

Helsekomiteen informerer:

Helsekomiteen ønsker på vegne av rasegruppen Irish Softcoated Wheaten Terrier (ISWT) å informere om medfødt arvelig øyesykdom (microphthalmia/CH) hos ISWT. Vi synes det er svært viktig at vi når fram med denne informasjonen til alle wheateneiere, men spesielt til de som planlegger å sette valper på sin tisper (blivende og etablerte oppdrettere). Denne informasjonen er også tilgjengelig for oppdrettere og eiere på våre hjemmeside.

Vi gjør oppmerksom på at teksten nedenfor er utarbeidet av helsekomiteen, gjennomlest og vurdert av veterinær v/NKK Helse.

Medfødt misdannede, unormale øyne hos ISWT.

Helsekomiteen gjør oppmerksom på at det er vist og dokumentert en genetisk sammenheng med medfødt underutviklede øyne hos Irish Softcoated Wheaten Terrier (ISWT). Valper som rammes hardest blir født uten øyne (anophthalmia) eller med uvanlig små, underutviklede øyne (microphthalmia) og er blinde. Mindre affiserte valper kan ha misdannelser i øyet som bare kan ses ved øyelysning (5-8 uker).

Microphthalmia anses som sjelden sykdom, men kan ses hos mange arter bla.: hunder og mennesker. Microphthalmia hos hund regnes som en alvorlig form for CEA (Collie Eye Anomaly). Sykdommen kjennetegnes med små øyne/innsunkne øyne evt. tydelig tredje øyelokk, som kan oppdages når valpenes øyne åpner seg. Valpene kan bli født med mindre åpenbare (usynlige) grader av unormale (anomali), underutviklede øyne:

- Choriohypoplasi (CH): Underutvikling (hypoplasi) av choiroida som er et viktig lag under netthinna (retina).
- Coloboma- spalter/defekter som skyldes ufullstendig lukking under utviklingen (foster-) av normalt øye. Colobom kan være lokalisert i iris (regnbuehinnen), chorioretina (netthinna med bindevevslag) og/eller ved inngangen til synsnerven

Øyets utvikling er fullført rundt 8-12 ukers alder, etter dette er de primære forandringer stabile. Colobomer kan derimot føre til senkomplikasjoner som netthinneløsning, vekst av unormale blodkar og blødninger i øyet (oppstår ofte rundt 2 års alder). Svekket syn kan oppfattes ved at hunden blir engstelig, snuble, krasje inn i ting etc.

Unormal utvikling i fosterlivet og misdannelser hos valper kan ha ulike årsaker (infeksjoner, kjemikalier, medisiner mm). Unormal utvikling av øyne (CEA/CH) rammer flere hundraser, deriblant ISWT. Det er også vist at det kan være en genetisk sammenheng med medfødt microphthalmia hos ISWT. Årsaken til sykdommen er vitamin A-mangel som er viktig for fosterutviklingen og spesielt øyne.

Vitamin A er essensielt vitamin for hunder. Vitamin A må være en del av dietten for å vedlikeholde optimal helse. Huden, pelsen, muskler, immunforsvar og nerver krever vitamin A for å fungere. Det er ulike former av vitamin A som tas opp i tarmen, transporteres i

kroppen på ulike måter. Vitamin A er spesielt viktig for drektige tisper, vekst og utvikling av valpene. **Vitamin A er fettløselig og overdosering kan være skadelig for hunden.**

Vitenskapelige studie av medfødt øyesykdom hos ISWT

2011 ble det født et valpekull hos en finsk oppdretter. Da øynene åpnet seg, viste det seg at tre av seks valper hadde misdannede øyne. Oppdretteren hadde hørt om tilsvarende misdannelser hos to kull, født av samme tise (svensk oppdrett, 2004). I stedet for å slå seg til ro med at dette kunne være tilfeldige, uheldige omstendigheter, for eksempel infeksjon under drektighet, ventet hun til valpene var gamle nok til å bli øyelyst. Øyespesialisten ga valpene diagnosen: **microphthalmia** og **coloboma**.

Link til bilder av øyedefekter:

<http://www.wheatenhealthinitiative.com/pages/pdf%20files/Finnish%20Eyes%20article.pdf>).

Den finske oppdretteren tok videre kontakt med universitetet i Helsinki og i mai 2018 ble forskningsresultatene publisert (Kaukonen M. *et al*). Grunnlaget for dette studiet var i hovedsak undersøkelser av 4 kull (etter: 3 tisper/4 hanner, inkludert kullet fra den finske oppdretteren). Forskningsgruppen rapporterte at valpene med medfødte øyemisdannelser var forårsaket av en mutasjon i genet for Retinolbindende protein 4 (RBP4).

Ord og symboler benyttet i denne tekst:

Rbp4 = normalt gen

del = mutert, defekt gen (ISWT)

Penetrans er et uttrykk for samsvar mellom genotype (testresultat) og fenotype (klinisk status).

Penetrans oppgis ofte i %.

Balansert serumnivå og tilgang på vitamin A opprettholdes ved lagring bla i lever. Funksjonen til RBP4 er å frakte retinol i blodet, fra depoter til målceller inkludert placenta (morkaken). Proteinet som stammer fra det muterte RBP4-genet (*del*) har tapt denne funksjonen og forårsaker vitamin A mangel. Retinol (vitamin A1) er viktig under fosterutviklingen og da spesielt for utvikling av øyne.

Resultatene viser en autosomal recessiv nedarving med ulike penetrans for microphthalmia /CEA som er avhengig tispas genotype (fig1).

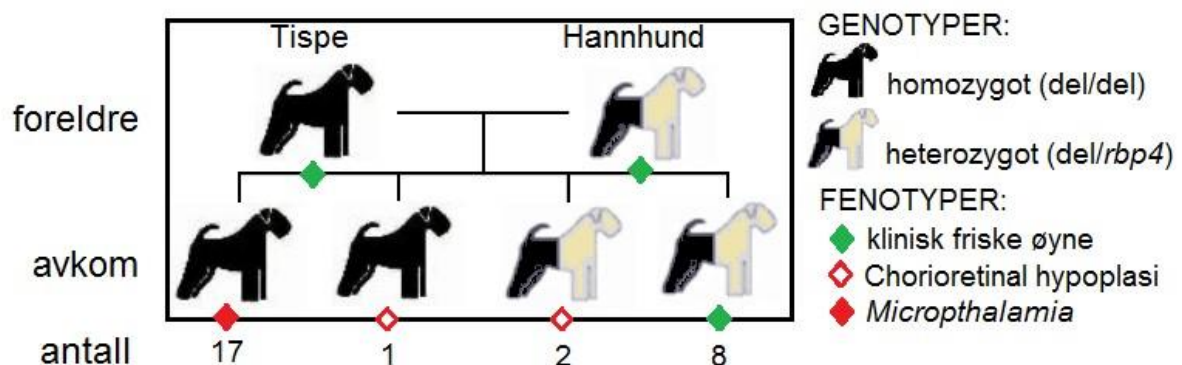


Fig 1. Samsvar mellom genotyper og fenotyper (medfødt misdannede øyne hos ISWT). Antall (avkom) er fra samtlige (4) kull og viser kun hvordan avkommene er fordelt etter forskjell i genotyper og fenotyper. Alle tispene var homozygote (*del/del*) med klinisk friske øyne, men hadde selv heterozygote mødre (ikke vist i fig). 3 av kullene hadde både homozygote og heterozygote avkom. Arvegang for homozygot tisper (*del/del*) og heterozygot hannhund (*del/rbp4*) er vist i innrammet boks.

3 av de 4 kullene, som er omtalt i artikkelen, var det født både homozygote for mutert gen (*del/del*) og heterozygote (*rbp4/del*) valper. 17 av totalt 18 homozygote (*del/del*) valper fra de 4 kullene, ble født med microphthalmia, den siste av disse 18 valpene hadde CH. Det ble også funnet CH hos to heterozygote (*rbp4/del*) valper fra de samme kullene. Alle tispene (3) var homozygote (*del/del*) med friske øyne (fig 1) mens derimot **deres** mødre var heterozygote (*rbp4/del*).

Dette viser en **ny form for autosomal recessiv nedarving** som har sammenheng med tispas fysiologiske kontakt og ernæring av foster. Skaden skjer under drektighet og øyedefekter hos avkom er medfødt. Heterozygote tisper produserer intakt RBP4, som kan være tilstrekkelig for å utvikle friske øyne hos avkom. Dersom verken tisper eller avkom produserer funksjonelt RBP4, vil dette føre til vitamin A-mangel og medfødt misdannede, underutviklede øyne hos avkom. Der **både tisper** og **avkom** var homozygote (*del/del*) var penetrans for microphthalmia 94 % (17 av 18 valper, se fig 1).

I tillegg til funnene beskrevet i publisert artikkel, er det uoffisielt blitt omtalt tilfeller av microphthalmia hos ISWT i flere land.

Kaukonen M. *et al* har testet 248 ISWT fra sin genbank med denne fordelingen av genotyper for RBP4: 74,6 % homozygot normal (*rbp4/rbp4l*), 22,2 % heterozygot (*rbp4/del*) og 3,2 % homozygote defekt (*del/del*).

Det er rimelig å anta at vår populasjon av ISWT, som har avstamninger både fra svenske og finske populasjoner, kan ha en tilsvarende fordeling av genotyper. Helsekomiteene er ikke blitt informert/har hørt om noen tilfeller av valper født med microphthalmia/anophthalmia i Norge. Dette kan skyldes flere faktorer:

- Den spesielle nedarvingen: microphthalmia kommer bare til uttrykk når **både tisper og avkom** er homozygote (*del/del*),
- Det er ikke vanlig med øyelysning av ISWT: heterozygote avkom etter homozygote (*del/del*) tisper kan ha mindre åpenbare defekter som ikke oppdages.
- Forekomst av homozygote (*del/del*) er generelt lav?
- Det er født valper med misdannelser, men antatt at tisper har hatt infeksjon eller under drektighet dvs ikke arvelig (erfaring fra svensk oppdretter som fikk 2 kull på samme tisper)

Helsekomiteen anbefaler på det sterkeste at begge avlsdyr gentestes for RBP4

En mutasjon (delesjon) i genet for RBP4, har vist å ha sammenheng med medfødt underutviklede øyne hos ISWT. Gentesten for RBP4 er og har vært på markedet siden 2018.

DNA-testen for RBP4 vurderes som tilstrekkelig dokumentert og validert for ISWT (Kaukonen *et al* 2018). Sykdommen er alvorlig og har betydning for utvikling av rasen.

Helsekomiteen anbefalinger: anvendelse av testresultat for RBP4 i avlsarbeidet

- Avlsdyr (både tisper og hannhund) bør DNA-testes for RBP4.
- Homozygot tisper (del/del) **skal** ikke gå i avl
- Heterozygot tisper (*rbp4/del*) **kan** benyttes i avl, men det **bør** benyttes homozygot normal partner (*rbp4/rbp4*)
- Det anbefales å følge NKK's retningslinjer for DNA-testing: «prøve og innsending skal foregå hos veterinær».

Helsekomite begrunner: anvendelse av testresultat for RBP4 i avlsarbeidet

- for å unngå avlskombinasjoner som kan gi syke avkom (Microphthalmia, Coloboma, Chorionhypoplasi)
- kan bidra til å oppdage at en tilsynelatende frisk tisper er uegnet for avl
- for å unngå avlskombinasjoner som gir økt forekomst av avkom som er uegnet som avlsdyr (dvs. tisper som er del/del), vil redusere potensielt avlsmateriale i populasjonen.
- kartlegging av forekomst av ulike genotyper i hele populasjonen, for videre utarbeide strategi med avlsanbefalinger.

Obs.: Medfødt øyesykdom hos ISWT blir betegnet som en alvorlig form for CEA, men CEA DNA-test som tilbys av flere laboratorier er rettet mot et annet gen og - mutasjon funnet hos gjeterhunder!!

Kilder:

1. *Kaukonen M, Woods S, Ahonen S, Lemberg S, Hellman M, Hytönen MK, Permi P, Glaser T, Lohi H. Maternal Inheritance of a Recessive RBP4 Defect in Canine Congenital Eye Disease. Cell Rep 2018; 23(9):2643-2652.*
2. *Link til bilder av unormalt utviklede øyne hos ISWT*
<http://www.wheatenhealthinitiative.com/pages/pdf%20files/Finnish%20Eyes%20article.pdf>
3. *Informasjon og strategi fra Nordisk Kennelunion Vitenskapelige komité (NKU-VK) vedrørende bruk av DNA-tester i hundeavl* <https://www.nkk.no/getfile.php/13276510-1565943408/Dokumenter/Helse/DNA-tester/NKUs%20DNA-strategi.pdf>
4. *Skal hunden din DNA-testes?* <https://www.nkk.no/getfile.php/13276531-1565942762/Dokumenter/Helse/DNA-tester/Skal%20hunden%20din%20DNA-testes%20-%20Informasjon.pdf>
5. *Retningslinjer for registrering av DNA-testresultater i NKKs DogWeb*
<https://www.nkk.no/getfile.php/13276498-1565943013/Dokumenter/Helse/DNA-tester/Retningslinjer%20for%20registrering%20av%20DNA-testresultater%20i%20NKKs%20DogWeb.pdf>
6. *DNA-laboratorier, tester, raser*
<https://www.nkk.no/getfile.php/131975158-1566211481/Dokumenter/Helse/DNA-tester/DNA-laboratorier%20C%20tester%20C%20raser.pdf>
7. *Etiske grunnregler for avl og oppdrett. Avlsstrategi*
<https://www.nkk.no/getfile.php/13278450-1536735722/Dokumenter/Helse/Etiske%20retningslinjer%20avl%20og%20oppdrett%20-%20Juni%202018.pdf>