



SARS-CoV-2 ed animali: il punto di vista dell'Associazione Nazionale Infettivologi Veterinari

La pandemia causata dal nuovo coronavirus umano SARS-CoV-2 sta generando un allarmismo ingiustificato nei proprietari di animali a causa della segnalazione di alcuni casi di infezione nel cane e nel gatto. SARS-CoV-2 è un virus di probabile origine zoonosica, in quanto questo agente virale deriva verosimilmente da un betacoronavirus, correlato con quello della SARS del 2002-2003, che circola nei pipistrelli e che è arrivato all'uomo mediante un passaggio diretto oppure previo adattamento in un'altra specie animale non ancora identificata (Zhou et al., 2020). Una volta adattatosi all'uomo, questo virus ha acquisito la capacità di trasmettersi da uomo a uomo, senza bisogno di un ulteriore intervento degli animali che, quindi, non svolgono alcun ruolo epidemiologico nella catena di trasmissione dell'infezione. È bene allora fare il punto della situazione in relazione al rapporto tra SARS-CoV-2 ed animali. Al momento sono noti 4 casi di infezione negli animali da compagnia, due nei cani e due nei gatti. Entrambi i cani, un volpino di Pomerania di 17 anni ed un pastore tedesco di 2 anni, vivevano ad Hong Kong a stretto contatto con pazienti umani infetti, non hanno mostrato sintomi di malattia ed hanno eliminato con i secreti respiratori bassi titoli virali, rilevati con una metodica molecolare molto sensibile, la real-time RT-PCR, in grado di identificare anche tracce di RNA virale. Questi bassi titoli virali non sono verosimilmente provvisti di capacità infettante, per cui è altamente improbabile che i cani possano trasmettere l'infezione all'uomo o ad altri animali. Infatti, un cane meticcio convivente con il pastore tedesco infetto non è stato contagiato. Il cane di 17 anni si è negativizzato dopo un breve periodo di tempo ed è stato rilasciato dalla quarantena, ma, purtroppo, è deceduto dopo alcuni giorni. Il proprietario ha rifiutato l'autopsia, ma la causa della morte è stata attribuita a pregresse patologie renali e cardiache (<https://www.afcd.gov.hk/>). Più preoccupante è risultato il coinvolgimento dei gatti. Un primo caso è stato segnalato a Bruxelles in un gatto convivente con una donna rientrata infetta dall'Italia. Il gatto ha manifestato una forma gastroenterica, andata poi incontro a rapida risoluzione, ed ha mostrato titoli virali elevati nel vomito e, in minor misura, nelle feci (SciCom, 2020). Un altro gatto positivo per SARS-CoV-2 è stato segnalato ad Hong Kong: in questo caso, l'animale, convivente con persona infetta, era asintomatico ed il virus è stato evidenziato nel tampone nasale, orofaringeo e rettale (<https://www.afcd.gov.hk/>). Nonostante queste (ad oggi) limitate segnalazioni di infezione naturale, esistono varie evidenze che suggeriscono una maggiore sensibilità del gatto rispetto al cane nei confronti di SARS-CoV-2. Innanzitutto, questo virus è strettamente correlato al virus della SARS del 2002-2003 (SARS-CoV), condividendone anche il recettore cellulare, l'*angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), ed è noto che SARS-CoV fu capace di infettare i gatti. Infatti, numerosi gatti del mega condominio dei giardini di Amoy ad Hong Kong, dove vivevano oltre 100 pazienti infetti, risultarono positivi per il virus e l'inoculazione sperimentale di SARS-CoV fu in grado di determinare un'infezione produttiva con escrezione di elevati titoli virali e successiva trasmissione a gatti negativi posti a contatto degli infetti (Martina et al., 2003). In relazione al nuovo coronavirus, uno studio *in vitro* del legame recettoriale ha dimostrato che SARS-CoV-2 si lega con elevata efficienza ai recettori ACE2 del gatto e del furetto (Wan et al., 2020). La successiva infezione sperimentale di soggetti di diverse specie animali ha, inoltre, evidenziato che, mentre nei cani si instaura un'infezione limitata, con escrezione di poco virus, gatto e furetto sono altamente suscettibili a SARS-CoV-2, con eliminazione di elevati titoli virali in secreti ed escreti e trasmissione del contagio ad altri soggetti posti a contatto (Shi et al., 2020). Da un'indagine sierologica condotta a Wuhan dopo lo scoppio

Associazione Nazionale Infettivologi Veterinari

Sede legale: Valenzano, strada per Casamassima Km 3 c/o Dipartimento di Medicina Veterinaria



dell'epidemia è risultato che 15 su 102 gatti testati in un saggio ELISA, allestito con la porzione della proteina degli *spike* che si lega ai recettori cellulari (RDB), possedevano anticorpi per SARS-CoV-2, confermati dal test di virus neutralizzazione in 11 soggetti. Molti di questi animali erano conviventi con pazienti infetti (Zhang et al., 2020). Più recentemente ha destato preoccupazione la segnalazione di un focolaio di malattia in alcune tigri e leoni dello zoo del Bronx a New York. Gli animali hanno mostrato una blanda sintomatologia respiratoria e le analisi effettuate sulla tigre che si è ammalata per prima hanno dimostrato che il felino era positivo per SARS-CoV-2. Il contagio è stato probabilmente causato da un guardiano infetto (<https://www.oie.int/>).

Per quelle che sono le attuali evidenze scientifiche, la circostanza che alcuni animali possano infettarsi con SARS-CoV-2 non significa che svolgano un ruolo attivo nella trasmissione dell'infezione all'uomo. Al contrario, gli elementi raccolti finora fanno ritenere che essi, pur avendo diversi gradi di recettività in base alla specie di appartenenza, possano essere contagiati prevalentemente a seguito di contatti stretti con uomini infetti da SARS-CoV-2, rappresentando le vittime (spesso asintomatiche) di un contagio da parte dell'uomo e non gli untori dell'infezione. Ciononostante, nel rapporto con gli animali domestici è sempre bene applicare le più comuni norme igieniche, come lavarsi le mani dopo averli accarezzati ed evitare di baciarli e condividere il cibo con essi.

Un recente lavoro (Xia, 2020) sostiene che SARS-CoV-2 potrebbe essere stato trasmesso all'uomo previo adattamento nel cane, perché il genoma del virus possiede una frequenza di dinucleosidi GC (GpC) molto più bassa rispetto agli altri betacoronavirus, simile a quella di alcuni ceppi del coronavirus del cane (alfacoronavirus), in particolare del ceppo ipervirulento (CCoV pantropico) isolato dal gruppo di ricerca del Prof. Buonavoglia nel 2005 (Buonavoglia et al., 2006). La presenza di un numero ridotto di GpC nel genoma sarebbe un marker di virulenza, in quanto si tratta di segnali che attivano una proteina antivirale contenente zinco, detta ZAP, per cui meno GpC possiede un virus, più resistente sarà all'azione di ZAP. Sembra poi che l'apparato gastrointestinale (target di CCoV) favorisca la selezione di ceppi con pochi GpC, per cui è possibile che SARS-CoV-2 sia originariamente un virus intestinale, tanto che molti pazienti umani con COVID-19 sviluppano anche sintomi gastroenterici. Sicuramente l'ipotesi scientifica è affascinante, ma resta, al momento una mera ipotesi, perché deve essere confermata da solidi elementi che, ad oggi, sono assenti. Esattamente quello che è successo per l'iniziale ipotesi dell'origine di SARS-CoV-2 legata ad un virus dei serpenti, la quale si basava su un altro elemento genomico, il cosiddetto *codon usage*, in base al quale sembrava che questo nuovo coronavirus fosse adattato all'apparato trascrittivo dei rettili. Ipotesi che alla fine si è rivelata una bufala, benché abbia trovato spazio in una prestigiosa rivista scientifica (Ji et al., 2020).

Infine, va precisato che cane e gatto hanno i propri coronavirus, molto diversi da SARS-CoV-2, i quali non sono trasmissibili all'uomo (Decaro e Lorusso, 2020). In particolare, nel cane circolano due distinti coronavirus, un alphacoronavirus enterico (coronavirus del cane, CCoV), che forma un'unica specie virale insieme al virus della gastroenterite trasmissibile del suino ed al coronavirus felino (FCoV), ed un betacoronavirus respiratorio (coronavirus respiratorio del cane, CRCoV), quest'ultimo correlato al coronavirus bovino (BCoV) e ad un coronavirus umano a bassa patogenicità (HCoV-OC43). Nel gatto, invece, è noto FCoV, che è presente in due genotipi (FCoV-I e FCoV-II) e in due biotipi, uno enterico (FECV), responsabile di infezioni asintomatiche o di lievi forme enteriche, e un altro ipervirulento (FIPV), che causa la peritonite infettiva felina, una malattia ad esito letale (Decaro e Lorusso, 2020). Un recente studio italiano ha individuato alcuni

Associazione Nazionale Infettivologi Veterinari

Sede legale: Valenzano, strada per Casamassima Km 3 c/o Dipartimento di Medicina Veterinaria



epitopi nella porzione S1 della proteina degli *spikes* che sembrano essere conservati tra SARS-CoV-2 ed alcuni betacoronavirus animali, in particolare BCoV e CRCoV (Tilocca et al., 2020). Gli autori ipotizzano che ripetute esposizioni a questi coronavirus animali possano aver conferito una parziale cross-protezione nei confronti di SARS-CoV-2 in particolari fasce della popolazione. Tuttavia, queste pregresse esposizioni potrebbero, al contrario, innescare il fenomeno dell'*antibody dependent enhancement*, in base al quale la presenza di anticorpi per i betacoronavirus di cane o bovino favorirebbe l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule, aggravando il decorso clinico dell'infezione. Gli stessi meccanismi, di protezione o di aggravamento dell'infezione sostenuta da SARS-CoV-2, potrebbero però essere innescati anche da HCoV-OC43, il coronavirus umano che riconosce un'elevata omologia di sequenza con i betacoronavirus di cane e bovino. In conclusione, le ipotesi avanzate in questo studio sono molto interessanti, ma hanno bisogno di essere confermate da evidenze scientifiche più robuste, fornite da studi epidemiologici e sierologici nella popolazione umana esposta a SARS-CoV-2.

Bibliografia

- Buonavoglia, C., Decaro, N., Martella, V., Elia, G., Campolo, M., Desario, C., Castagnaro, M., Tempesta, M., 2006. Canine coronavirus highly pathogenic for dogs. *Emerg Infect Dis.* 12, 492-494.
- Decaro, N., Lorusso, A., 2020. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): a lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol.*, *in press*.
- Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., Li, X., 2020. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol.* 92, 433-440.
- Martina, B.E., Haagmans, B.L., Kuiken, T., Fouchier, R.A., Rimmelzwaan, G.F., Van Amerongen, G., Peiris, J.S., Lim, W., Osterhaus, A.D., 2003. Virology: SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature.* 425, 915.
- SciCoM, Comité Scientifique institué auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire, 2020. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie: infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal. <http://www.afsca.be/comitescientifique/symposiums/2018/>
- Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Liu, R., He, X., Shuai, L., Sun, Z., Zhao, Y., Liang, L., Cui, P., Wang, J., Zhang, X., Guan, Y., Chen, H., and Bu, Z., 2020. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2. *Science.* 2020 Apr 8. pii: eabb7015. doi: 10.1126/science.abb7015
- Tilocca, B., Soggiu, A., Musella, V., Britti, D., Sanguinetti, M., Urbani, A., Roncada, P., 2020. Molecular basis of COVID-19 relationships in different species: a one health perspective. *Microbes Infect.* pii: S1286-4579(20)30048-4. doi: 10.1016/j.micinf.2020.03.002.
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R.S., Li, F., 2020. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 94, pii: e00127-20.
- Xia, X., 2020. Extreme genomic CpG deficiency in SARS-CoV-2 and evasion of host antiviral defense. *Mol Biol Evol.* pii: msaa094. doi: 10.1093/molbev/msaa094.

Associazione Nazionale Infettivologi Veterinari

Sede legale: Valenzano, strada per Casamassima Km 3 c/o Dipartimento di Medicina Veterinaria



- Zhang, Q., Zhang, H., Huang, K., Yang, Y., Hui, X., Gao, J., He, X., Li, C., Gong, W., Zhang, Y., Peng, C., Gao, X., Chen, H., Zou, Z., Shi, Z., Jin, M., 2020. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. bioRxiv preprint doi: 10.1101/2020.04.01.021196.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., Chen, H.D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R.D., Liu, M.Q., Chen, Y., Shen, X.R., Wang, X., Zheng, X.S., Zhao, K., Chen, Q.J., Deng, F., Liu, L.L., Yan, B., Zhan, F.X., Wang, Y.Y., Xiao, G.F., Shi, Z.L., 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579, 270-273.

Valenzano, 17/04/2020

Per il Direttivo ANIV
Il Presidente
Prof. Nicola Decaro

Associazione Nazionale Infettivologi Veterinari
c/o Dipartimento di Medicina Veterinaria
Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Strada Provinciale per Casamassima Km 3
70010 Valenzano (Bari)