

COVID-19

Coronavirus, uomo e animali: chi contagia chi?

Potenziale suscettibilità di SARS-COV-2 nella gamma degli ospiti animali, rischio per la salute pubblica e prevenzione

Maurizio Ferri, Antonio Sorice

Società Italiana di Medicina Veterinaria Preventiva (SIMeVeP)

Ancora molte sono le incognite sul *betacoronavirus* SARS-CoV-2, agente causale della pandemia COVID-19, in relazione all'esatto meccanismo di insorgenza, ospite intermedio (pangolino?), specie animali coinvolte, vie di trasmissione e ruolo degli animali domestici. Sebbene i risultati dell'analisi filogenetica ed i confronti genomici di SARS-CoV-2 con altri coronavirus presenti negli animali segnalino con forte evidenza l'origine dell'infezione negli animali selvatici (pipistrelli) [1], le prove scientifiche attuali non forniscono la certezza assoluta così come è avvenuto con i coronavirus SARS (2002) e MERS (2009). Per risolvere i gap esistenti sull'origine e diffusione di SARS-CoV-2, sono necessari ulteriori studi di monitoraggio ed indagini epidemiologiche per comprendere la diversità e distribuzione del coronavirus nei selvatici, il loro significato zoonotico e ruolo potenziale per le future pandemie.

Le infezioni naturali SARS-CoV-2 negli animali

Il primo caso al mondo di trasmissione uomo-animale di SARS-CoV-2, notificato all'OIE il 6 Aprile del 2020, è avvenuto a New York presso lo zoo del Bronx e ha interessato quattro tigri e tre leoni infettati da custodi positivi a SARS-CoV-2. Gli animali hanno presentato sintomi clinici ed è stato riscontrato virus infettante nei campioni respiratori e fecali [2]. Il sequenziamento genomico dei campioni umani ed animali ha evidenziato due genomi SARS-CoV-2 distinti ed identici a quelli isolati dai custodi, il che ha fatto supporre la presenza di due eventi separati di trasmissione uomo-animale [3]. In seguito, ci sono state numerose segnalazioni di infezioni di animali domestici, per la maggior parte caratterizzate da forme asintomatiche. I primi tre casi si sono verificati a Hong Kong tra Maggio ed Aprile del 2020: due cani [4] ed un gatto [5] di proprietà di pazienti COVID-19 ospedalizzati, sono

risultati positivi a SARS-CoV-2 [6]. Casi simili di gatti positivi a SARS-CoV-2 con sintomi gastrointestinali e respiratori simili alle infezioni umane COVID-19, sono stati documentati anche in Belgio [7] e Spagna [8]. Ad oggi si contano almeno 40-50 episodi di infezione SARS-CoV-2 di gatti, cani e tigri con la fonte di trasmissione più probabile costituita dall'uomo, ai quali si aggiungono i focolai di infezioni in allevamenti di visoni come descriveremo più avanti [9].

Suscettibilità *in vivo* ed *in vitro* a SARS-CoV-2

Numerosi studi di infezione sperimentale confermano la suscettibilità di diverse specie animali a SARS-CoV-2. Le specie più sensibili sono i felini (gatti, tigri, leoni), visoni, furetto, criceti siriani dorati, pipistrelli della frutta egiziani e macachi. Una maggiore efficienza di replicazione di SARS-CoV-2 si riscontra nei gatti e furetto, ma non nei cani, maiali, polli ed anatre [10] [11][12] [13]. Gli episodi di trasmissione naturale indicano che i cani ed i gatti possono essere infettati dall'uomo (zoonosi inversa). I gatti, in particolare, possono eliminare elevate quantità di virus per via orale e nasale per diversi giorni e trasmettere il virus ad altri gatti tramite aerosol o contatto diretto, in assenza di sintomi clinici di malattia simili a quelli osservati nell'infezione umana COVID-19 [14]. Sebbene i gatti mostrino una suscettibilità superiore a quella dei cani (vedi tabella), e la possibilità di essere infettati dall'uomo [15], ad oggi non sono stati documentati casi di trasmissione gatto-uomo. Diversamente i macachi infettati sperimentalmente con SARS-CoV-2 presentano un corredo sintomatologico simile a COVID-19. Anche i criceti nani sembrano essere altamente suscettibili a SARS-CoV-2 e sviluppano una grave malattia simile a COVID-19 che richiede l'eutanasia precoce per ragioni etiche [16]. Attualmente i furetto, criceti e macachi sono i modelli animali standard utilizzati per gli studi patogenetici e di trasmissibilità di SARS-CoV-2 [17]. Uno studio più recente ha dimostrato la suscettibilità a SARS-CoV-2 del cane procione inoculato sperimentalmente per via intra-nasale con successiva trasmissione animale-animale per contatto diretto [18]. In particolare, l'elevata trasmissibilità di questa specie unita ad una lieve sintomatologia e sierconversione, ha fatto ipotizzare che sia allo stato libero che in cattività, possa avere un ruolo come ospite intermedio ed estendere la gamma dei potenziali reservoir. Inoltre, la mancanza di mutazioni durante la replicazione virale indica un buon adattamento (*fitness*) del virus a questa specie. Sebbene al momento non ci siano segnalazioni di infezione naturale SARS-CoV-2 di cani procione nel contesto della pandemia COVID-19, la particolare suscettibilità dei carnivori a SARS-CoV-2 rende possibile sia la trasmissione uomo-animale (antroponosi o zoonosi inversa), sia la re-infezione dell'uomo (o antroponosi inversa).

Animali da compagnia	Tipo di infezione	Suscettibilità alle infezioni	Segni clinici	Trasmissione inter-specie	Trasmissione animale-uomo
Cane	Naturale e sperimentale	Bassa	Si (ma non osservato in tutti i casi)	No	Bassa
Gatto (domestico)	Naturale e sperimentale	Alta	Si (ma non osservato in tutti i casi)	Si (ma solo tra gatti)	Bassa

SARS-CoV-2 può replicare in altre specie animali come il toporagno [19] e ruminanti (bovini, ovini) ma senza produrre segni di malattia clinica. Tuttavia è poco probabile che questi animali possano contrarre l'infezione SARS-CoV-2 dall'uomo in condizioni naturali.

Positività sierologica a SARS-CoV-2

Uno studio sierologico condotto in Cina non ha rilevato anticorpi SARS-CoV-2 in centinaia di campioni di siero di cani e gatti, nonché di suini, scimmie, conigli, roditori, anatre, bovini e cavalli [20]. L'assenza di anticorpi, di massima indica che l'organismo non è stato esposto al virus. Tuttavia, l'analisi di 15 cani appartenenti a proprietari positivi a COVID-19 ha evidenziato in due soggetti anticorpi specifici SARS-CoV-2 [21]. Analogamente, in uno studio condotto a Wuhan in Cina subito dopo l'epidemia, sono stati rilevati anticorpi SARS-CoV-2 in 15 di 102 sieri di gatto [22]. Un altro studio condotto in Nord Italia su 817 animali da compagnia, ha individuato anticorpi SARS-CoV-2 nel 3,4% dei cani e nel 3,9% dei gatti, in assenza di positività di entrambe le specie al test molecolare RT-PCR [23]. Anche in Olanda, come vedremo più avanti, il depistaggio sierologico effettuato sui focolai di infezione SARS-CoV-2 negli allevamenti dei visoni ha rilevato la presenza di anticorpi nei gatti [12].

SARS-CoV-2 ed il rischio antroponotico

Nel corso delle passate pandemie zoonotiche, ci sono stati virus che dopo essersi stabiliti nell'ospite umano (es. il virus dell'immunodeficienza umana o HIV) non sono riusciti a ritrasmettersi alla fauna selvatica o in popolazioni di animali domestici. Altri invece, hanno ripetutamente superato i confini di specie. Ed è il caso del virus dell'influenza pandemica A H1N1 del 2009-2010, che sebbene abbia infettato prevalentemente l'uomo, si è trasmesso sporadicamente ai suini, tacchini, ed è stata descritto in altre dieci specie animali [24]. La letteratura scientifica offre tuttavia numerosi esempi di antroponosi dall'uomo agli animali [25]. Segnatamente per i coronavirus, in virtù dell'ampia circolazione tra le diverse specie di animali [26], sono giustificate le preoccupazioni sul rischio di

antroponosi [27] già concretizzatosi durante la pandemia COVID-19 con gli episodi di trasmissione naturale di SARS-CoV-2 dall'uomo a tigri, leoni, gatti, cani e visoni [28]. Di fatto, si osserva come la gamma di potenziali ospiti e serbatoi animali di SARS-CoV-2 risulti essere particolarmente ampia e dunque non può essere esclusa la possibilità che gli animali che abbiano ricevuto SARS-CoV-2 dall'uomo possano ritrasmetterlo allo stesso. Anche se usato raramente, è utile in questo contesto usare il termine "antroponosi inversa" e gli episodi di infezione di visoni descritti più avanti ne sono un chiaro esempio ed al contempo un avvertimento.

Riassumendo, le evidenze scientifiche attuali dimostrano che i maiali, gatti, furetti, primati non umani e visoni posseggono recettori cellulari SARS simili o identici a quelli umani, e supportano la replicazione virale. Esiste dunque la possibilità che SARS-CoV-2 sfruttando un meccanismo di ingresso cellulare facilitato, dall'uomo compia un ulteriore salto in nuovi ospiti animali, si adatti senza andare incontro a modifiche genetiche significative, e ritorni all'uomo, ed è ciò che è avvenuto con i visoni. Inoltre, le mutazioni genetiche casuali subite dal virus durante la replicazione, potrebbero migliorarne l'adattabilità nelle nuove specie animali, incrementare il potenziale di sviluppo endemico nelle stesse, comprese quelle domestiche, con il conseguente rischio di una panzoozia [29]. COVID-19 è la sesta crisi sanitaria globale dalla pandemia influenzale del 1918 e la sua comparsa è stata interamente ricondotta alle attività umane. Si stima che ci siano 1,7 milioni di virus non scoperti nei mammiferi e negli uccelli, di questi fino a 827.000 potrebbero infettare l'uomo [30]. Il rischio di futuri spill-over con potenziale pandemico rende inderogabile il monitoraggio di tutte le specie animali sensibili nelle aree a rischio ed un approccio *One Health* per la gestione multidisciplinare ed intersettoriale della pandemia COVID-19 e di quelle che si prevedono per il futuro (es. *disease X*) [31].

Trasmissione uomo-visone

Particolare preoccupazione rivestono i focolai SARS-CoV-2 in allevamenti di visoni (*Neovison vison*) e l'evidenza di trasmissione dell'infezione dai visoni all'uomo. La causa dei focolai è riconducibile alle condizioni estreme di allevamento, con il sovraffollamento di migliaia di animali bloccati in gabbie fatte di reti metalliche che consentono il flusso d'aria e il contatto stretto tra gli animali. La prima segnalazione di focolaio viene notificata dalla Danimarca all'Organizzazione mondiale per la salute animale (OIE) a metà Aprile 2020 [32], seguita da altre notifiche da Olanda [33], Spagna [34], Svezia [35], Italia [36], Grecia [37]. Focolai simili si sono verificati anche oltreoceano, negli Stati Uniti d'America [38]. Al 25 Ottobre 2020, l'Olanda conta un totale di 64 allevamenti di visoni infettati. I

sintomi sono riferibili a stress respiratorio con decessi [39], mentre l'esame isto-patologico rileva classici quadri di polmonite con presenza di RNA virale nei vari tessuti. La polmonite interstiziale è il reperto post-mortem più rilevante in quasi tutti i visoni deceduti al culmine dell'epidemia [40]. Le indagini sulle sequenze genomiche negli allevamenti positivi confermano l'origine umana della trasmissione e lo sviluppo successivo di catene di contagio tra gli interi effettivi. La distanza tra gli allevamenti colpiti e la loro gestione autonoma senza condivisione di personale o attrezzature segnalano lo sviluppo di più eventi antroponotici.

Trasmissione visone-uomo (antroponosi inversa)

L'annuncio del ministro olandese dell'Agricoltura di cinque casi di infezione umana COVID-19 con sintomi lievi, trasmessa direttamente o indirettamente dai visoni infetti, accertati sulla base delle prove di somiglianza dei clusters delle sequenze genomiche tra i virus campionati, aggiunge ulteriore preoccupazione [41]. Si tratta del primo evento di antroponosi inversa di SARS-CoV-2 riconosciuto dall'OMS. Il governo olandese aveva già scelto di vietare gli allevamenti di visoni nel 2013, con una decisione storica che fissava al 2024 il termine ultimo per la loro dismissione. Ma la comparsa dei focolai ha anticipato la decisione al 2022. Tuttavia, dal primo focolaio di allevamento di visoni identificato ad Aprile 2020, non risulta la trasmissione del virus all'interno delle comunità umane prossime agli allevamenti di visoni [12]. Riguardo alla trasmissione inter-specie, i campioni prelevati da gatti randagi e cani nelle aree vicine agli allevamenti hanno presentato positività sierologica a SARS-CoV-2 in 7 gatti su 24, inclusa una positività all'RNA virale, ed una positività sierologica in un cane. Sebbene si ritenga che il gatto non abbia un ruolo nella diffusione di SARS-CoV-2, i risultati dell'indagine suggeriscono la necessità di indagare ulteriormente sui possibili eventi di trasmissione inter-specie di SARS-CoV-2. L'OIE sulla base di questo riscontro ha classificato solo per i cani e gatti il rischio elevato di trasmissione inter-specie SARS-CoV-2 negli allevamenti di visoni infetti [42]. Focolai SARS-CoV-2 in allevamenti di visoni con episodi di trasmissione animale-uomo vengono notificati anche in Danimarca a partire da giugno 2020. Ma la decisione del Ministero dell'Ambiente e dell'Alimentazione di abbattere 17 milioni di visoni, incluso i riproduttori in 400 allevamenti, è del 5 Novembre successivamente alla segnalazione dell'Istituto nazionale danese di sanità pubblica del passaggio del virus dai visoni all'uomo [43] e dell'accumulo nel corso dei passaggi di mutazioni nei geni che codificano la proteina S Spike del virus [44]. A partire da Giugno, si segnalano 214 i casi umani di COVID-19 con la variante di SARS-CoV-2 associata ai visoni allevati. Di questi, otto sono collegati agli allevamenti, mentre quattro alle comunità locali. Le prime osservazioni suggeriscono

che la presentazione clinica, gravità e trasmissione tra le persone infette siano simili a quelle di altri ceppi di SARS-CoV-2 circolanti. Tuttavia, su dodici pazienti in cinque allevamenti viene rilevata una 'variante visone unica' denominata 'cluster 5', con sette nuove mutazioni che interessano la proteina S ed i risultati preliminari indicano una sensibilità moderatamente ridotta agli anticorpi neutralizzanti umani [45]. Al fine di limitare l'ulteriore diffusione della nuova variante, il governo danese ha adottato ulteriori misure restrittive sugli allevamenti e nella popolazione. Poiché i vaccini comprendono principalmente la proteina S di SARS-CoV-2, c'è il rischio che quelli futuri non funzionino contro la variante 'cluster 5', nell'eventualità di una sua circolazione massiva nella popolazione. E' verosimile che la mutazione nella proteina S e l'adattamento al recettore ACE2 dei visoni, siano il risultato di una trasmissione rapida dell'infezione con accelerazione evolutiva di SARS-CoV-2, già presente prima della individuazione sierologica e clinica dei visoni infetti. Ciò avrebbe determinato nei visoni una forte reazione anticorpale, conseguente pressione selettiva e selezione di una variante del virus con proteina S mutata di contrasto agli anticorpi. Questo meccanismo di deriva antigenica è ben noto con l'influenza umana: ogni anno ci sono variazioni e sappiamo già grazie ai modelli matematici di previsione che il virus influenzale del prossimo anno avrà probabilmente una nuova struttura antigenica. Le implicazioni della nuova variante 'cluster 5' di SARS-CoV-2 per la diagnostica, la terapia e per i vaccini in fase di sviluppo richiedono ulteriori studi scientifici e di laboratorio e necessitano di ulteriori conferme. Il sequenziamento genetico completo dei ceppi virali umani ed animali faciliterà analisi dettagliate ed ulteriori previsioni. Su questo lavorano i membri del WHO SARS-CoV-2 *Virus Evolution Working Group* in collaborazione con gli scienziati danesi [46].

La gamma di ospiti potenziali (o serbatoi) di SARS-CoV-2: gli studi *in vivo* ed *in vitro*

Gli studi sperimentali di infezione da coronavirus combinati alle segnalazioni delle infezioni naturali, forniscono le evidenze utili a caratterizzare la suscettibilità delle diverse specie animali a SARS-CoV-2 e la trasmissibilità. Per comprendere meglio la gamma di potenziali ospiti SARS-CoV-2, la ricerca si basa su studi *in silico* o *dry lab* (basata sull'utilizzo del computer e dell'informatica) ed *in vitro* o *wet lab* (linee cellulari), il cui vantaggio è di fornire uno screening su larga scala, ma con un *caveat* se si considera che tali modelli potrebbero non tradursi necessariamente *in vivo*. Difatti, la trasmissione virale o l'efficienza di replicazione nei sistemi biologici non può essere misurata *in silico* o *in vitro*. Sappiamo che il determinante chiave per l'ingresso nelle cellule target del virus SARS-CoV-2 è la sua

compatibilità con il recettore ACE2 presente sulla superficie cellulare [47]. Una volta stabilita l'infezione virale delle cellule, la risposta immunitaria innata ed adattativa a valle ed i relativi percorsi, dovrebbero essere simili tra i vertebrati. Per questo motivo, le sperimentazioni *in silico* o *in vivo* [48] [49] [50] [51] si sono concentrate sulla decifrazione delle possibili interazioni tra il *Receptor Binding Domain* (RBD) della proteina S di SARS-CoV-2 ed il recettore ACE2 sulle cellule animali ospiti. Studi più recenti hanno utilizzato approcci computazionali differenti estendendo la gamma di amminoacidi coinvolti nelle suddette interazioni. Al netto di alcune discordanze, i risultati sono coerenti con la previsione di legami (*binding*) in alcuni mammiferi come i primati, furetti, cani, gatti, leoni, tigri, criceti, maiali, cani procioni ed altri. Al contrario, è improbabile che ci sia un legame di SARS-CoV-2 con i recettori ACE2 di topi, ratti, pesci, anfibi, rettili ed uccelli. Se i modelli *in silico* riducono il ventaglio dei probabili ospiti di SARS-CoV-2 ad alcune specie animali, quelli *in vitro* forniscono ulteriori conferme. Ad esempio, alcuni studi hanno dimostrato che lo pseudotipo SARS-CoV-2 [le particelle pseudotipi o pseudovirioni sono virioni chimerici che consistono in un nucleo virale surrogato che ha sulla superficie l'envelope proteico del virus eterologo] potrebbe infettare linee cellulari che esprimono il recettore ACE2 di altri animali, come il pipistrello a ferro di cavallo (*Rhinolophus ferrumequinum*), coniglio, pangolino, cammello, bovino, cavallo, capra, pecora, furetto, scimmia, gatto e cane [52]. Tuttavia, c'è una discordanza rispetto ai risultati ottenuti con altri metodi. Ad esempio, le linee cellulari derivate direttamente dal *Rhinolophus ferrumequinum* non sembrano essere recettive alla replicazione di SARS-CoV-2 per ragioni che potrebbero coinvolgere le risposte cellulari a valle dopo l'aggancio al recettore ACE2 e l'ingresso nella cellula bersaglio [53]. Un altro caso simile riguarda i suini per i quali gli studi *in silico* ed *in vitro* confermano l'infezione da SARS-CoV-2, ma non *in vivo* a causa della mancanza di sintomi clinici evidenti o risposte anticorpali successivi all'infezione sperimentale [54]. Ciononostante, la maggior parte degli animali ritenuti suscettibili sia *in silico* che *in vitro*, come gatti, primati, criceti o furetti, possono contrarre l'infezione SARS-CoV-2 in condizioni sperimentali, mentre quelli non suscettibili *in silico* o *in vitro*, come ratti e topi, spesso lo sono anche *in vivo*. Ancora più interessante è l'utilizzo di colture di organi *ex vivo*, isolate dagli animali e coltivate *in vitro* per determinare la suscettibilità virale di SARS-CoV-2. Utilizzando questa tecnica, uno studio recente ha dimostrato che i polmoni e la trachea di bovini e ovini, ma non suini, supportano l'infezione e la replicazione di SARS-CoV-2 [55].

Valutazione del rischio

Sebbene sia stata solo teorizzata la possibile emergenza di un nuovo ceppo di coronavirus [56], oggi preoccupa il fatto che eventi antropotici inversi simili a quelli verificatisi con i visoni possano ripetersi anche con altre specie animali all'interno della gamma degli ospiti recettivi a SARS-CoV-2, come ad esempio gli animali da compagnia a stretto contatto con le persone. Alla luce dei recenti focolai negli allevamenti di visoni, che segnalano una deriva genetica/antigenica di SARS-CoV-2 a seguito dell'introduzione da parte dell'uomo, l'ECDC ha recentemente pubblicato un documento sulla valutazione di rischio rapido per la salute umana della variante SARS-CoV-2 correlata al visone [36]. La tabella seguente riassume gli scenari per Danimarca ed Olanda ed i livelli di rischio rispetto alle variabili trasmissibilità, gravità, immunità, reinfezione e trattamenti.

Valutazione del rischio per la salute umana rappresentato dalla variante SARS-CoV-2 correlata al visone (dall'ECDC, 2020, modificato)

	Scenario (Danimarca e Olanda)	Valutazione del rischio
<i>Trasmissibilità</i>	Le varianti di visone SARS-CoV-2 sono in grado di circolare rapidamente negli allevamenti di visoni e all'interno delle popolazioni prossime agli allevamenti, tuttavia presentano una ridotta trasmissibilità rispetto ad altre varianti circolanti di SARS-CoV-2.	la probabilità di infezione da varianti di visone SARS-CoV-2 è valutata bassa per la popolazione generale, moderata per le popolazioni in aree con un'alta concentrazione di allevamenti di visoni e molto alta per gli individui con esposizione professionale.
<i>Gravità</i>	I pazienti infettati con varianti correlate al visone (inclusa la variante Cluster 5 in Danimarca) non hanno mostrato sintomi clinici più gravi di quelli infettati con varianti non correlate al visone.	La gravità dell'infezione COVID-19 sembra essere simile a quella associata a varianti non correlate al visone. L'impatto è basso per la popolazione generale e molto alta per gli individui con fattori di rischio elevato come gli anziani.
<i>Immunità, reinfezione, vaccinazione e terapie</i>	solo la variante 'Cluster 5' ha sollevato preoccupazioni a causa del suo effetto sull'antigenicità.	sono necessarie indagini per valutare il rischio di reinfezione, di ridotta efficacia del vaccino o ridotto beneficio del trattamento con plasma da pazienti convalescenti o con anticorpi monoclonali.
<i>Diffusione transfrontaliera</i>	Ad oggi nessuna non è stato osservato alcuna diffusione transfrontaliera attraverso l'uomo di varianti SARS-CoV-2 correlate al visone nei paesi dell'UE/SEE e nel Regno Unito	Esiste il rischio di adattamento genetico nelle popolazioni di visoni che dia luogo a un vantaggio selettivo in regioni con intensa attività di allevamento di visoni.

	<p>Nessuna indicazione che il potenziale di diffusione transfrontaliera sia diverso da quello di altre varianti di SARS-CoV-2.</p> <p>Una mutazione (Y453F) che definisce varianti correlate al visone è stata rilevata al di fuori dell'Europa.</p> <p>Negli ultimi mesi, la trasmissione è avvenuta solo in Danimarca ed in una certa misura nei Paesi Bassi.</p>	<p>Esiste il rischio di potenziale circolazione dei ceppi Y453F</p> <p>Esiste il rischio di diffusione transfrontaliera.</p> <p>La diffusione transfrontaliera delle varianti SARS-CoV-2 relative al visone nei paesi dell'UE/SEE e nel Regno Unito attraverso gli animali e i prodotti animali sembrano molto bassi.</p>
--	---	---

Riguardo invece al rischio di introduzione umana di SARS-CoV-2 in popolazioni di animali sensibili allevati per la produzione di alimenti e pellicce, l'OIE nel recente documento '*Guidance on working with farmed animals of species susceptible to infection with SARS-CoV-2*' propone una linea guida per la valutazione del rischio basata sull'evidenza ricavata da studi sperimentali ed infezioni naturali [57]. Nel documento viene inoltre sottolineata la necessità di: - un approccio *One Health* con un maggiore coordinamento tra i settori dell'agricoltura, sanità animale e salute umana (comprese la salute e la sicurezza sul lavoro); - di un valutazione dei rischi e delle modalità di trasmissione associati ai diversi sistemi di allevamento: - dell'adozione di misure tempestive ed efficaci nel caso di introduzione di SARS-CoV-2 in un allevamento. I risultati della valutazione del rischio effettuata dall'OIE sono riassunti nella tabella seguente:

Valutazione del rischio di infezione SARS-COV-2 di animali d'allevamento

Animali allevati per la produzione di alimenti e pellicce	Evidenza (studi sperimentali ed infezione naturale)	Livello di rischio
<i>Pollame</i>	Infezioni sperimentali di diversi gruppi di ricerca su polli, anatre e tacchini. In nessuno degli esperimenti è stata dimostrata l'infezione e dunque il pollame non è suscettibile	molto basso trasmissione uomo-animale, trascurabile per la trasmissione animale-uomo, trascurabile per la trasmissione tra animali.
<i>Suino</i>	Infezioni sperimentali di diversi gruppi di ricerca. In nessuno degli esperimenti è stata dimostrata l'infezione dei suini e trasmissione. I suini sembrano avere un basso livello di suscettibilità, o richiedono una dose infettiva molto alta per indurre un basso livello di infettività.	molto basso trasmissione uomo-animale, trascurabile per la trasmissione animale-uomo, trascurabile per la trasmissione tra animali

<i>Bovino</i>	In un solo studio di infezione sperimentale due dei sei bovini infetti hanno mostrato livelli molto bassi di replicazione virale seguiti da sierconversione. Pertanto i bovini sembrano avere un basso livello di suscettibilità.	molto basso trasmissione uomo-animale, trascurabile per la trasmissione animale-uomo, trascurabile per la trasmissione tra animali
<i>Mustelidi (visone, furetto)</i>	Infezione naturale del visone d'allevamento in Danimarca, Paesi Bassi, Italia, Spagna, Svezia, Grecia e Stati Uniti. L'infezione può essere sintomatica (segni clinici e aumento della mortalità) o asintomatica. La trasmissione da persone infette è considerata la principale fonte di infezione per gli animali. Evidenza di trasmissione visone-uomo (Olanda, Danimarca). Diversi gruppi di infezioni sperimentali hanno dimostrato che i furetti sono sensibili.	alto per la trasmissione uomo-animale, moderato per la trasmissione animale-uomo, molto alto per la trasmissione tra animali.
<i>Cane procione</i>	Uno studio sperimentale ha dimostrato la suscettibilità del cane procione all'infezione SARS-CoV-2 e la trasmissione dell'infezione. Non ci sono segnalazioni di infezione naturale di cani procione nel contesto della pandemia di SARS-CoV-2.	alto per la trasmissione uomo-animale, moderato per la trasmissione animale-uomo, alto per la trasmissione tra animali
<i>Coniglio</i>	Uno studio sperimentale ha dimostrato la suscettibilità dei conigli all'infezione da SARS-CoV-2, inclusa la propagazione del virus e la sierconversione con titoli virali elevati. Una sensibilità ridotta o nulla è stata osservata dopo l'infezione di animali con inoculo a titolo inferiore.	basso per la trasmissione uomo-animale basso per la trasmissione animale-uomo

In una precedente pubblicazione l'OIE valuta la probabilità di esposizione umana ed animali a SARS-CoV-2 nelle aree colpite da COVID-19, attraverso il contatto con animali selvatici, allevati, da compagnia, acquatici, manipolazione e/o consumo di carcasse di animali, o attraverso fluidi corporei e secrezioni [58]. Va precisato che il documento non include la valutazione della probabilità di infezione umana o animale successiva all'esposizione. In particolare, l'OIE ritiene che per quanto riguarda il contatto con gli animali allevati, il rischio sia trascurabile, ed estremamente improbabile per i suini vivi e il pollame in generale. Al momento la probabilità di esposizione non può essere valutata per le specie vive di ovini, caprini, bovini, camelidi, conigli ed equini poiché le informazioni disponibili sono limitate all'affinità di legame tra recettori ACE2 e RBD di SARS-CoV-2. Il contatto con animali da compagnia vivi è considerato a rischio: - moderato (cioè potenzialmente presente) per gatti, furetti e criceti e animali domestici esotici non comuni suscettibili, come scimmie e pipistrelli di proprietà o in contatto con pazienti COVID-19, animali infetti o ambienti noti per essere contaminati da SARS-CoV-2; - basso (cioè improbabile che si verifichi) per cani da compagnia posseduti da o in contatto con pazienti COVID-19, animali infetti o ambienti noti per essere contaminati da SARS-CoV-2. La probabilità di esposizione non può essere attualmente valutata per

animali domestici esotici e altri mammiferi o rettili poiché le informazioni disponibili sono limitate alla loro affinità di legame ACE2 con SARS-CoV-2 RBD. Un *caveat* necessario nella valutazione dell'OIE è che il nome di alcune specie animali non implica un loro ruolo nello spill-over zoonotico di SARS-CoV-2, ritenuto che: un virus precursore diretto non è stato finora rilevato in nessuna specie di animali selvatici; - non è noto se il virus precursore stia ancora circolando nel serbatoio originale o nell'ospite intermedio. Ciò detto, se si considerano i milioni di casi umani di COVID-19 con la conseguente elevata diffusione virale in nuovi ambienti contaminati diversi dal serbatoio naturale originale, appare prioritario effettuare questo tipo di valutazione del rischio e verificare la suscettibilità delle diverse specie animali.

Strategie di prevenzione gestione del rischio SARS-CoV-2 negli animali

Visoni

Al fine di ridurre il rischio per la salute pubblica, le autorità sanitarie nazionali dovrebbero prendere in considerazione l'implementazione di misure per gli allevamenti, personale e comunità a contatto con gli allevamenti, secondo le linee seguenti:

- test molecolari o antigenici sull'uomo, sequenziamento e caratterizzazione delle proprietà antigeniche ed infettività virale
- prevenzione delle infezioni e misure di controllo per gli allevatori di visoni ed i visitatori
- sperimentazione sugli animali e prevenzione della diffusione dagli animali
- sviluppo di strategie di preparazione e risposta secondo l'approccio *One Health*: una risposta tempestiva ed efficace richiede un coordinamento rafforzato tra le competenze in agricoltura, salute degli animali e salute umana (comprese la salute e la sicurezza sul lavoro).

Considerato il potenziale rischio zoonotico di SARS-CoV-2, sono necessarie precauzioni nei contatti e manipolazione di animali allevati e pet, in particolare se quest'ultimi sono stati esposti ad altri animali o persone potenziali fonte di contagio SARS-CoV-2. Come fanno notare il *Royal Veterinary College* [59] e l'OIE [60] in virtù della possibile condivisione dell'infezione SARS-COV-2 tra animali e persone, analogamente alle raccomandazioni generali per la popolazione miranti a limitare la diffusione di COVID-19, anche per gli animali da compagnia dovrebbero essere adottate le seguenti misure igieniche di base: - limitare il contatto degli animali con persone malate o sottoposte a cure

mediche per COVID-19; - se possibile, individuare un altro membro della famiglia che si prenda cura degli stessi: - uso della mascherina e lavaggio delle mani dopo aver toccato e portato a passeggio gli animali. Gli animali appartenenti a proprietari con infezione COVID-19 dovrebbero essere tenuti al chiuso il più possibile evitando il contatto con altri animali. E' chiaro che mano a mano che emergono nuove informazioni, le raccomandazioni possono cambiare. Il CDC di Atlanta [61] insieme ad altre organizzazioni formulano le stesse raccomandazioni almeno fino a quando non saranno note ulteriori informazioni sul virus e sul ruolo degli animali da compagnia. La *World Small Animal Veterinary Association* (Associazione mondiale dei Veterinari degli animali da compagnia) fornisce informazioni più dettagliate sugli animali da compagnia e COVID-19 in un documento indirizzato sia ai medici veterinari sia ai proprietari di animali da compagnia. Vengono ricordate le regole igieniche di base che si applicano per le infezioni batteriche (es. E. coli e Salmonella) consistenti nel lavaggio frequente delle mani con acqua e sapone dopo aver toccato gli animali [62].

In conclusione, considerato l'ampio spettro di animali recettivi a SARS-CoV-2 ed il potenziale rischio zoonotico, appare sempre più necessaria l'adozione di comportamenti precauzionali nei contatti diretti o indiretti con animali domestici o da compagnia. A riguardo, come già accennato, sono disponibili linee guida finalizzate a limitare la diffusione di SARS-CoV-2 sia per gli animali da compagnia che di allevamento. Alla luce dei recenti eventi di antroponosi inversa e della deriva genetica/antigenica del SARS-CoV-2 negli allevamenti di visoni, successiva all'introduzione da parte dell'uomo, non si può escludere che eventi simili possano verificarsi con altre specie animali all'interno della gamma degli ospiti recettivi a SARS-CoV-2, e che la potenziale formazione di un serbatoio non umano di SARS-CoV-2 possa estendersi ai mustelidi in cattività o altri animali selvatici da cui il virus potrebbe ritornare all'uomo [63].

7 dicembre 2020

Riferimenti bibliografici

1. Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, W., Zhang, L...Shi, Z.L.,(2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270–273. [2https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7).
2. https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?reportid=33885.

3. McAloose, D., Laverack, M., Wang, L., Killian, M. L., Caserta, L. C., Yuan, F...Diel, D.G.1037 (2020). From people to Panthera: natural SARS-CoV-2 infection in tigers and lions at the Bronx Zoo. *mBio* 11:e02220-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02220-20>.
4. OIE, Follow-up report, https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=33546.
5. The Government of the Hong Kong , Special administrative region, press release, Pet cat tests positive for COVID-19, virus, <https://www.info.gov.hk/gia/general/202003/31/P2020033100717.htm>.
6. https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=35583.
7. https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COVID-19/Belgium_28.03.20.pdf.
8. Segalés, J., Puig, M., Rodon, J., Avila-Nieto, C., Carrillo, J., et al. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 202010817. Advance online publication. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010817117>.
9. Events in animals. OIE Members have been keeping the OIE updated on any investigations or outcomes of investigations in animals. <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019novel-coronavirus/events-in-animals/>.
10. Shi, J., Wen, Z., Zong, G., Yang, H., Wang, C., Liu, R... Bu, Z. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and different domestic animals to SARS-coronavirus-2. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015347v1.full.pdf>.
11. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S. & Li F. 2020. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*, 94 (7). pii: e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
12. Oreshkova, N., Molenaar, R.J., Vreman, S., Harders, F., Munnink, B.B.O., der Honing, R.W.H....Stegeman, A. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill.* 25(23):pii=2001005. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>.
13. Schlottau, K., Rissmann, M., Graaf, A., Schöon, J., Sehl, J., Wylezich, C., H'oper, D., Mettenleiter, T.C., Balkema-Buschmann, A., Harder, T., Grund, C., Hoffmann, D., Breithaupt, A., Beer, M., 2020. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *Lancet Microbe*. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30089-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6).
14. Gaudreault, N.N., Trujillo, J.D., Carossino, M., Meekins, D.A., Morozov, I., Madden, D. W., Indran, S.W., Bold, D., Balaraman, W., Kwon, T., Artiaga, B.L., Cool, K., Garcia- Sastre, A., Ma, W., Wilson, W.C., Henningson, J., Balasuriya, U.B.R., Richt, J.A., 2020. SARS-CoV-2 infection, disease and transmission in domestic cats. *Emerging Microbes and Infections* 2322–2332. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1833687>.
15. Schulz, C., Schoierer, R., Grundl, L., Juric-Neubauer, A., Sutter, G., Hartmann, K., von Kockritz-Blickwede, M., Beer, M., & Volz, A. (2020). SARS-CoV-2 infection, cat, Germany. Retrieved from <https://promedmail.org/promedmail-post/?id=7332909>.
16. Trimpert, J., Vladimirova, D., Dietert, K., Abdelgawad, A., Kunec, D., Dökel, S., Voss, A., Gruber, A. D., Bertzbach, L. D., & Osterrieder, N. (2020). The Roborovski Dwarf Hamster Is A Highly Susceptible Model for a Rapid and Fatal Course of SARS-CoV-2 Infection. *Cell Reports*, 108488. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108488>.
17. Johansen, M.D., Irving, A., Montagutelli, X. et al. Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Mucosal Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00340-z>.

18. Conrad M.F., Breithaupt, A., Müller, T., Sehl J., Buschmann, A.B., Rissmann, M... Mettenleiter, T.C. (2020). Susceptibility of raccoon dogs for SARS-CoV-2. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.19.256800>.
19. Zhao, Y., Wang, J., Kuang, D., Xu, J., Yang, M., et al. (2020). Susceptibility of tree shrew to SARS-CoV-2 infection. *Scientific reports*, 10(1), 16007. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72563-w>.
20. Deng, J., Jin, Y., Liu, Y., Sun, J., Hao, L., et al. (2020). Serological survey of SARS-CoV-2 for experimental, domestic, companion and wild animals excludes intermediate hosts of 35 different species of animals. *Transboundary and emerging diseases*, 67(4), 1745–1749. <https://doi.org/10.1111/tbed.13577>.
21. Sit, T.H.C., Brackman, C.J., Ip, S.M. et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5>.
22. Zhang Q, Zhang H, Huang K, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. bioRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.04.01.021196.
23. Patterson, E. I., Elia, G., Grassi, A., Giordano, A., Desario, C., et al. (2020). Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy. bioRxiv : the preprint server for biology, 2020.07.21.214346. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214346>.
24. Schrenzel MD, Tucker TA, Stalis IH, Kagan RA, Burns RP, Denison AM, et al. Pandemic (H1N1) 2009 virus in 3 wildlife species, San Diego, California, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17.
25. Messenger A, Barnes A, Gray GC. Reverse zoonotic disease transmission (Zooanthroponosis): a systematic review of seldom-documented human and biological threats to animals. *PLoS ONE*. 2014; 9 (2):e89055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089055> PMID: 24586500.
26. Munir, K., Ashraf, S., Munir, I., Khalid, H., Muneer, M. A., et al. (2020). Zoonotic and Reverse Zoonotic Events of SARS-CoV-2 and their Impact on Global Health. *Emerging microbes & infections*, 1–35. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1827984>.
27. Edwards SJL, Santini JM. Anthroponotic risk of SARS-CoV-2, precautionary mitigation, and outbreak management. *Lancet Microbe*. 2020;1(5):e187-e188. doi:10.1016/S2666-5247(20)30086-0.
28. Salajegheh Tazerji, S., Magalhães Duarte, P., Rahimi, P., Shahabinejad, F., Dhakal, S., et al. (2020). Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to animals: an updated review. *Journal of translational medicine*, 18(1), 358. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02534-2>.
29. Rania Gollakner and Ilaria Capua. Is COVID-19 the first pandemic that evolves into a panzootic? *veterinaria Italiana* 2020, 56 (1), 11-12. doi: 10.12834/VetIt.2246.12523.1.
30. IPBES (Intergovernmental Platform on Biodiversity and Ecosystem Services Workshop on Biodiversity and Pandemics). 2020. WORKSHOP REPORT. <https://zenodo.org/record/4270373#.X8y1PGhKhPY>.
31. Michael T. Osterholm & Mark Olshaker. *Deadliest Enemy: Our War Against Killer Germs* Hardcover – March 14, 2017. Book.
32. https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/Update_6_Letter_to_the_OIE_on_Sars-CoV-2_in_Denmark_5_november2020.pdf.
33. https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/Italy_COVID_30.10.2020.pdf.
34. https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/Informe_visiones_OIE_16.07.20_.pdf.
35. https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/Sweden_mink_6Nov2020.pdf.
36. https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/Italy_COVID_30.10.2020.pdf.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Detection of new SARS-CoV-2 variants related to mink. Rapid risk assessment. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-SARS-CoV-2-in-mink-12-nov-2020.pdf>.
38. https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/stakeholder-info/sa_by_date/sa-2020/sa-08/sare-cov-2-mink.
39. Oreshkova, N., Molenaar, R.J., Vreman, S., Harders, F., Munnink, B.B.O., der Honing, R.W.H....Stegeman, A. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May

2020. Euro Surveill. 25(23):pii=2001005. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005>.
40. Molenaar, R.J., Vreman, S., van der Honing, R.W.H, Zwart, R., de Rond, J... van der Poel, W.H.M. (2020). Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (Neovison vison). *Veterinary Pathology* 1-5. Brief communication.. DOI: 10.1177/0300985820943535.
 41. Munnink, B.B.O., Sikkema, R.S., Nieuwenhuijse, D.F., Molenaar, R.J., Munger, E... Koopmans, M.P.G. (2020). Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*. eabe5901. doi: 10.1126/science.abe. Epub ahead of print. PMID: 1066 33172935.
 42. OIE (2020c). Guidance on working with farmed animals of species susceptible to infection with 1077 SARS-CoV-2. Draft published 05/11/2020. https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/Draft_OIE_Guidance_farmed_animals_cleanMS05.11.pdf.
 43. Ministry of Environment and Food of Denmark COVID-19: all mink in Denmark must be culled. <https://en.mfv.dk/news/news/nyhed/covid-19-all-mink-in-denmark-must-be-culled/>.
 44. Lassaunière R Fonager J Rasmussen M et al. SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink and their spread to humans. https://files.ssi.dk/Mink-cluster-5-short-report_AFO2.
 45. WHO. SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark. *Disease Outbreak News*. 6 November 2020. <https://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov2-denmark/en/>.
 46. <https://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov2-denmark/en/>.
 47. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(21), 11727–11734. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>.
 48. Luan, J., Lu, Y., Jin, X., & Zhang, L. (2020). Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and biophysical research communications*, 526(1), 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.047>.
 49. Damas, J., Hughes, G. M., Keough, K. C., Painter, C. A., Persky, N. S., et al. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(36), 22311–22322. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010146117>.
 50. Meekins, D. A., Morozov, I., Trujillo, J. D., Gaudreault, N. N., Bold, D., Carossino, M., Artiaga, B. L., Indran, S. V., Kwon, T., Balaraman, V., Madden, D. W., Feldmann, H., Henningson, J., Ma, W., Balasuriya, U., & Richt, A. (2020). Susceptibility of swine cells and domestic pigs to SARS-CoV-2. *Emerging microbes & infections*, 1–24. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1831405>
 51. Li, Y., Wang, H., Tang, X., Fang, S., Ma, D., et al. (2020). SARS-CoV-2 and three related coronaviruses utilize multiple ACE2 orthologs and are potently blocked by an improved ACE2-Ig. *Journal of virology*, JVI.01283-20. Advance online publication. <https://doi.org/10.1128/JVI.01283-20>.
 52. Zhao X, Chen D, Szabla R, Zheng M, Li G, Du P, Zheng S, Li X, Song C, Li R, Guo J-T, Junop M, Zeng H, Lin H. 2020. Broad and differential animal angiotensin-converting enzyme 2 receptor usage by SARS-CoV-2. *J Virol* 94:e00940-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00940-20>.
 53. Chu, H., Chan, J. F., Yuen, T. T., Shuai, H., Yuan, S., et al. (2020). Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *The Lancet. Microbe*, 1(1), e14–e23. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5).
 54. Meekins, D. A., Morozov, I., Trujillo, J. D., Gaudreault, N. N., Bold, D., et al. (2020). Susceptibility of swine cells and domestic pigs to SARS-CoV-2. *Emerging microbes & infections*, 1–24. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1831405>.
 55. Di Teodoro, G., Valleriani, F., Puglia, I., Monaco, F., Di Pancrazio, C., Luciani, M., Krasteva, I., Petrini, A., Marcacci, M., D’Alterio, N., Curini, V., Iorio, M., Migliorati, G., Di Domenico, M., Morelli, D., Calistri, P., Savini, G., Decaro, N., Holmes, E. C., & Lorusso, A. (2021). SARS-CoV-2 replicates in respiratory ex

- vivo organ cultures of domestic ruminant species. *Veterinary Microbiology*, 252, 108933. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108933>.
56. <https://www.ssi.dk/om-ssi/kontakt/medarbejdere/k/kaare-moelbak-krm>.
57. OIE (2020c). Guidance on working with farmed animals of species susceptible to infection with SARS-CoV-2. Draft published 05/11/2020. https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/Draft_OIE_Guidance_farmed_animals_cleanMS05.11.pdf.
58. OIE (2020d). Exposure of humans or animals to SARS-COV-2 from wild, livestock, companion and aquatic animals. Qualitative exposure assessment. *FAO Animal Production and Health/paper 181*. <http://www.fao.org/3/ca9959en/CA9959EN.pdf>.
59. <https://www.rvc.ac.uk/news-and-events/rvc-news/companion-animals-and-covid-19>.
60. <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019novel-coronavirus/>.
61. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#2019-nCoV-and-animals>.
62. https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19_WSAVA-Advisory-Document-Mar-19-2020.pdf.
63. Koopmans, M. (2020). SARS-CoV-2 and the human-animal interface: outbreaks on mink farms. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30912](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30912).