Los casos descritos por Moo Pen y colaboradores (1976) e Ibarra y colegas (1982), no incluidos en la tabla, describen al caso índice hematológicamente normal.

Ibarra y colegas, en 2009, informaron por primera vez la variante Hb Fannin-Lubbock I en estado homocigoto, identificada en una paciente mexicana de cuatro meses de edad, primera hija de un matrimonio consanguíneo. El estudio molecular, por secuenciación de ADN, corroboró la mutación beta119 GGC>GAC y descartó la presencia de la mutación beta111 GTC>CTC, con lo que se demostró que existen dos tipos de Hb Fannin-Lubbock: el I, sólo con la mutación beta119 GGC>GAC (Gly>Asp), y el Fannin-Lubbock II, en el que, además de a la de la mutación en beta119, se presenta la mutación beta111 GTC>CTC (Val>Leu). El estudio familiar incluyó nueve portadores de la variante, los cuales mostraron cuerpos de Heinz y la prueba de estabilidad con isopropanol positiva, con lo que se confirmó la inestabilidad de la Hb.<sup>7</sup> El bloque de genes beta-globina (de aproximadamente 75 kilobases) tiene un gran número de sitios polimórficos; las diferentes combinaciones de varios de ellos constituyen lo que se define como haplotipo (Hp), el cual se segrega como una unidad y debido a la proximidad uno de otro existe poca probabilidad de recombinación, por lo tanto se heredan como alelos únicos. El análisis de Hp beta se ha utilizado para reconstruir la historia de algunas mutaciones, determinando si su origen es unicéntrico o multicéntrico, así como otras características inherentes a la mutación. En ese estudio se incluyó el análisis del Hp beta por enzimas de restricción (sitios *HincII*, *HindIII*<sup>G</sup>, *HindIII*<sup>A</sup>, *HindII* 5'yb, *HincII* 3'yb) y la mutación se asoció con el haplotipo - + - + -. Según nuestro conocimiento no se ha informado el haplotipo asociado con la Hb Fannin-Lubbock II. En 2009, al realizar un estudio epidemiológico de hemoglobino-patías en individuos de varias poblaciones de la costa del Pacífico mexicano, se informó otra persona con Hb Fannin-Lubbock I.<sup>8</sup> En 2014, Basak y su grupo informaron de una familia de origen indio con Hb Fannin-Lubbock I, asociada con un haplotipo diferente del observado en la familia mexicana (- + - +), lo que sugiere que ambas

mutaciones podrían tener orígenes distintos.<sup>9</sup> Recientemente, en nuestro laboratorio se identificó un nuevo caso con Hb Fannin-Lubbock I.

En la Tabla 1 se muestran los valores hematológicos de los diferentes casos informados con las variantes I y II de la Hb Fannin-Lubbock.

De los 17 casos comunicados, en 13 la variante se identificó por secuenciación de ADN (4 tipo I, y 9 tipo II) y en cuatro solo por el mapa de péptidos.<sup>1-4</sup> Desde el punto de vista hematológico, un portador, tiene además anemia ferropénica (caso 7), cinco mostraron valores bajos de hemoglobina (< 12 g/dl, casos 1, 3, 10, 12 y 15) y tres con microcitosis (VCM < 80 fl; casos 2, 9 y 10), los 12 restantes son hematológicamente normales, lo que sugiere que los casos con alguna anomalía hematológica podrían deberse a la presencia de una alteración adicional como talasemia alfa, y que las Hb Fannin-Lubbock I y II no causan alteraciones hematológicas significativas.

La Hb Fannin-Lubbock se clasifica en el grupo de hemoglobinas inestables, sin alteración en su afinidad por el oxígeno. Tanto la mutación en el codón 119 como la del codón 111 participan en la interacción de las cadenas alfa1beta1; si bien Qin y colegas atribuyen la inestabilidad de la Hb a la mutación 111, Ibarra y su grupo confirmaron en 2009 que la mutación en el codón 119 confiere inestabilidad a la molécula.

En la posición 119 hay tres variantes, Hb Bougardi-rey-Mali b119 (GH2) Gly>Val, ligeramente inestable; Hb Iowa b119 (GH2) Gly>Ala, con estabilidad normal, y Hb Angouleme beta119(GH2) Gly>Arg, de la cual no se informó su estabilidad. Por otra parte, se han comunicado dos variantes con mutación en el codón 111, las cuales, además de ser inestables, tienen baja afinidad por el oxígeno, la Hb Peterborough beta111 (G13) Val>Phe, y la Hb Stanmore beta111 (G13) Val>Ala. Por lo tanto, mutaciones en cualquiera de las dos posiciones afectan el sitio de interacción alfa1beta1, y confie-

ren inestabilidad a la molécula; sin embargo, no se les atribuyen efectos clínicos graves.

En conclusión, existen dos tipos de Hb Fannin-Lubbock I y II, la primera fue informada en dos familias mexicano-estadounidenses, cuatro familias independientes de origen mexicano y en una familia india, las cuales pudieron haber

surgido por eventos mutacionales independientes ya que se observaron asociadas con dos Hp beta diferentes, y la segunda, en individuos de origen español. En ambos casos la variante presentó inestabilidad, por lo que esta característica se atribuye a la mutación en beta119, sin embargo no ha mostrado alteraciones hematológicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicisalud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

1. Moo-Pen WF, Bechtel KC, Johnson MH, Jue DL, Therreri BI, Morrison BY, Schmidt RM. Hemoglobin Fannin-Lubbock [a2b2119(GH2) GlyàAsp] a new hemoglobin variant at the a1b1 contact. *Biochim Biophys Acta* 453:472-477, 1976.
2. Schneider RG, Berkman NL, Brimhall B, Jones RT. Hemoglobin Fannin-Lubbock [a2b2119(GH2) GlyàAsp] a slightly unstable mutant. *Biochim Biophys Acta* 453:478-483, 1976.
3. Aguilar i Bascompte JLI, Wajcman H, Labie D. Hemoglobin Fannin-Lubbock a2b2 119 (GH2) GlyàAsp in Spain. *Hemoglobin* 5(5):497-499, 1981.
4. Ibarra B, Vaca G, Franco-Gamboa E, García Cruz, de la Mora E, Castro Félix LP, Martínez Orozco LC, Cantu JM, Wilson JB, Lam H, Huisman THJ. Abnormal hemoglobins in Northwestern Mexico. *Acta Anthropogenet* 6(4):217-223, 1982.
5. Qin WB, Pobedimskaya DD, Molchanova TP, Wilson JB, Gu LH, De Pablos JM, Huisman THJ. Hb Fannin-Lubbock in five Spanish families is characterized by two mutations: b111 GTCàCTC (Val-Leu) and b119 GGCàGAC (GlyàAsp). *Hemoglobin* 18(4&5):297-306, 1994.
6. González FA, Rpero P, Arrizabalaga B, García P, Cela E, Villegas A. Hemoglobina Fannin-Lubbock II [b111(G13)ValàLeu y b119(GH2)GlyàAsp]: descripción de 4 nuevos casos. *Med Clin (Barc)*. 129(10):379-381, 2007.
7. Ibarra B, Aizpuru E, Sánchez López JY, Morales KR, Perea FJ, Ruiz Reyes G. Hb Fannin-Lubbock-I with a single GGC>GAC mutation at b119(GH2)GlyàAsp in a homozygous Mexican patient. *Hemoglobin* 33(6):492-497, 2009.
8. Cobián, JG, Sánchez López JT, Magaña MT, Chávez ML, Perea FJ, Ibarra B. Types and frequencies of hemoglobin disorders in the Pacific Coast of four states of Mexico. *Rev Invest Clin* 61(5):399-404, 2009.
9. Basak J, Bhattacharyya DM, Mukhopadhyay A. Fannin-Lubbock-I [a2b2119(Gly>Asp)], a rare mutation in the b-globin gene, has been detected for the first time in a Hindu Brahmin family in west Bencal, India. *Cell Mol Biol Lett* 19(2):277-283, 2014.

**Información relevante**

## Hemoglobina Fannin-Lubbock I y II, dos variantes que comparten una mutación

### Respecto a la autora

**Bertha Ibarra Cortés.** Profesora investigadora titular, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. Investigadora nacional nivel 3 del Sistema Nacional de Investigadores del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (1984). Maestra en Ciencias y PhD en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. Jubilada como Investigadora Titular (D), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Presidenta Asociación Mexicana de Genética Humana (2000-2001). Jefa División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS (2000-2012). Especialista en Genética Molecular por el Consejo Mexicano de Genética AC. Líneas de investigación: estudios epidemiológicos y moleculares de las hemoglobinopatías; estudios de factores de riesgo genéticos para la aparición de osteoporosis.



### Respecto al artículo

Existen dos tipos de hemoglobina Fannin-Lubbock: I y II, la primera, informada en dos familias mexicano-estadounidenses, cuatro familias independientes de origen mexicano y en una familia india, las cuales pudieron haber surgido por eventos mutacionales independientes, ya que se observaron asociadas con dos haplotipos beta diferentes; y la segunda, en individuos de origen español. En ambos casos la variante mostró inestabilidad, por lo que esta característica se atribuye a la mutación en beta119.

### La autora pregunta

La hemoglobina (Hb) Fannin-Lubbock II (beta119 [GH2], GGC>GAC, Gly>Asp) es una variante rápida a la electroforesis alcalina ligeramente inestable, mientras que la Hb Fannin Lubbock I tiene la misma movilidad electroforética que la primera, también es ligeramente inestable y tiene dos mutaciones, beta119 GGC>GAC (Gly>Asp) y beta111(G13) GTC>CTC (Val>Leu), ambas mutaciones afectan la unión alfa1beta1.

#### ¿A qué se debe la inestabilidad de las variantes?

- A A la mutación beta119 GGC>GAC (Gly>Asp).
- B A la mutación beta111(G13) GTC>CTC (Val>Leu).
- C A las dos mutaciones.
- D A otra mutación independiente no observada.
- E A que la variante es de movilidad electroforética rápida.

Corrobore su respuesta: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153340](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153340)

### Palabras clave

hemoglobinopatías, Hb Fannin-Lubbock, variantes de Hb en México, mutaciones gen hbb, origen Hb Fannin-Lubbock

### Key words

*hemoglobinopathies, Hb Fannin-Lubbock, Hb variants in Mexico, hbb gene mutations, Hb Fannin-Lubbock origin*

### Lista de abreviaturas y siglas

Hb, hemoglobina; Hp, haplotipo

### Cómo citar

Ibarra Cortés B, Perea Díaz, FJ, Rizo de la Torre LC. Hemoglobina Fannin-Lubbock I y II, dos variantes que comparten una mutación. *Salud i Ciencia* 22(5):437-40, May-Jun 2017.

### How to cite

*Ibarra Cortés B, Perea Díaz, FJ, Rizo de la Torre LC. Hemoglobin Fannin-Lubbock I and II, two variants sharing a mutation. Salud i Ciencia* 22(5):437-40, May-Jun 2017.

### Orientación

Epidemiología

### Conexiones temáticas

Bioquímica, Diagnóstico por Laboratorio, Genética Humana, Hematología