

ENFOQUES INMUNOGENETICOS Y FREEMARTINISMO

Dr. Indalecio Rodolfo Quinteros (1)

Extraído de la Comunicación Personal expuesta por el autor en la
IV REUNION TECNICA DE MEDICOS VETERINARIOS

Sobre: "Disminución de los Procreos por Mortalidad Embrionaria,
Fetal y Perinatal en Bovinos y Ovinos"

Realizada los días 11 - 12 de junio de 1971, organizada por INTA,
Estación Experimental Agropecuaria. Concepción del Uruguay,
República Argentina.

Las investigaciones realizadas sobre grupos sanguíneos y serogenéticos, constituyen aspectos de relevante importancia en la GENETICA MODERNA.

La INMUNOGENETICA ANIMAL ofrece resultados categóricos como Ciencia Aplicada, de mayor impacto donde la Ganadería constituye uno de los factores económicos de primera magnitud, razón por la cuál, muchos países han reglamentado que los REGISTROS DE GRUPOS SANGUINEOS de algunas especies domésticas, sean prácticamente obligatorias y controladas oficialmente.

En el terreno científico-especulativo, ciertos Centros de avanzada desarrollan investigaciones de Inmunogenética Animal vinculadas a aspectos médicos de estricta actualidad, por ejemplo, cultivos de células y grupos sanguíneos, citogenética, in-

munogenética y trasplante de tejidos u órganos (con la existencia actual de la Organización Internacional de Biología de la Transplatación e Inmunogenética, con sede en EE. UU.). Por otra parte, se realizan indagaciones en el sentido de verificar alguna posible vinculación entre *factores letales, sub-letales, nodeseables* y grupos sanguíneos.

Actualmente, también se llevan a cabo estudios muy calificados de las diferentes poblaciones humanas y sus características raciales, mediante los grupos sanguíneos y serogenéticos de esta especie (Palatnik, 1966, 1967, 1968), abarcando concomitantemente investigaciones antropológicas.

Son de destacar con todo énfasis las investigaciones realizadas por ALEXANDER WIENER, descubridor del factor Rh en el humano, y creador de una nomenclatura adecuada para este sistema.

(1) Profesor Titular Full - time. Cátedra Genética y Biometría. Director del Laboratorio de Inmunogenética Animal Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. La Plata, República Argentina.

Resulta de interés manifestar que existen laboratorios especializados en INMUNOGENETICA ANIMAL en los Estados Unidos de Norte América, Canadá, Alemania, Suecia, Bélgica, Inglaterra, Francia, Noruega, Italia, India, Australia, Haway, Sud-Africa, Japón, Rusia y muchos otros países.

En la actualidad se está estructurando el Primer Laboratorio de Inmunogenética Animal en España Universidad de Barcelona, bajo las directivas del Profesor e Investigador Dr. WILLIAM STONE, de la Universidad de Wisconsin. En la República Argentina, estas Investigaciones se desarrollan en la Facul-

tad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata, posibilitadas por Subsidios otorgados por la COMISION ADMINISTRADORA DEL FONDO DE PROMOCION DE LA TECNOLOGIA AGROPECUARIA (C. A. F. P. T. A. I. N. T. A.), CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS, COMISION DE INVESTIGACION CIENTIFICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA, COMISION DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES Y DIRECCION NACIONAL DE HIPODROMOS.

* * *

Los estudios sistemáticos sobre Grupos Sanguíneos en especies animales, fueron iniciados en el año 1930 por M. R. IRWIN en los Laboratorios de Inmunogenética de la Universidad de Wisconsin.

Sus investigaciones revelaron que en los eritrocitos de esas especies existía gran cantidad de sustancias antigénicas diferentes, las cuales, posteriormente fueron denominadas FACTORES SANGUINEOS.

En 1937, L. C. FERGUSON y poco después Clyde STORMONT, iniciaron sus indagaciones sobre Inmunogenética en Bovinos, de tal manera que en 1941 - 1942, estos Investigadores enuncian y demuestran "42 factores antigénicos" para la especie citada.

Los objetivos primordiales del estudio de los grupos sanguíneos en los animales domésticos, conciernen principalmente a sus aplicaciones genéticas en correspondencia a Producción Animal, Identificación, Registros de Pedigrées, Diagnóstico Diferencial de

Mellizos, Freemartinismo, etc., a diversos aspectos de la Patología y a la Inmunogenética como Ciencia.

Para una visión panorámica y fácil interpretación de algunos enfoques de la Inmunogenética, es necesario recordar que los Sistemas Sanguíneos se heredan de acuerdo a las leyes de la Herencia enunciadas por MENDEL.

Las sustancias antigénicas que pertenecen a eritrocitos de bovinos, reciben la denominación de "antígenos celulares" o "factores sanguíneos".

El término "antígeno" fue utilizado teniendo en cuenta su "capacidad antigénica", siendo este "efecto antigénico" lo que permitió detectar los diversos "factores". STORMONT y BRAEND emplean el término "factor sanguíneo" o simplemente "factor".

En síntesis, algunas de las propiedades más importantes de los factores celulares sanguíneos, son las siguientes:

- a.— Los factores celulares poseen carácter antigénico, lo que permite obtener anticuerpos o “reactivos”, luego de adecuados procesos inmunitarios.
- b.— La presencia del “carácter” domina siempre su ausencia, en la transmisión hereditaria.
- c.— La frecuencia de distribución de los factores sanguíneos, varía de acuerdo a las poblaciones analizadas.

d.— Los hematíes sobre los cuales se localizan los antígenos celulares o factores, son fácilmente detectables.

Al primer factor detectado se le llamó A, al siguiente B, etc.

Agotadas las letras del alfabeto, se comenzó nuevamente con la letra A,B,C,..... etc, pero distinguiéndolas de las anteriores mediante el agregado del sufijo “primo”, por ejemplo A', B', C', etc. (CUADRO 1)

CUADRO 1
 SISTEMAS SANGUINEOS EN EL BOVINO

Sistema de grupo sanguíneo	Antígenos celulares	Número de aleles
- - A	A ₁ , A ₂ , D ₁ , D ₂ , H, Z'	11
- B	B, G ₁ , G ₂ , G ₃ , I ₁ , I ₂ , I ₃ , K ₁ , K ₂ , O ₁ , O ₂ , O ₃ , O _x , P ₁ , P ₂ , Q, T ₁ , T ₂ , Y ₁ , Y ₂ , A', A', B', D', D', E', E', E', E', F', G', G', I', I', J', J', J', K', O', O', P', P', Q', Y', B', G''	600
	<i>45 factores</i>	
- C	C ₁ , C ₂ , C ₃ , E ₁ , E ₂ , R ₁ , R ₂ , W, X ₁ , X ₂ , X ₃ , C', L'	60
	<i>13 factores</i>	
- F-V	F ₁ , F ₂ , V ₁ , V ₂	5
- J	JCs, JOs, Js, Oc	5
- L	L	2
- M	M ₁ , M ₂ , M'	3
- N	N	2
- S	S ₁ , U, H', U', U', H'', S'', U''	20
- Z	Z ₁ , Z ₂	3
- N'	N', R ₁	2
- R'-S'	R', R', S'	3
- T'	T', T'	3

Estos factores son descriptos en una especie de orden particular. Algunos factores sanguíneos están más estrechamente relacionados serológicamente que otros, lo que se indica mediante el simbolismo del “sub-tipo”, así por ejemplo, el factor O₂ es un sub-tipo de O₁.

Normalmente, los complejos antigénicos son heredados en bloque, vale decir, en combinaciones definidas de factores sanguíneos, serológicamente diferenciables, los cuales conforman distintos grupos sanguíneos integrados en los Sistemas A, B, C, etc.

El "grupo sanguíneo" o "fenogruppo", que específicamente es la expresión de un carácter heredado, puede estar constituido por uno o más "factores sanguíneos", o como ocurre en muchos casos, caracterizados por la "ausencia de una reacción particular o reacciones", es decir: grupos "negativos" o "cero"

De acuerdo a STORMONT (1962), se define como "Sistema de Grupo Sanguíneo" a la totalidad de Grupos Sanguíneos controlados por los aleles de un solo gene.

Las distintas combinaciones de factores, *correspondientes a los aleles individuales*, se refieren a "fenogrupos".

La cantidad de fenogrupos identificados en cualquiera de los "sistemas" que integran la fórmula genética sanguínea, *especifica el número de aleles conocidos* implicados en el control genético ejercido por ese sistema.

En bovinos, que tomamos como tipo, se pueden considerar como exactamente identificados "11 Sistemas", que son los siguientes: A, B, C, F-V, Z, S, L, J, M, N, y R'S'. BOUQUET (1969), informa acerca de 2 nuevos Sistemas, N' y T'.

FREEMARTINISMO.— La mayoría de las terneras mellizas con machos, son estériles (Rendel, 1957).

STONE et al. (1952), demostró que con uno de los métodos de tipificación sanguínea puede determinarse, en pares de mellizos macho y hembras, cuál de las hembras será fértil y cuál será estéril.

En los pares de diferente sexo con distintos tipos sanguíneos (sin considerar el sistema J), las terneras serán sexualmente normales, mientras

que aquellas con MOSAICISMO, serán FREEMARTINS.

Estados Unidos, Canadá, Suecia, Noruega, Alemania, Francia, Italia, Inglaterra y otros países que representan estados de avanzada en lo concerniente a Inmunogenética Animal, han profundizado los estudios de grupos sanguíneos en mellizos. La técnica de investigación para estos casos se denomina TEST HEMOLITICO DIFERENCIAL.

La importancia del tema obliga a recordar conceptos fundamentales para facilitar la interpretación del citado "test" en la diferenciación de mellizos, y poner de manifiesto la relevancia de este estudio, cuando se realiza un ajustado y correcto control genético en las líneas de pedigree.

El término "mellizo", originalmente se refirió al nacimiento de dos niños (hermanos) en aproximadamente el mismo tiempo.

Por extensión, el mismo término ha sido utilizado con referencia al nacimiento de dos individuos en otras especies, las cuales, al igual que en el hombre, ordinariamente son **MONOVULATORIAS**.

Generalizando, de acuerdo a STORMONT (1958) se reconocen dos grandes categorías de mellizos: *monocigóticos o mellizos MZ* (derivados de un único huevo fecundado) y *dicigóticos o mellizos DZ* (los cuales derivan de un huevo cada uno, fecundados por separado).

Los embriólogos consideran que el proceso de formación de los *mellizos verdaderos* (twining), está reservado solamente para los mellizos MZ (monocigóticos) que significa "par" o "duplicado", vale decir, la división de un "cigote", o un "órgano", o un "apéndice" en "dos individuos", u "órganos" o "apéndices" equivalentes, y en general, completamente separados

En esencia, la división mitótica de las células, la duplicación de los cro-

mosomas y de los genes o materiales génicos, y de todo lo que resultara homólogo o semejante, son procesos que hacen evidentemente consanguíneos a los mellizos verdaderos (Stormont, Twing and twining, 1958).

Los mellizos verdaderos (idénticos) o MZ, son individuos genéticamente equivalentes, de observación en el hombre y bovino.

Si el proceso de formación del mellizo es incompleto, en el caso de organismos totales, la resultante es la aparición de "dobles monstruos" o "cosmobias" o "diplofagos".

Una denominación popular derivada de circos famosos para tales *dobles monstruos*, de ocurrencia en el hombre, es el de "*mellizos Siameses*", que con la misma particularidad, tienen cierta frecuencia también en vacunos.

La presunción de que los "*dobles monstruos*" son simplemente mitades bilaterales regeneradas a una totalidad, e incompletamente separadas, provenientes de un único embrión original, está basada en las observaciones siguientes:

- a.— Los individuos incompletamente separados, siempre son del mismo sexo.
- b.— Muy frecuentemente muestran *ubicación* visceral invertida, vale decir, que los órganos viscerales están dispuestos hacia la derecha en uno de ellos, hacia la izquierda en el otro.
- c.— Usualmente son "*cosmobia*". Esto significa que los individuos están unidos en posiciones simétricas (cadera a cadera, cabeza a cabeza, etc), "*con las partes homólogas de los dos sistemas siempre unidas*".

En el caso de la formación de más de dos individuos, provenientes de un embrión o cigote único, a los animales producidos se les llama MZ triples, cuádruples, etc.

Para nuestro caso, el problema realmente importante a resolver, es po-

der determinar si los mellizos han surgido de dos cigotes o de un cigote único.

Con respecto al sexo, los pares de mellizos DZ (dicigóticos) pueden ser ambos de sexo macho (MM), ambos hembras (HH), o bien, uno macho y otro hembra (MH), con la certidumbre de que este último par, es siempre dicigótico.

Si las proporciones Mendelianas se cumplen, la relación de machos a hembras al nacer es de aproximadamente 1 : 1, vale decir, que la ocurrencia de mellizos dicigóticos (DZ) debe esperarse en una relación de 1 par MM : 2 pares MH : 1 par HH, esto es, en la proporción de 1:2:1.

STORMONT sostiene que cuando el proceso de conformación de los mellizos tiene lugar en los primeros estadios de desarrollo, o sea, en cualquier tiempo que sea previo a la organización bilateral (derecha e izquierda), los mellizos MZ resultantes tenderán a ser "*réplicas*" exactas.

Si el proceso se prolonga hasta los últimos estados de la gastrulación, en cuyo espacio de tiempo el embrión ya ha comenzado a diferenciarse en partes simétricas de "derecha" e "izquierda", los mellizos de este par, a menudo exhibirán la llamada "*imagen del espejo*", es decir, que las características morfológicas y fisiológicas del lado o mitad de uno de los mellizos, se asemejará en mayor grado al costado izquierdo de su co-mellizo, y el izquierdo al derecho en la misma relación.

Frecuentemente, la imagen del espejo es observada con respecto a los colores, manchas de pigmentación en la piel, pelos en remolino, defectos estructurales y a rasgos de semejanza. En ocasiones, la imagen del espejo suele también extenderse a los órganos viscerales.

Cuando los órganos están desplazados hacia la izquierda en uno de los mellizos, como opuesto a su ubicación normal en el co-mellizo, al fe-

nómeno se lo denomina como de "sitio visceral invertido".

Cualquiera sean los mellizos que exhiban la imagen del espejo en forma inequívoca, con gran porcentaje de seguridad se los puede catalogar como monocigóticos.

En bovinos, resulta un tanto dificultoso discernir entre los miembros constitutivos de pares de mellizos, en el sentido de determinar *cuando* son monocigóticos y *cuando* dicigóticos.

El diagnóstico morfológico se basa esencialmente en el juzgamiento subjetivo de las posibles similitudes de diversos rasgos o caracteres, observados en dos mellizos (Rendel, 1958). Obviamente, esto impide la adopción de una decisión diagnóstica definitiva, con el fin de establecer exactamente la monocigosis o dicigosis.

La ocurrencia de anastomosis vascular en fetos bovinos mellizos, es de aproximadamente 90 % (Keller and Tandler, 1916; Lillie 1916, 1923; Rendel, 1958).

En el año 1916, aparecieron publicados en revistas científicas de la época dos trabajos importantes que se referían al Bovino FREEMARTIN (ternera estéril nacida melliza con un macho).

El autor de uno de los trabajos era un científico americano, R.F. LILLIE, y el otro, fue elaborado por dos investigadores alemanes, K. KELLER y J. TANDLER. Aún cuando los estudios de LILLIE se realizaron totalmente independientes de los de KELLER y TANDLER, las observaciones efectuadas y las conclusiones extraídas por los tres científicos fueron prácticamente idénticas.

Estos autores demostraron que la frecuencia de anastomosis coriónicas entre mellizos bovinos, era de aproximadamente 90 %.

También observaron que en todos los casos en que ocurría la anastomosis vascular entre embriones o fetos bovinos de distinto sexo, las glándulas sexuales y los órganos genitales de

la hembra, invariablemente eran modificados hacia las características de los machos, y entre todos los grados de modificación, la influencia del mellizo macho sobre la hembra, fué siempre aparente cuando existía unión vascular interfetal. En aquellos casos en que las anastomosis no fueron observadas, el desarrollo genital de las hembras era normal.

Por otra parte, tanto LILLIE como KELLER y TANDLER, sostenían que el FREEMARTINISMO era consecuencia de la acción endocrinológica de la sangre del macho que circulaba en la hembra co-melliza.

Contrariamente, conceptuaron que la sangre de la hembra circulante en el macho no producía ningún efecto detectable sobre el mismo.

Las ideas e interrogantes expuestos por LILLIE sobre FREEMARTINISMO, quedaron relegados al olvido durante casi 30 años. Pasado ese tiempo, aquellas comprobaciones nuevamente surgieron como problemas que había que resolver, en base a las extensas discusiones promovidas entre los investigadores al recomprobar las anastomosis vasculares coriónicas que ocurrían entre los mellizos dicigóticos y en los casos de alumbramientos multicigóticos.

Las consecuencias de este estado —esterilidad de las hembras mellizas con machos— fue expuesta en innumerables oportunidades por los criadores, situación que obligó a intensificar las investigaciones para poder establecer un método de diagnóstico de Freemartinismo, que fuera exacto y realizable a temprana edad.

En general, el defecto de Freemartinismo es sumamente difícil determinarlo con exactitud en la primera edad del animal, por el solo examen anatómico y clínico. Consecuentemente, en estos casos es frecuente que los dueños críen la ternera hasta la época del servicio, comprobando en este momento que la misma es estéril.

El gran número de genes que controlan la aparición de los grupos sanguíneos en bovinos, hace que *la chance sea muy pequeña* para que dos mellizos dicigóticos hereden iguales fenogrupos.

Comunmente, al efectuar la tipificación de Grupos Sanguíneos de pares mellizos, los resultados son aparentemente similares, aunque los terneros no sean mellizos monocigóticos.

En 1945, OWEN propuso una explicación a este fenómeno mediante su descubrimiento del *MOSAICO ERITROCITICO* o *CHIMERA*, demostrando que en la sangre de cada uno de los "mellizos fraternos" o DZ existía una mezcla de glóbulos rojos de dos tipos diferentes.

OWEN basó su explicación en la circunstancia de que en ciertos pares de mellizos, al comienzo del desarrollo fetal se produce anastomosis de sus sistemas vasculares, y consecuentemente, ocurre un intercambio de células embrionarias, las cuales quedarán establecidas como células reticulares primitivas, implicadas en la producción de eritrocitos.

Durante la vida de la vaca, esas células implantadas continúan produciendo células de igual constitución genética que las del hermano mellizo, y viceversa, y de esta manera, en cada uno de ellos, aproximadamente la mitad de los glóbulos rojos tendrán los caracteres genéticos propios y la otra mitad (o sea, el 50 % del total numérico), los caracteres genéticos correspondientes al co-mellizo.

Cuando se tipifican los grupos sanguíneos de este par de mellizos, se pone en evidencia que *la sangre de los dos animales encierra dos genotipos sanguíneos diferentes*.

STORMONT (1949) demostró que los mellizos genéticamente no-iguales para el factor J, permanecen fenotípicamente diferentes, aunque los mismos posean mosaico sanguíneo.

Las células precursoras del tejido segregante de este "factor sérico", no toman parte en el intercambio celular fetal. Ello significa que J aparece solamente cuando está presente el gene específico para el sistema.

La tipificación de grupos sanguíneos, ofrece posibilidades reales para el diagnóstico de la cigosis en mellizos bovinos.

Las diferencias sanguíneas "intra-pares" son incompatibles con la monocigosis, por lo tanto, debe considerarse a los pares de mellizos con mosaico eritrocítico, como definitivamente dicigóticos (Stone et. al, 1952; Rendel, 1958; Stormont, 1962).

Concretando, resulta extremadamente difícil que dos mellizos dicigóticos posean idénticos tipos sanguíneos. Por el contrario, como los mellizos monocigóticos tienen iguales genotipos, poseerán siempre exactamente los mismos tipos sanguíneos.

Investigaciones recientes han confirmado las teorías de OWEN y las observaciones de LILLIE, sobre la existencia y causa de la ternera FREEMARTIN. En la actualidad, es posible clasificar la sangre de bovinos mellizos de diferente sexo tan pronto nacen, y en consecuencia se puede determinar de inmediato si ha existido anastomosis vascular, mediante la técnica especial de grupos sanguíneos, denominada TEST HEMOLITICO DIFERENCIAL.

El ejemplo citado a continuación, ha sido extraído de uno de los trabajos del investigador sueco Jan RENDEL, publicado en 1958.

En este par de mellizos, la primera tipificación dió como resultado agrupación sanguínea similar para ambos componentes, pero con la particularidad que los factores A, V y L se mostraron medianamente reaccionantes (\pm), CUADRO 2.

CUADRO 2

MOSAICO ERITROCITICO O QUIMERA SANGUINEA EN UN PAR
DE MELLIZOS BOVINOS (Rendel, 1958)

	±			±	±				
	A/ -	BO ₃ YA'/-	C ₂ W	F/V	L/-	S/	Z/-	H'/	D ₁
114 A. -	-/-	BO ₃ YA'/-	C ₂ W	F/V	-/-	S/	Z/-	H'/	D ₁
114 B. -	A/ -	BO ₃ YA'/-	C ₂ W	F/F	L/-	S/	Z/-	H'/	D ₁

El test Hemolítico Diferencial permitió comprobar la existencia de Mosaico Eritrocítico o Quimera, observándose que el "animal 114 A" era "A y L negativo", mientras que "114 B" tenía los fenogrupos "A y L" positivos, siendo además F/F homocigótico.

Las proporciones de estos dos tipos eritrocíticos, fueron aproximadamente las mismas en ambos mellizos.

Finalmente y para concretar conceptos, se puede repetir lo siguiente:

Hace ya más de medio siglo se sabe que alrededor del 90 % de mellizos fraternos o dicigóticos (2 células huevos) en bovinos tienen un *sistema circulatorio común*, durante su desarrollo embrionario y fetal.

Estas uniones vasculares sanguíneas se establecen dentro de las primeras semanas de evolución embrionaria, cuando todavía los pequeños embriones aún no están diferenciados como sexos.

Cuando uno de los mellizos, unidos de esta manera, se diferencia genéticamente como macho y el otro genéticamente como hembra, el desarrollo de las glándulas sexuales y órganos de la "hembra genética" se modifican en dirección a la "masculinización", fenómeno que no se produce en el "macho genético" (hacia el sexo hembra).

De esta manera, una de las consecuencias del intercambio de células embrionarias entre pares de mellizos macho y hembra, es la "disminución de diferenciación sexual" en la ternera, la cuál desarrollará "como un tipo especial de animal", "infecundo", conocido con el nombre de PRE-EMARTIN.

STORMONT, OWEN, MILLER, STONE, RENDEL, BRAEND, etc., demostraron que la tipificación de Grupos Sanguíneos, constituye un método práctico y preciso en la predicción de cuáles terneras serán "fértiles" y cuáles "infértiles", poco tiempo después de nacer.

En los mellizos de distinto sexo y con diferentes tipos sanguíneos, se comprobará que las terneras son sexualmente normales, vale decir, fecundas, mientras que las poseedoras de "mosaico eritrocítico" serán FREEMARTIN, o "estériles".

Así como la "paternidad" y "maternidad" pueden ser excluidas por la tipificación sanguínea, en casos de parentesco discutido, también es posible hacer la exclusión del "freemartinismo" aplicando el mismo método de indagación.

Las bases para tales exclusiones, constituyen uno de los capítulos más interesantes en los anales científicos correspondientes a los trabajos de tipificación de grupos sanguíneos.

BIBLIOGRAFIA

- BOUQUET, Y.: *Les groupes sanguins des animaux domestiques*, Revue de Transfusion, T. XII. N° 1, 1969.
- BOUW, J.: *Blood group in Dutch cattle breeds*. Diss. Utrecht, veenman and Zonen, Wageningen, 1958.
- BRAEND, M.: *Blood groups of cattle in Norway*. Skand. Bladforlag, 144, 1959.
- BRANNANG, E. and RENDEL J.: *A comparison between morphological and immunogenetical methods of diagnosing zygosity in cattle twins*. Z.f. Tiers. u. Zücht. biol. Band 71, Heft 4, S. 299-314, 1958.
- EHRlich, P. and MORGENROTH, J.: *Studies in immunity*. Collected and translated by Charles Bolderan. 2nd Edition. J. Wiley and Sons. New York, 1910.
- FERGUSON, L. C.: *Heritable antigens in the erythrocytes of cattle*. J. Immunol. 40: 213-242, 1941.
- FERGUSON, L. C.; STORMONT, C. and IRWIN, M. R.: *On additional antigens in the erythrocytes of cattle*. J. Immunol. 44:147, 1942.
- IRWIN, M. R. and COLE, L. J.: Exp. Zool., 73: 85, 1936.
- IRWIN, M. R.: *Blood grouping and its utilization in animal breeding*. VII Internt. Cong. Animal Hush. Madrid, 2: 7, 1956.
- KELLER, K. and TANDLER, J.: *Über das Verhalten der Eihäuter bei der Zillingsträchtigkeit des Rindes*. Wiener tierärzt. Monatsschr, 3, 513-526, 1916.
- LILLIE, F. R.: *The theory of the free-martin*. Sci. 43, 611-613. 1916
 — *Supplementary notes on twins in cattle*. Biol. Bull. 44, 47-78, 1923.
- OWEN, R. D.: *Immunogenetics consequences of vascular anastomosis between bovine twins*, Science, 102: 400, 1945.
- OWEN, R. D.: *Erythrocyts mosaics among bovine twins and quadruplets*. Genetics,31: 227. (Abstract). , 1946.
- OWEN, R. D.; DAVIS, H. P. and MORGAN, R. F.: *Quintuplet calves and erythrocyts mosaicism*. J. Heredity, 37: 290, 1946.
- PALATNIK, M.: *Seroantropología argentina*. Sangre, 11: 395, 1966.
- PALATNIK, M.: *Grupos sanguíneos eritrocitarios y séricos en la sistematización racial de los aborígenes americanos*. Bioquímica clínica, Vol. 1 n° 2: 49 y Vol. n° 3: 107, 1967.
- PALATNIK, M.: *Grupos sanguíneos en Ranqueles de Argentina*. Sangre, : 31, 1968.
- QUINTEROS, I. R. y MULLER, M. O.: *Obtención de anticuerpos anti-J para detectar el Sistema J de grupos sanguíneos bovinos*. Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias de La Plata, 7 (17), (Julio-Diciembre-1965).
- QUINTEROS, I. R.: *Los grupos sanguíneos animales*. Inmunogenética Animal. Primer Panel Argentino de Grupos Sanguíneos. Universidad Nacional de La Plata: 29-44 y 56-58, 1966.
- QUINTEROS, I. R. y MULLER, A. O.: *Nuevos hallazgos de anti-J en bovinos de Argentina*. Rev. de la Facultad de Ciencias Veterinarias de La Plata. 21: 125, 1967
- QUINTEROS, I. R.: *Bases de Inmunogenética animal*. Grupos Sanguíneos. Círculo Médico Veterinario de Tres Arroyos: 11, 1970.
- RENDEL, J.: *Blood groups of farm animals*. Animal breeding Abstracts, Vol. 25, 3: 223, 1957.
- RENDEL, J.: *Studies of cattle blood groups. III. Blood grouping as a method of diagnosing the zygosity of twins*. Acta Agricultura Scandinavica, VIII, 2: 162, 1958,

- RENDEL J. and GAHNE, B.: *A set of five egg cattle quintuplets with complicated chimerism*. Hereditas, 48: 202, 1962.
- SRB, ADRIAN M.; OWEN, R. D. and EDGARD, R. S.: *Genética General*. Ediciones Omega, S. A. Barcelona, 1968.
- STONE, W. H.; STORMONT, C. and IRWIN, M. R.: *Blood typing as a means of differentiating the potentially fertile from the non-fertile heifer born twin with a bull*. J. Anim. Sci., 11: 744, 1952.
- STONE, W. H.; FRIEDMAN, J. and FREGIN, A.: *Possible somatic cell mating in twinning cattle with erythrocyte mosaicism*. Proc. Nat. Acad. Sci. 51: 1036, 1964.
- STORMONT, C.: *On the acquisition of the J substances by the bovine erythrocyte*. Proc. Natl. Acad. Sci., 35: 232, 1949.
- STORMONT C.: *Erythrocyte mosaicism in a heifer recorded as single born*. J. Animal Sci., 13: 94, 1954.
- STORMONT, C.: *Twins and twinning*. School of Veterinary Medicine University of California, Davis, California, 1959.
- STORMONT, C.: *Current status of blood in cattle*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 97: 251, 1962.
- STORMONT, C.: *Contribution of blood typing to Dairy Science Progress*. Journal of Dairy Science, Vol. 50, 2: 253, 1965.
- WIENER, A. S.: *Advances in blood grouping*. Vol. 1. Grune and Stratton. New York, 1961.
- WIENER, A. S.: *Blood group and disease*. American Society of Human Genetics. U. S. A. ,1970.