

Lupus eritematoso sistémico

Un subgrupo clínico con anticuerpos anti-Sm

W. Otero, N. Salcedo, O. Orozco, P. De Toro, F. Chalem

Las diferentes formas de presentación del lupus eritematoso sistémico (LES) sugieren que en esta enfermedad existen varios subgrupos, los cuales podrían definirse de acuerdo con el perfil de anticuerpos que se presente en el suero de los pacientes. Entre los anticuerpos más definidos están los dirigidos contra el Sm, un complejo ribonucleoproteico de U1-RNP. En este estudio, y mediante la técnica de inmunodifusión doble, se estudiaron 54 pacientes, 19 de los cuales fueron positivos para anticuerpos anti-Sm (35%). El análisis del compromiso renal, medido por valoración de la proteinuria, presencia de síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangial, sugiere que en nuestras condiciones la positividad para el anticuerpo anti-Sm en LES, identifica un subgrupo de pacientes con una forma más benigna de la enfermedad.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología compleja (1), caracterizada clínicamente por compromiso multisistémico y curso impredecible (2, 3). Serológicamente el rasgo más distintivo es la presencia de múltiples autoanticuerpos, especialmente contra antígenos nucleares que incluyen DNA de doble cadena, histonas y proteínas no histonas; entre éstas últimas se encuentran los llamados antígenos nucleares solubles o extraíbles (ENA) de tipo Sm y RNP (4-6).

La detección de estos anticuerpos y la identificación de sus antígenos blancos se inició en 1948, cuando Hargraves describió el fenómeno de la célula LE (7); luego, en 1957, se pudo identificar por inmunofluorescencia indirecta que este fenómeno correspondía a la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) (8, 9).

En 1959, Holman y col. (10) identificaron los antígenos nucleares extraíbles (ENA), los cuales son macromoléculas ácidas (no histonas) que se extraen de la fracción salina soluble de los núcleos celulares (10, 11).

Hasta ahora se han descrito más de veinte ENA y sus respectivos anticuerpos (12), entre los cuales el anti-Sm y el anti-RNP fueron los primeros en identificarse.

En 1966, Tan y Kunkel (13) describieron el anti-Sm en tres pacientes con LES, el apellido de uno de ellos, Smith, dio el nombre al anticuerpo. Lerner y Steitz en 1979 (14) encontraron que la mayoría de los ENA son complejos de proteínas y RNA ricos en uridina, algunos llamados snurps (small nuclear ribonucleoproteins) mientras otros se conocen como scyrps (small cytoplasmic ribonucleoproteins).

Los anticuerpos anti-Sm precipitan pequeños RNA llamados U1, U2, U4, U5, U6; estas bandas no se han podido reproducir después de desproteínización de los extractos con fenol, comprobando que el componente proteico es indispensable para su antigenicidad (14-16).

A pesar de que se ha profundizado en la identificación y biología molecular de cada una de las proteínas de los snurps y sus determinantes antigénicos (15, 16), no está claro el significado clínico de la presencia de anticuerpos anti-Sm en pacientes con LES. Al respecto, las investigaciones

Dr. William Otero: internista Universidad Nacional, Residente IV de Gastroenterología, Universidad Nacional; Dra. Nancy Salcedo: Internista, Universidad Nacional; Dr. Oscar Orozco: Inmunólogo, Hospital La Samaritana; Dra. Pilar de Toro: Bacterióloga, Inmunología, Hospital La Samaritana; Dr. Fernando Chalem: Profesor Asociado de Medicina y Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Jefe del Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Otero.

clínicas han sido contradictorias. Algunos han correlacionado su hallazgo con una forma más benigna de la enfermedad (17, 18) y otros han encontrado que el anti-Sm identifica un subgrupo de pacientes con mayor compromiso renal (19) y formas graves de vasculitis a nivel de sistema nervioso central y pulmón (20), indicando un peor pronóstico.

Varios autores han postulado que el anti-Sm es un marcador específico de LES (21-24), mientras que otros lo han observado esporádicamente en diversas enfermedades reumáticas (25, 26); la incidencia informada en los casos de LES diagnosticados ciñéndose a los criterios de la American Rheumatism Association (ARA), varía entre 30 y 35% en los países occidentales (22,27) y entre 20 y 30% en el Japón (28). Teniendo en cuenta lo anterior, el presente estudio pretende: 1) determinar la frecuencia de anti-Sm en los pacientes con diagnóstico de LES y 2) correlacionar la presencia del anti-Sm con las características clínicas y paraclínicas indicativas de severidad de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo prospectivamente en 54 pacientes con diagnóstico de LES, que reunían un mínimo de cuatro criterios de la ARA (29). Los pacientes eran controlados periódicamente en una consulta especial de LES, creada por nosotros, y evolucionados intrahospitalariamente cuando se requería. El seguimiento se realizó durante 20 meses, comprendidos entre julio 10. de 1985 y marzo 2 de 1987. Los pacientes fueron valorados aproximadamente cada dos meses, en un promedio de siete a diez ocasiones y la terapia se modificó de acuerdo con la evolución clínica y los hallazgos paraclínicos.

Al ingresar al estudio y durante el período de observación, en un formulario preestablecido se consignaron los siguientes datos: edad, sexo, manifestaciones clínicas y tiempo de evolución de las mismas, cuadro hemático, velocidad de sedimentación globular, recuento de plaquetas, proteinemia total, albuminemia, colesterolemia, sedi-

mento urinario, depuración de creatinina, proteinuria en orina de 24 horas, radiografías de manos, electroencefalograma, electrocardiograma, ecocardiograma, estudios bacteriológicos (hemo-cultivo, urocultivo, cultivo de esputo), células LE, VDRL, ANA, anti-DNA nativo, anti-ENA (Sm y RNP). Los exámenes se solicitaron cada vez que se juzgó necesario.

Se practicó biopsia renal percutánea a aquellos pacientes que tenían compromiso renal y aceptaron el procedimiento. El tejido renal se examinó con microscopio óptico y de inmunofluorescencia; los patrones histológicos fueron informados de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (30).

Al finalizar el estudio, las historias clínicas de todos los pacientes fueron revisadas en detalle para verificar y complementar la información consignada.

Técnicas serológicas. Los ANA se detectaron por el método de Holborow y col, utilizando como sustrato cortes de hígado y riñón de ratón (8). Los anticuerpos anti-DNA nativo se determinaron por inmunofluorescencia indirecta con *Crithidia luciliae* como sustrato (31). La detección de anticuerpos anti-ENA se hizo por doble inmunodifusión en gel de agarosa (Ouchterlony), utilizando como antígeno un extracto salino proveniente del maceramiento y sonicación de 0.5 g/ml de timo de ternera en PBS (extracto salino tímico-EST), el cual fue procesado y congelado a menos 20°C. Los sueros positivos en un primer ensayo frente al EST no tratado se enfrentaron posteriormente a extractos tratados con tripsina (1 mg/ml), DNAasa (1 mg/ml), RNAasa (2 mg/ml) y calor (56 grados C media hora). La sensibilidad o resistencia del antígeno frente a estos tratamientos, junto con la comparación de su reacción con suero de referencia (32, 33), permitió asignar a cada suero la reactividad correspondiente. Los niveles de C3 y C4 fueron medidos por inmunodifusión radial utilizando reactivos comerciales.

Análisis estadístico. Se compararon las características clínicas y de laboratorio entre los grupos anti-Sm positivo y negativo, empleando la prueba de X^2 y la prueba de la t de Student. Se utilizó la

corrección de Yates cuando se encontró un número reducido de pacientes.

RESULTADOS

El anti-Sm fue positivo en 19 de 54 pacientes (35%) y negativo en los 35 restantes. Encontramos 48 mujeres y seis hombres (relación 8:1). La edad de comienzo más frecuente (36%) estuvo comprendida entre 20 y 29 años, variando globalmente entre 8 y 59 años. No hubo diferencias significativas con respecto a la edad de comienzo y edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad, entre los grupos anti-Sm positivo y anti-Sm negativo (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio asociados con el anticuerpo anti-Sm. En el grupo anti-Sm positivo se encontraron menos frecuentemente las siguientes manifestaciones con respecto al grupo anti-Sm negativo: proteinuria en 2/19 (10%) vs. 22/35 pacientes (63%) ($p < 0.005$), pleuritis en 3/19 (16%) vs. 14/35 pacientes (40%) ($p < 0.005$), vasculitis en 2/19 (10%) vs. 10/35 (28%) (NS), pericarditis en 1/19 (5%) vs 9/35 pacientes (26%) (NS). No hubo convulsiones en el grupo de pacientes anti-Sm positivos, a diferencia del grupo anti-Sm negativo, en el cual 7/35 pacientes (20%) tuvieron esta sintomatología, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 1).

Al comparar los dos grupos, no encontramos diferencias en la frecuencia de otras manifestaciones, cuya ocurrencia global fue como sigue: ANA (95%), eritema malar (82.5%), artritis no erosiva (82.2%), fotosensibilidad (66%), células LE (55%), linfopenia (53%), leucopenia (47%), úlceras orales (44%), serología falsamente positiva (32%), lupus discoide (19%), psicosis (19%), trombocitopenia (14%) y anemia hemolítica (11%).

Tabla 1. Promedio de edades relacionado con anti-Sm.

Edades	Anti-Sm positivo	Anti-Sm negativo	P
E. de Comienzo	27.7±10.3	26.7±11.4	NS
E. de Diagnóstico	29±11.7	28.5±11.9	NS
Prueba X ² .			

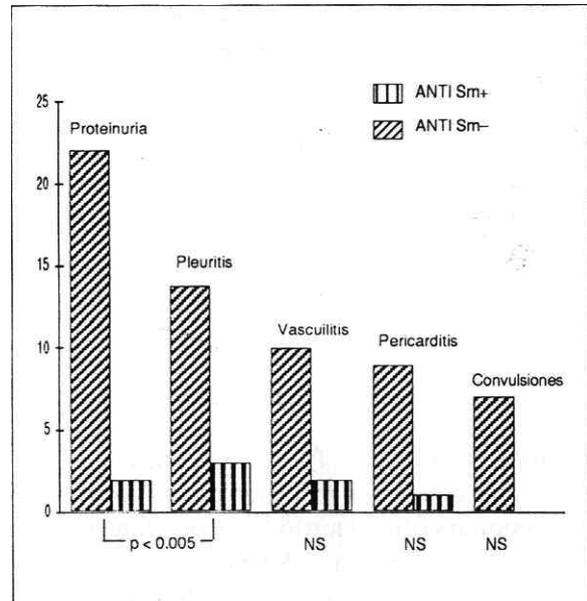


Figura 1. Manifestaciones clínicas.

Enfermedad renal y anticuerpos anti-Sm. Se practicó biopsia renal a siete pacientes del grupo anti-Sm positivo y a 13 del grupo anti-Sm negativo. En general, hubo menor compromiso renal desde el punto de vista histológico en el grupo anti-Sm positivo, observándose: glomerulonefritis mesangial en 1/7 vs. 9/13 pacientes ($p < 0.005$), glomerulonefritis proliferativa difusa en 0/7 vs. 2/13 pacientes (NS) y biopsia renal normal en 3/7 vs. 0/13 pacientes ($p < 0.005$) (Tabla 2). La glomerulonefritis proliferativa focal fue más frecuente en el grupo anti-Sm positivo encontrándose en 3/7 vs. 1/13 pacientes.

El grupo anti-Sm positivo fue afectado en menor proporción por diversos síndromes renales, pero con significancia estadística solamente en el

Tabla 2. Patrones histológicos renales en los dos grupos de pacientes.

Histología	Anti-Sm+ 7/19	Anti-Sm- 13/35	P
Normal	3	0	< 0.005
G. Mesangial	1	9	< 0.005
G. Proliferativa difusa	0	2	N.S.
G. Proliferativa focal	3	1	-
G. Esclerosante	0	1	N.S.
Prueba X ² con corrección de Yates.			

Tabla 3. Compromiso renal en los dos grupos de pacientes.

Trastorno renal sindromático	Anti-Sm+ Casos	Anti-Sm- Casos	P
IRA	0	3	NS
Nefrótico	2	7	<0.005
Nefrítico-Nefrótico	0	4	NS
Uremia	0	1	NS
Nefrítico	3	4	NS
Ninguno	14	18	
Prueba χ^2			

síndrome nefrótico: 2/19 vs. 7/35 pacientes ($p < 0.005$); los detalles se muestran en la Tabla 3.

Complemento. Ocurrió hipocomplementemia en 27 de 35 pacientes anti-Sm negativos y en 15 de 19 anti-Sm positivos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

Anticuerpos anti-DNA nativo. Se investigaron en 50 pacientes, siendo positivos en 25 de ellos (50%). Estos anticuerpos fueron menos frecuentes en el grupo anti-Sm positivo que en el anti-Sm negativo: 5 de 18 vs. 20 de 32 pacientes ($p < 0.005$). Al correlacionar las manifestaciones clínicas con la presencia de los anti-DNA nativo, se encontró que en el grupo en el cual fueron positivos, hubo mayor frecuencia de proteinuria: 72% vs. 19% ($p < 0.005$), pleuritis: 48% vs. 12% ($p < 0.005$) y pericarditis: 28% vs. 8% ($p < 0.05$).

Tabla 4. Hipocomplementemia.

Anti-Sm	No.	%	P
Anti-Sm+ (19)	15	78.9	NS
Anti-Sm- (35)	27	77.1	NS
Prueba t de Student.			

DISCUSION

El significado del anticuerpo anti-Sm para el diagnóstico de LES está actualmente establecido, y por ello se incluyó en los criterios diagnósticos revisados por la ARA en 1982 (29).

No ocurre lo mismo con sus significados clínico y pronóstico, debido a que su presencia se ha

asociado a diversidad de compromisos clínicos y a una evolución variable de la enfermedad. Así mismo, su incidencia en LES ha sido informada con gran variabilidad, oscilando entre 30 y 35% en países occidentales (20, 27) y el 20-30% en el Japón (28).

En nuestro estudio el anticuerpo anti-Sm fue positivo en 35% de los pacientes con LES utilizando la técnica de doble inmunodifusión en gel de agarosa, cuya sensibilidad es menor que la del radioinmunoensayo introducido recientemente (28). En Tokio, Homma y col (28) determinaron el anticuerpo anti-Sm en 108 pacientes con LES utilizando inmunodifusión y encontraron positividad en 21%; al utilizar radioinmunoensayo la positividad se elevó a 30%. Nos llama la atención que en nuestros pacientes la positividad fue más alta que la lograda por los autores mencionados, quienes utilizaron técnicas más sensibles. No sabemos si esta mayor frecuencia se relaciona con rasgos inmunogenéticos diferentes en las dos poblaciones.

En el presente estudio, cuando el anti-Sm resultó positivo la severidad de la enfermedad fue significativamente menor que en los casos anti-Sm negativos, en los cuales ocurrió más frecuentemente proteinuria ($p < 0.005$). Además, los resultados de la biopsia renal permiten decir que en el grupo anti-Sm negativo fue más común una nefropatía muy activa, manifestada por lesiones glomerulares mesangiales ($p < 0.005$) y difusas ($p < 0.005$). Estos hallazgos coinciden con lo informado por Winn y col (18) en un grupo de 135 pacientes con LES. Así mismo, Beaufils y col (20) y Homma y col (28) hallaron formas más leves de nefritis en pacientes anti-Sm positivos.

La pleuritis también fue más frecuente en el grupo anti-Sm negativo ($p < 0.005$) en contraste con lo descrito por Beaufils y col (20) en cuyo trabajo se menciona la ocurrencia de pleuritis y neumonitis lúpica en cuatro de 12 pacientes con anticuerpo anti-Sm positivo y sólo en dos de 22 pacientes anti-Sm negativo.

Las convulsiones y la vasculitis cutánea se presentaron más frecuentemente en el grupo anti-Sm negativo a diferencia de los hallazgos de otros autores (18, 19, 34).

Es de destacar que hubo similitudes entre los pacientes con anticuerpos anti-Sm positivos y los que tienen anti-DNA negativo, observándose en ambos grupos menor compromiso renal y de serosas.

Los resultados del presente estudio sugieren que en el LES la positividad del anti-Sm identifica un subgrupo de pacientes con lesiones renales menos severas y baja frecuencia de pleuritis (Figura 1). La pregunta que surge entonces es cuál es el factor o factores responsables del curso más favorable de la enfermedad en estos pacientes.

Aunque todavía no está claro el papel etiopatogénico de cada uno de los autoantígenos y autoanticuerpos presentes en el LES, es posible que existan mecanismos por los cuales los anti-Sm jueguen un papel protector contra la lesión inmunológica a nivel renal. En efecto, Reyes y Tan (35) han comprobado que el antígeno Sm tiene gran afinidad por el DNA circulante y puede inhibir "in vitro" la reacción DNA-anti DNA; en estas condiciones el anticuerpo anti-Sm podría reaccionar con complejos Sm-DNA, ayudando a su remoción de la circulación e impidiendo la formación y el depósito de DNA-anti DNA a nivel de la membrana basal glomerular y por lo tanto protegiendo del daño renal (36-37). En apoyo a esta hipótesis está la observación de Morris y col (38), en la cual la inyección de ENA en el ratón NZB/NZW disminuye la gravedad de la nefritis lúpica observada en este modelo experimental.

Los trabajos realizados utilizando la técnica de inmunotransferencia han permitido mejorar el nivel de detección de anticuerpos anti-Sm al 50% en los casos de LES. Es posible que mediante una mejor discriminación de estos anticuerpos y de los antígenos blancos (que van desde 16 a 28 Kd) sea posible obtener mejores elementos de diagnóstico, pronóstico y seguimiento en estos pacientes y, eventualmente, ayudar a aclarar los diferentes mecanismos etiopatogénicos del daño tisular observado en el LES.

SUMMARY

During a 20 month period, clinical and laboratory characteristics of 54 patients with Systemic

Lupus Erythematosus (SLE), were correlated with the presence of anti-Sm antibody. This antibody was positive in 19 cases (35%). This group had a less severe disease than the anti-Sm negative: 1) Proteinuria 2/19 vs 22/35 ($p < 0.005$); 2) Nephrotic Syndrome 2/19 vs 7/35 ($p < 0.005$); 3) Mesangial glomerulonephritis 1/7 vs 9/13 ($p < 0.005$); and 4) Pleuritis in 3/19 vs 14/35 ($p < 0.005$). These findings suggest that presence of anti-Sm in SLE is a marker of more benign disease.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Alberto Carreño, de la Sección de Nefrología del Departamento de Medicina Interna, por la realización de las biopsias renales, y a Nubia Stella Vargas, estudiante de Medicina del Hospital Militar, por su excelente ayuda mecanográfica.

REFERENCIAS

1. **Dubois EL.** Lupus erythematosus. A review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants. 2nd ed Los Angeles: *University of Southern California Press* 1914: 240.
2. **Fries JF, Holman HR.** Systemic Lupus Erythematosus. Philadelphia: *WB Saunders Co.* 1975.
3. *Prime on the Rheumatic Disease*, edited by ARA; 1984:49-59.
4. **Tan EM.** Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 1982; 33: 167-240.
5. **Rothfield NF.** Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and laboratory aspects. *Arthritis and allied conditions*. 9th ed. Edited by D J McArthy. Philadelphia: Lea and Febiger, 1979; 691-714.
6. **Hardin JA, Mimori T.** Autoantibodies to ribonucleoproteins. *Clin Rheum Dis* 1985; 11:485-503.
7. **Hargraves MM, Richmond H, Morton R.** Presentation of two bone marrow elements: the "tart" cell and the "LE" cell. *Mayo Clin Proc* 1948; 23:25-28.
8. **Holborow EJ, Weir DM, Johnson GD.** A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. *Br Med* 1957; 2:732-740.
9. **Friou GJ.** Clinical application of lupus serum-nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. *J Clin Invest* 1957; 36: 890.
10. **Holman HR, Deicher R.** The reaction of lupus erythematosus (LE) cell factor with deoxyribonucleoprotein of the cell nucleus. *J Clin Invest* 1959; 38: 2059-2072.
11. **Harmon CE, Deng JS, Peebles CL et al.** The importance of tissue substrate in the SSA/Ro antigen antibody system. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 166-173.
12. **Moore L, Weiss TD, Neucks SH et al.** Extractable nuclear antigens. *Review Reports on Rheumatol* 1984; 4: 9-18.
13. **Tan M, Kunkel H.** Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1966; 96:464-471.
14. **Lerner MR, Steitz J A.** Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1979; 76:5495-5499.
15. **Lerner EA, Lerner MR.** Whither the ANA? *Arch Dermatol* 1987; 123: 358-362.
16. **Takano M, Agris PF, Sharp GC.** Purification and biochemical characterization of nuclear ribonucleoproteins antigen using purified antibody from serum of a patient with mixed connective tissue disease. *J Clin Invest*

- 1980; **65**:1449-1457.
17. **Powers R, Akizuki M, Boehm-Truitt M et al.** Substantial purification of the Sm antigen and association of a high titer antibody to Sm with a clinical subset of lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1977; **20**: 131 (abstract).
 18. **Winn DM, Wolfe K, Lindberg DH et al.** Identification of a clinical subset of systemic lupus erythematosus by antibodies to the Sm antigen. *Am J Med* 1979; **22**:1334-1337.
 19. **Barada FA, Andrews BS, Davis JS.** Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with disease activity. *Arthritis Rheum* 1980; **23**: 652-658.
 20. **Beaufils M, Kowk F, Mignon F et al.** Clinical significance of anti Sm antibodies in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1983; **74**: 201-205.
 21. **Sharp GC, Irving WS, Tan EM et al.** Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; **52**:148-159.
 22. **Sharp GC, Irvin WS, May CM et al.** Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigen with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases *N Engl J Med* 1976; **295**:1149-1154.
 23. **Hamburger M, Hodes S, Barland P.** The incidence and clinical significance of antibodies to extractable nuclear antigens. *Am J Med Sci* 1972; **273**:21-28.
 24. **Parker MD.** Ribonucleoprotein antibodies: frequency and clinical significance in systemic lupus erythematosus, scleroderma and mixed connective tissue disease. *J Lab Clin Med* 1973; **82**:769-778.
 25. **Reichlin M, Mattioli M.** Correlation of precipitating reaction to a RNA protein antigen and a low prevalence of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1972; **286**: 908-911.
 26. **Dreus A, Amor B, Khan MF, et al.** Clinical significance of antibodies to soluble extractable nuclear antigens (anti ENA). *Ann Rheum Dis* 1978; **37**: 321-327.
 27. **Notman DD, Kurata N, Tan EM.** Profiles of antinuclear antibodies in systemic rheumatic diseases. *Ann Int Med* 1975; **83**: 464-469.
 28. **Homma M, Mimori T, Tareda Y, et al.** Autoantibodies to the Sm antigen: Immunological Approach to Clinical Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1987; **14**: 188-193.
 29. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271-1277.
 30. **Austin HA, Muenz LR, Joice KM.** Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; **75**: 382-390.
 31. **Aarden LA, de Groot ER Feltkamp TW.** Immunology of DNA III. Crithidia luciliae as a simple substrate for the determination of anti-dsDNA with the immunofluorescence technique. *Ann Ny Acad Sci* 1975; **254**: 505-509.
 32. **Tan EM, Fritzler MJ, Medougal JS et al.** Reference sera for antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 100-105.
 33. **Billings P, Hoch SO.** Isolation of intact Sm/RNP antigens from rabbit thymus. *J Immunol* 1983; **131**: 347-351.
 34. **Winfield JB, Brunner CM, Kdffler D.** Serologic studies in patients with Systemic Lupus Erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum* 1978; **21**: 289-294.
 35. **Reyes PA, Tan EM.** DNA-binding property of Sm nuclear antigen. *J Exp Med* 1977; **145**:749-754.
 36. **Izui S, Lambert PH, Miescher PA.** In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA. A possible basis for a local formation of DNA-antiDNA complexes in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1976; **144**:428-443.
 37. **Natali PG, Tan EM.** Experimental renal disease induced by DNA-antiDNA immune complexes. *J Clin Invest* 1972; **51**: 345-354.
 38. **Morris AD, Littleton C, Corman LC et al.** Extractable nuclear antigen effect on the DNA-antiDNA reaction and NZB/NZW mouse nephritis. *J Clin Invest* 1975; **55**: 903-907.