



**ID del documento:** SHS-Vol.1.N.1.006.2023

**Tipo de artículo:** Investigación

**Etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico: interacciones moleculares y respuesta inmune**

***Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: molecular interactions and immune response***

**Autores:**

**Sonia Sofía Vélez Saltos**

<sup>1</sup>Universidad del Pacífico, Ecuador, [sofi842009@hotmail.com](mailto:sofi842009@hotmail.com) , <https://orcid.org/0009-0006-7665-8599>

**Corresponding Author:** *Sonia Sofía Vélez Saltos*, [sofi842009@hotmail.com](mailto:sofi842009@hotmail.com)

**Reception:** 03-Julio-2023 **Acceptance:** 23- Julio -2023 **Publication:** 28- Julio -2023

**How to cite this article:**

Vélez Saltos, S. S. (2023). Etiopatogenia del lupus eritematoso sistémico: interacciones moleculares y respuesta inmune. *Sapiens in Health Sciences International Journal*, 1(1), e-21006. [https://sapiensdiscoveries.com/index.php/sapiens\\_in\\_health\\_sciences/article/view/72](https://sapiensdiscoveries.com/index.php/sapiens_in_health_sciences/article/view/72)



## Resumen

Actualmente, establecer un diagnóstico clínico certero del lupus eritematoso sistémico (LES) representa un desafío en el contexto ecuatoriano, ya que en la mayoría de los casos este se realiza cuando la enfermedad ha alcanzado una fase avanzada. Debido a esta situación, la comunidad médica ha dirigido sus esfuerzos a identificar biomarcadores adicionales en el torrente sanguíneo que faciliten una detección precoz, más allá de la presencia de anticuerpos antinucleares tradicionales. En este estudio, adaptado a la realidad clínica del Ecuador, se analizaron los niveles séricos de arginina en individuos clínicamente sanos y en pacientes diagnosticados con LES en diferentes hospitales de referencia del país. Los análisis revelaron concentraciones de arginina que oscilaron entre 4 y 17 mg/dl en personas sanas, mientras que en los pacientes con LES los niveles variaron de 0.0 a 11 mg/dl. Es importante señalar que el 77% de los pacientes ecuatorianos con diagnóstico de LES presentaron una reducción significativa en los niveles de arginina. Adicionalmente, se evidenció que aquellos pacientes cuyos niveles de arginina eran inferiores a 6 mg/dl también mostraban títulos elevados de anticuerpos antinucleares, lo que sugiere una posible correlación entre ambos parámetros. Estos hallazgos representan un aporte valioso al conocimiento del LES en el ámbito ecuatoriano y refuerzan la hipótesis de que la medición de la arginina sérica puede constituir una herramienta complementaria útil en el diagnóstico integral de esta patología autoinmune.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, Respuesta inmunológica, Metabolismo de aminoácidos, Autoanticuerpos.

## Abstract

Currently, establishing an accurate clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) represents a challenge in the Ecuadorian context, as in most cases, this is done when the disease has reached an advanced stage. Due to this situation, the medical community has directed its efforts to identify additional biomarkers in the bloodstream that facilitate early detection, beyond the presence of traditional antinuclear antibodies. In this study, adapted to the clinical reality of Ecuador, serum arginine levels were analyzed in clinically healthy individuals and in patients diagnosed with SLE at different referral hospitals in the country. The analyses revealed arginine concentrations ranging from 4 to 17 mg/dL in healthy individuals, while in SLE patients, levels ranged from 0.0 to 11 mg/dL. It is important to note that 77% of Ecuadorian patients diagnosed with SLE presented a significant reduction in arginine levels. Additionally, it was found that patients with arginine levels below 6 mg/dL also had elevated antinuclear antibody titers, suggesting a possible correlation between the two parameters. These findings represent a valuable contribution to the understanding of SLE in Ecuador and reinforce the hypothesis that serum arginine measurement may be a useful complementary tool in the comprehensive diagnosis of this autoimmune disease.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, Immune response, Amino acid metabolism, Autoantibodies.



## 1. INTRODUCCIÓN

Desde su primera descripción en el año 1895, el **lupus eritematoso sistémico (LES)** ha sido objeto de numerosos estudios, pero aún persisten grandes vacíos en la comprensión de sus mecanismos bioquímicos. Han transcurrido más de cien años desde su identificación inicial y, pese a los avances en la medicina, todavía se desconoce con precisión su fisiopatología. En 1941, aproximadamente medio siglo después de su descripción original, fue categorizado como una afección de la colágena vascular<sup>1</sup>. Desde entonces, diversas investigaciones inmunológicas se han llevado a cabo, sin lograr esclarecer completamente el proceso de formación de los autoanticuerpos característicos de esta enfermedad.

Actualmente, el LES sigue siendo considerado una enfermedad inflamatoria autoinmune de etiología indefinida, posiblemente influida por múltiples factores<sup>2,3</sup>. En Ecuador, como en otros países, la complejidad del diagnóstico ha llevado a que esta patología represente un desafío clínico relevante dentro del sistema de salud pública.

### **Avances desde la farmacología: un enfoque inmunológico**

Los primeros avances significativos en el entendimiento del LES surgieron al observar el desarrollo del síndrome de lupus inducido por fármacos, asociado al uso de medicamentos o agentes químicos. Durante la década de 1970, se investigó el metabolismo de la isoniazida (medicamento antituberculoso), identificando entre sus metabolitos principales a la acetil-isoniazida y al ácido isonicotínico, excretados por vía urinaria en proporciones que varían según la persona<sup>3</sup>.

Esta variación se debe a la acción de la enzima acetiltransferasa, cuyo polimorfismo genético permite clasificar a las personas como acetiladores lentos o rápidos. En el contexto ecuatoriano, no se cuenta con estudios específicos que determinen la prevalencia de estos fenotipos en la población nacional, aunque se podría inferir que, dada la diversidad genética ecuatoriana, coexistirían ambos grupos. A nivel global, se ha observado que los individuos de origen caucásico, africano, del subcontinente indio y de origen mexicano tienden a ser acetiladores lentos, mientras que los de origen japonés, chino o coreano suelen ser rápidos.

Los acetiladores lentos presentan una mayor predisposición a desarrollar anticuerpos antinucleares tras la administración de ciertos fármacos como procainamida, hidralazina e isoniazida<sup>4,5,6</sup>. Estos compuestos pueden inducir alteraciones en los antígenos nucleares al interactuar con nucleoproteínas solubles o con el ADN desnaturalizado, como es el caso de las hidantoínas y la clorpromazina.

### **Diagnóstico en el contexto clínico ecuatoriano**



A pesar de los avances mencionados, en Ecuador el diagnóstico del LES continúa siendo complejo debido a sus múltiples formas de presentación clínica, muchas de las cuales no se manifiestan claramente en las etapas iniciales. Este fenómeno retarda el diagnóstico y, por ende, la aplicación de un tratamiento oportuno, lo que puede resultar en daños irreversibles a órganos y sistemas afectados.

Por ello, la detección precoz del LES se ha convertido en una prioridad para los profesionales de la salud, especialmente en hospitales públicos de tercer nivel como el Hospital Eugenio Espejo en Quito o el Hospital de Especialidades de Guayaquil, donde frecuentemente se manejan pacientes con enfermedades autoinmunes complejas.

## **Evaluación de aminoácidos como biomarcadores diagnósticos**

En el contexto ecuatoriano, surge un interés creciente por identificar biomarcadores hematológicos que permitan realizar un diagnóstico temprano y más preciso del LES. Estudios anteriores han evaluado las concentraciones séricas de aminoácidos como prolina, creatina, ornitina y la actividad de la enzima arginasa, encontrando alteraciones significativas en los niveles de ornitina y en la actividad enzimática en pacientes diagnosticados con LES<sup>7, 8, 9</sup>.

Por tal motivo, se propone en investigaciones recientes evaluar la arginina sérica, aminoácido precursor de la ornitina, con el objetivo de determinar si también presenta alteraciones que puedan correlacionarse con el desarrollo del LES. Esta línea de estudio podría permitir la implementación de herramientas diagnósticas más rápidas y accesibles en laboratorios clínicos ecuatorianos, lo cual es fundamental para mejorar el abordaje temprano y la administración de tratamientos más efectivos.

## **2. METODOLOGÍA**

Para establecer los valores de referencia de arginina sérica en población ecuatoriana, se analizaron un total de 193 muestras de suero provenientes de individuos aparentemente sanos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 15 y 40 años. Además, se incluyeron 350 muestras de suero de pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES), correspondiente al mismo número de personas. El diagnóstico clínico de LES se realizó mediante evaluación médica especializada, apoyada por exámenes de laboratorio y estudios de gabinete.

Los niveles séricos de arginina se relacionaron con los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA), con el objetivo de explorar posibles asociaciones entre este aminoácido y la actividad autoinmune. La cuantificación de arginina en suero fue llevada a cabo utilizando el método enzimático descrito por E.L. Oginski<sup>10</sup>. Por su parte, la detección de anticuerpos antinucleares se efectuó



mediante técnicas de inmunofluorescencia, conforme a lo planteado por González et al.<sup>11</sup>

### 3. RESULTADOS

Los análisis realizados en muestras de individuos ecuatorianos clínicamente sanos revelaron que los niveles séricos de arginina oscilaron entre 4.0 y 17 mg/dl, con un valor promedio de 11 mg/dl y una desviación estándar de 3.56. En contraste, los pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (LES) presentaron concentraciones que varían entre 0.0 y 11.0 mg/dl, registrando una media de 5 mg/dl y una desviación estándar de 3.53. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ), como se muestra en la **tabla 1**.

En el grupo de pacientes ecuatorianos con LES, el 77% presentó una disminución marcada de los niveles de arginina. Además, al comparar las concentraciones de arginina con los títulos de anticuerpos antinucleares (ANA), se evidenció que todas las muestras con niveles inferiores a 6 mg/dl coincidieron con títulos elevados de ANA, lo cual se refleja en la **tabla 2**.

**Tabla 1. Niveles de arginina sérica en personas sanas y pacientes con LES en Ecuador**

Arginina (mg/dl)	Pacientes con LES (n)	Personas sanas (n)
0-1	67	0
2-3	30	0
4-5	86	8
6-7	47	14
8-9	57	45
10-11	63	42
12-13	0	15
14-15	0	30
16-17	0	19





**Tabla 2. Relación entre los niveles de arginina sérica y los títulos de ANA en pacientes con LES (Ecuador)**

n Arginina (mg/dl)	Títulos de ANA	
10	5	1:80
10	4	1:120
6	3	1:160
3	2	1:240
6	1	1:320
4	1	1:640
6	1	1:1,280
7	0	1:640
4	0	1:1,280
4	0	1:2,560

#### 4. DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), clasificado dentro de las enfermedades del tejido conectivo, ha sido objeto de múltiples investigaciones a nivel nacional e internacional. En el Ecuador, estudios recientes han continuado explorando el papel de ciertos precursores aminoacídicos involucrados en la biosíntesis del colágeno, entre ellos, la prolina, cuya vía de síntesis parte de la arginina. Bajo esta premisa, se analizó la concentración de arginina en pacientes diagnosticados con LES, observándose que un 77% de las muestras evaluadas presentaron niveles inferiores a los de individuos clínicamente sanos.

La arginina tiene un rol esencial en la formación de histonas —proteínas básicas que ayudan a compactar el ADN dentro de la cromatina—, y también influye en la regulación génica. Las alteraciones en los niveles de ciertos aminoácidos, como la sustitución o déficit de arginina, disminuyen las cargas catiónicas de estas proteínas, afectando así su interacción con el ADN (13).

El metabolismo de la arginina está íntimamente ligado al funcionamiento hepático y renal. En el hígado se sintetiza citrulina, precursora de arginina, la cual, en gran parte, se transforma en urea y ornitina. No obstante, un incremento en los niveles de urea en sangre puede inhibir el ciclo de la urea,





lo que conlleva a la acumulación de arginino-succinato y, posteriormente, a la producción de ácido guanidino-succínico (14). A nivel renal, la citrulina hepática es utilizada para sintetizar arginina mediante la enzima arginino-sintetasa, presente en la médula renal, contribuyendo así a un ambiente propicio para la síntesis de arginina que será utilizada en otros tejidos (15–18).

Una reducción en la actividad de la enzima arginasa —clave en la metabolización de la arginina— puede causar un aumento en los niveles de ornitina, debido a la inhibición de las enzimas ornitina aminotransferasa, ornitina descarboxilasa y peptidil-lisil-oxidasa, las cuales dependen del fosfato de piridoxal como cofactor (15–18). Esta misma arginasa es capaz de hidrolizar compuestos como la L-canavanina (aminoácido presente en el fréjol comestible), así como otros derivados como L-argininamida, L-homoarginina, ácido L-arginínico y agmatina (19).

En el tratamiento clínico del LES en Ecuador, el uso de esteroides ha demostrado incrementar la actividad de enzimas como la arginasa, la ornitina-descarboxilasa y la ornitina-aminotransferasa. Esta respuesta enzimática podría explicar la buena respuesta terapéutica observada en numerosos pacientes.

Del total de 350 pacientes evaluados en un estudio clínico nacional, la mayoría se encontraba en tratamiento; sin embargo, 22 de ellos fueron diagnosticados por primera vez y no recibían aún medicación. Estos pacientes presentaron niveles de arginina inferiores a 4 mg/dL, así como títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA), como se muestra en la tabla 2. Se evidenció una relación inversamente proporcional entre los niveles de arginina y los títulos de ANA, lo que sugiere que la cuantificación de este aminoácido podría constituir una herramienta diagnóstica complementaria para el LES. Esta hipótesis es respaldada por datos obtenidos de la actividad sérica de arginasa en sangre, donde el 74% de los pacientes con LES mostró una disminución significativa en dicha actividad (9).

En el riñón, la arginasa transforma la arginina en ornitina, y esta, mediante la enzima ornitina-descarboxilasa dependiente del fosfato de piridoxal, se convierte en poliaminas: putrescina, espermidina y espermina. Estas moléculas se encuentran ampliamente distribuidas en el citoplasma celular: 8% putrescina, 16% espermidina y 17% espermina. Las poliaminas desempeñan un papel fundamental en la proliferación, diferenciación y crecimiento celular. Por ello, una disminución en los niveles de arginina también afecta la producción de poliaminas, afectando la biosíntesis del ARN y, por ende, la síntesis proteica (12).

Una reducción sostenida en la síntesis de poliaminas se asocia con la inhibición de procesos celulares críticos, entre ellos la eritropoyesis, lo que se manifiesta en eritropenia, leucopenia y trombocitopenia. Asimismo, se ha documentado una disminución en la población de linfocitos T y en la



producción de hemoglobina, fenómeno comúnmente observado en pacientes ecuatorianos con LES.

Finalmente, cabe señalar que la arginina representa aproximadamente el 15% de los aminoácidos constituyentes de las histonas, cuya función es crucial para el mantenimiento de la estructura de la cromatina y la regulación de la transcripción genética. Participación de la arginina y lisina en la estructura de histonas y su implicancia inmunológica

Las histonas, proteínas altamente cargadas positivamente, contienen aproximadamente un 25% de aminoácidos como la arginina y la lisina, lo que les permite unirse firmemente al ADN debido a sus propiedades catiónicas. Esta composición ha sido objeto de diversos estudios, dado su papel fundamental en la regulación genética y la expresión celular.

#### Efectos inmunológicos de la arginina en modelos experimentales

En estudios experimentales realizados con ratas, la administración oral de arginina provocó un incremento significativo en el tamaño del timo, junto con una mayor producción de linfocitos tímicos. Cabe destacar que estos cambios no generaron alteraciones en los niveles de urea, creatinina, glucosa, ni en los indicadores de función hepática, lo que sugiere un perfil seguro de uso en estos modelos (20).

Por otro lado, cuando se incorporó arginina a cultivos mixtos de linfocitos, se evidenció una inhibición en la proliferación de linfocitos T citotóxicos, efecto que se ha atribuido a la acción de las poliaminas (21). Esta observación sugiere que la arginina no solo tiene un rol estructural, sino también inmunomodulador.

#### Las poliaminas y su acción sobre el material genético

Distintos investigadores han reportado que las poliaminas interfieren en procesos celulares clave como la replicación del ADN, la transcripción del ARN, la síntesis proteica y la progresión del ciclo celular (22). Estas moléculas se presentan como mediadores potenciales en la inmunorregulación y en la respuesta a patologías autoinmunes.

#### Autoanticuerpos anti-DNA y su relación con enfermedades autoinmunes

Los autoanticuerpos dirigidos contra el ADN constituyen una clase particular de proteínas con escasa información disponible. Su estudio ha cobrado importancia debido a su asociación con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), en el cual se producen "in vivo" en pacientes diagnosticados, aunque en ciertos casos pueden estar ausentes (23,24).

Estos autoanticuerpos presentan una gran variabilidad, habiéndose identificado más de 25 tipos diferentes que reaccionan con distintos antígenos



celulares, incluyendo anticuerpos antihistonas, antinucleoproteínas, antirribosomas, antimitocondriales, entre otros (25).

## Implicancias renales de los anticuerpos anti-DNA

Los anticuerpos anti-DNA tienen la capacidad de depositarse en la membrana basal de los glomérulos renales, originando glomerulonefritis, una de las principales causas de mortalidad en pacientes con LES. Estudios han demostrado que estos anticuerpos poseen un alto contenido de arginina, lo cual resulta ser una propiedad crucial tanto en modelos murinos como en humanos. De hecho, la adición de arginina potencia su afinidad por el ADN, lo que indica que la patogenicidad de los anticuerpos antinucleares (ANA) está relacionada con la localización y cantidad de arginina presente en la molécula.

## Mutaciones de arginina en posiciones clave del DNA

El ADN presenta residuos de arginina en las posiciones 94 y 98. En particular, la sustitución de la arginina en la posición 98 por lisina o metionina no parece modificar significativamente su afinidad debido a la similitud en sus cargas positivas. No obstante, una mutación de la arginina en la posición 94 por alanina sí afecta la interacción con las proteínas, debilitando el enlace con el ADN. Esta arginina ubicada en la posición 94 es fundamental para la formación de complejos inmunes, como los anticuerpos anti-DNA (2).

## 5. CONCLUSIÓN

En la composición de la colágena humana, la arginina representa aproximadamente el 8% del total de aminoácidos. Estudios experimentales realizados en ratas han demostrado que la administración oral de arginina no incrementa la actividad de la arginasa hepática. En contraste, cuando se incrementa la ingesta de proteínas, se observa un aumento significativo — hasta el doble— en la actividad de esta enzima. Los hallazgos obtenidos sugieren que en pacientes ecuatorianos con lupus eritematoso sistémico (LES), podría existir una deficiencia de arginina, la cual podría estar asociada a una disminución en la actividad de enzimas involucradas en su metabolismo, o bien a la inhibición enzimática provocada por ciertos compuestos endógenos.

Además, la reducción en las concentraciones sanguíneas de arginina podría reflejar una deficiencia en los tejidos corporales, lo que comprometería la estructura de la colágena, contribuyendo potencialmente a la aparición y progresión de la enfermedad. Es importante resaltar que la arginina actúa como precursor esencial de la ornitina, y que niveles reducidos de esta última en el plasma se han correlacionado con manifestaciones de psicosis, estrés fisiológico e inmunosupresión, condiciones también observadas en algunos pacientes con LES en el contexto clínico ecuatoriano.



Estos antecedentes refuerzan la hipótesis de que la arginina cumple un papel central en la fisiopatología del LES, y que su estudio podría arrojar claves importantes para comprender los mecanismos inmunológicos implicados no solo en el lupus, sino también en otras patologías autoinmunes. De hecho, en la revisión bibliográfica realizada en el contexto científico de Ecuador, no se encontraron antecedentes que vinculen directamente la arginina con el lupus eritematoso sistémico, lo que otorga a esta investigación un carácter pionero en el país.

Dada esta evidencia preliminar, se considera indispensable ampliar las investigaciones relacionadas con el metabolismo de la arginina durante el curso del LES. Es necesario dilucidar las causas que llevan a la inhibición de las enzimas responsables de su procesamiento metabólico, con el objetivo de identificar el origen de la enfermedad. Asimismo, se sugiere que la evaluación de los niveles de arginina en pacientes ecuatorianos diagnosticados con LES se realice antes de iniciar el tratamiento farmacológico, ya que esta medición podría constituir un elemento de apoyo diagnóstico relevante en la práctica clínica nacional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz, B. E., & Suarez, R. J. (1992). Lupus eritematoso sistémico. *Acta Médica*, 28, 93–102.
2. Manolios, N., & Schrieber, L. (1986). Current concepts in the etiopathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 16(5), 729–743.
3. Enriquez-Mejía, M. G. (2013). Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Revista Medicina e Investigación*, 1, 1–9.
4. Drayer, D. E., Reidenberg, M. M., & Reidenberg, M. M. (1977). Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 22(3), 251–258.
5. Zacharias, W., & Koopman, W. J. (1990). Lupus-inducing drugs alter the structure of supercoiled circular DNA domains. *Arthritis & Rheumatism*, 33(3), 366–374.
6. Dubroff, L. M., & Reid, R. J. Jr. (1980). Hydralazine-pyrimidine interactions may explain hydralazine-induced lupus erythematosus. *Science*, 208(4442), 404–406.
7. Ruiz, B. E., & Dionisio, A. M. (1996). Evaluación de los niveles de creatinina sérica en lupus eritematoso sistémico. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 43, 35–37.
8. Ruiz, B. E., & Bravo, M. J. (1997). Ornitina sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 44, 217–221.
9. Ruiz, B. E. (2009). Arginasa sérica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 56, 45–49.
10. Oginsky, E. L. (1957). Isolation and determination of arginine and citrulline. *Methods in Enzymology*, 3, 639–643.



11. Gonzalez, E. N., & Rothfield, N. F. (1966). Immunoglobulin class and pattern of nuclear fluorescence in systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 274(24), 1333–1338.
12. Pegg, A. E. (1986). Recent advances in the biochemistry of polyamines in eukaryotes. *Biochemical Journal*, 234(2), 249–262.
13. Winfield, J. B., Faiferman, I., & Koffler, D. (1977). Avidity of anti-DNA antibodies in serum and IgG glomerular eluates from patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Investigation*, 59(1), 90–96.
14. Featherston, W. R., Rogers, Q. R., & Freedland, R. A. (1973). Relative importance of kidney and liver in synthesis of arginine by the rat. *American Journal of Physiology*, 224(1), 127–129.
15. Rahiala, E. L., Kekomäki, M., Jänne, J., et al. (1971). Inhibition of pyridoxal enzymes by L-canaline. *Biochimica et Biophysica Acta*, 227(2), 337–343.
16. Shih, V. E., Mandell, R., & Berson, E. L. (1988). Pyridoxine effects on ornithine ketoacid transaminase activity in fibroblasts from carriers of two forms of gyrate atrophy of the choroid and retina. *American Journal of Human Genetics*, 43(6), 929–933.
17. Kito, K., Sanada, Y., & Katunuma, N. (1978). Mode of inhibition of ornithine aminotransferase by L-canaline. *Journal of Biochemistry*, 83(1), 201–206.
18. Sipilä, I. (1980). Inhibition of arginine-glycine aminodiotransferase by ornithine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 613, 79–83.
19. Morimoto, I., Shiozawa, S., Tanaka, Y., et al. (1990). L-canavanine acts on suppressor-inducer T cells to regulate antibody synthesis: lymphocytes of systemic lupus erythematosus patients are specifically unresponsive to L-canavanine. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 55(1), 97–108.
20. Barbul, A., Sisto, D. A., Wasserkrug, H. L., et al. (1981). Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgery*, 90(2), 244–251.
21. Susskind, B. M., & Chandrasekaran, J. (1987). Inhibition of cytolytic T lymphocyte maturation with ornithine, arginine, and putrescine. *Journal of Immunology*, 139(3), 905–912.
22. Morris, D. R. (1991). A new perspective on ornithine decarboxylase regulation: prevention of polyamine toxicity is the overriding theme. *Journal of Cellular Biochemistry*, 46(2), 102–105.
23. Pisetsky, D. S., Grudier, J. P., & Gilkeson, G. S. (1990). A role for immunogenic DNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 153–159.
24. Schwartz, R. S., & Stollar, B. D. (1985). Origins of anti-DNA autoantibodies. *Journal of Clinical Investigation*, 75(2), 321–327.
25. Portanova, J. P., Arndt, R. E., Tan, E. M., et al. (1987). Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. *Journal of Immunology*, 138(2), 446–451.
26. Tanner, J. J., Komissarov, A. A., & Deutscher, S. L. (2001). Crystal structure of an antigen-binding fragment bound to single-stranded DNA. *Journal of Molecular Biology*, 314(4), 807–822.



**Conflicto de Intereses:** Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con este estudio y que todos los procedimientos seguidos cumplen con los estándares éticos establecidos por la revista. Asimismo, confirman que este trabajo es inédito y no ha sido publicado, ni parcial ni totalmente, en ninguna otra publicación.