

SARS-COV-2 TRÊN ĐỘNG VẬT

Nguyễn Vũ Sơn, Nguyễn Thị Hoa*, Bùi Trần Anh Đào, Bùi Thị Tố Nga, Nguyễn Thị Hương Giang, Hoàng Minh, Trần Minh Hải, Nguyễn Thị Yến, Nguyễn Thị Lan, Nguyễn Hữu Nam

Khoa Thú y, Học viện Nông nghiệp Việt Nam

*Tác giả liên hệ: hoanguyenty@vnua.edu.vn

Ngày nhận bài: 25.08.2020

Ngày chấp nhận đăng: 29.03.2021

TÓM TẮT

COVID-19 (Coronavirus disease) là bệnh truyền nhiễm gây ra bởi chủng coronavirus mới gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng, được đặt tên là SARS-CoV-2. COVID-19 đang tác động tới nhiều mặt và đặt ra tình trạng khẩn cấp về vấn đề sức khỏe toàn cầu. Chỉ trong một thời gian ngắn, SARS-CoV-2 đã có mặt ở 213 quốc gia. Khả năng truyền lây virus từ dơi sang người đang được nghi ngờ là con đường chính gây ra dịch. Trước cuộc khủng hoảng sức khỏe này, nhiều câu hỏi cấp bách liên quan đến SARS-CoV-2 và sự nhiễm virus trên động vật được đặt ra. Đồng thời, một số mô hình động vật đã được báo cáo như là mô hình triển vọng trong đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc kháng virus hoặc thử nghiệm vaccin phòng SARS-CoV-2. Do đó, bài tổng quan này thảo luận ngắn gọn về COVID-19 với nội dung tập trung chủ yếu vào vai trò và tính nhạy cảm của động vật với SARS-CoV-2.

Từ khoá: COVID-19, động vật, mô hình động vật, SARS-CoV-2, thú cưng.

SARS-CoV-2 in Animals

ABSTRACT

COVID-19 (Coronavirus disease) is an infectious disease caused by a novel strain of Coronavirus that causes a severe acute respiratory syndrome, known as SARS-CoV-2. COVID-19 has posed a serious global public health emergency. Within a short period of time, the spread of the virus has been recorded in 213 countries. The zoonotic transmission from the bat (bat-to-human) is suspected as the route of disease origin. Furthermore, the emerging public health crisis raises many urgent questions regarding SARS-CoV-2 and animal infection. Several animal models have been reported as candidates for evaluating the efficacy and safety of antiviral drugs or experimental vaccine trials against SARS-CoV-2. Therefore, this review briefly discusses COVID-19/ SARS-CoV-2 with a particular focus on animal roles and their susceptibility to the virus.

Keywords: Animals, animal models, COVID-19, pets, SARS-CoV-2.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cuối năm 2019, một căn bệnh viêm phổi bất thường trên người xuất hiện ở Vũ Hán, Trung Quốc (Zhu & cs., 2020), nhanh chóng lây lan rộng ra nhiều quốc gia trên toàn thế giới, và trở thành vấn đề sức khỏe toàn cầu chưa từng có. Nguyên nhân sau đó được xác định là một chủng coronavirus mới có liên quan chặt chẽ với hội chứng hô hấp cấp tính nặng do coronavirus (SARS-CoV) gây ra dịch bệnh năm 2003 (Zhu & cs., 2020). Virus gây bệnh sau đó được WHO gọi

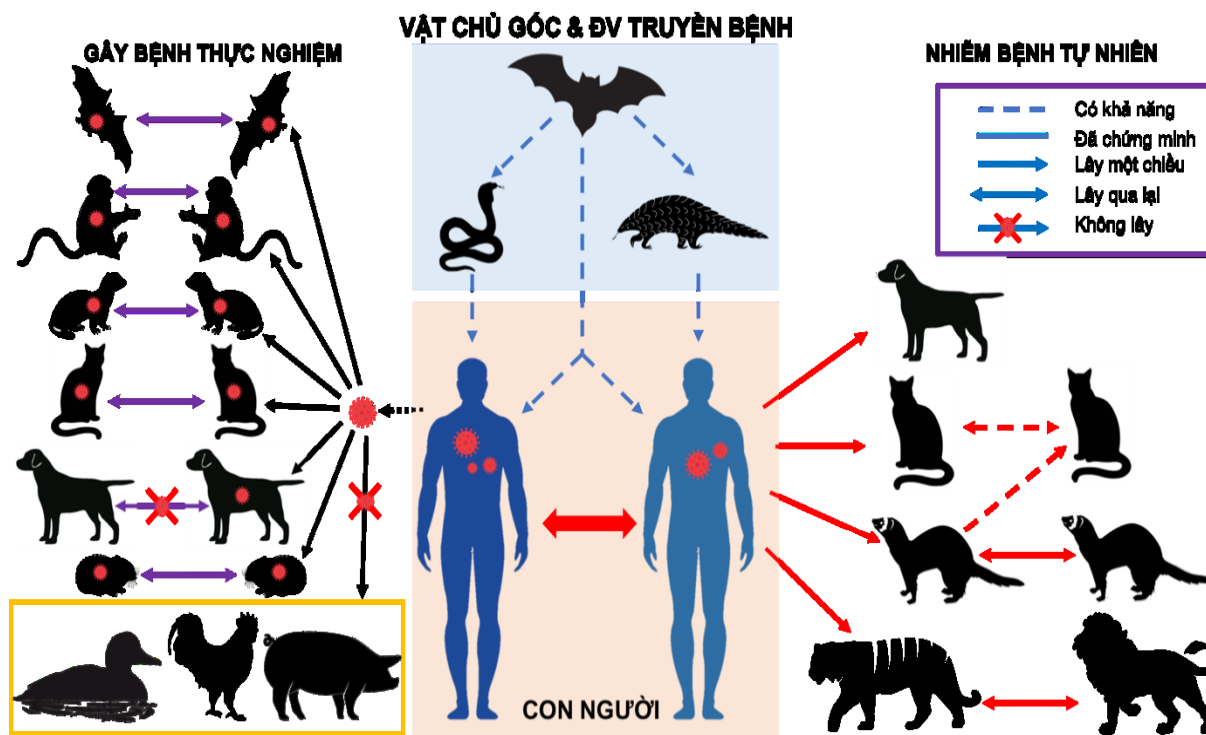
là 2019-nCoV (2019 novel Coronavirus) gây bệnh COVID-19 (WHO, 2020). Ủy ban Danh pháp quốc tế về phân loại virus cuối cùng thống nhất đặt tên là SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). SARS-CoV-2 thuộc chi Betacoronavirus, phân họ Coronavirinae, họ Coronaviridae, bộ Nidovirales được xác định là một chủng mới chưa từng xuất hiện trước đây ở người hay động vật (Zhu & cs., 2020). SARS-CoV-2 là virus ARN nên có tỷ lệ đột biến cao do

ARN polymerases có xu hướng tạo lỗi trong quá trình sao chép, tái tổ hợp di truyền tạo ra nhiều biến thể hơn (Duffy, 2018). Theo Su & cs. (2016): bộ gen của Coronavirus lớn giúp chúng linh động hơn trong việc sửa đổi bộ gen bằng cách đột biến và tái tổ hợp, từ đó làm tăng xác suất biến đổi trong cùng loài, giữa các loài để xuất hiện virus mới khi có điều kiện thích hợp. Một số nghiên cứu cũng khẳng định cả SARS-CoV và SARS-CoV-2 đều sử dụng thụ thể men chuyển angiotensin 2 (ACE2) để bám dính và xâm nhập vào tế bào vật chủ và người (Letko & cs., 2020; Zhou & cs., 2020).

Nhóm bệnh nhân đầu tiên mắc COVID-19 đều có điểm chung là liên quan tới chợ buôn bán hải sản tươi sống ở Vũ Hán với nhiều gian hàng cung cấp động vật hoang dã còn sống như: chim, thỏ, rắn, tê tê,... (Zhou & cs., 2020). Do vậy, giả thuyết về sự liên quan giữa SARS-CoV-2 với động vật và vai trò trung gian truyền lây giữa động vật sang người được nhiều nhóm tập trung nghiên cứu. Đến nay, nhiều kết quả nghiên cứu đã chỉ ra mối liên

quan giữa người và động vật về SARS-CoV-2 (Hình 1). Trong đó, sự liên hệ giữa SARS-CoV-2 với dơi lá mũi (*Rhinolophus spp.*): tê tê và loài bò sát ít nhiều được chứng minh qua so sánh trình tự gen,... (Ji & cs., 2020; Lam & cs., 2020; Liu & cs., 2020; Zhou & cs., 2020). Bên cạnh đó, nhiều trường hợp động vật bị nhiễm SARS-CoV-2 từ người đã được báo cáo và khẳng định (AVMA, 2020a; Hosie & cs., 2020). SARS-CoV-2 trên động vật thực sự trở nên đáng quan tâm và lo ngại khi đã xuất hiện bằng chứng ban đầu về khả năng truyền từ động vật (chồn nâu) sang người được báo cáo ở trang trại nuôi chồn ở Hà Lan (AVMA, 2020b; Oreshkova & cs., 2020).

Dịch vẫn đang lan rộng, WHO và toàn thế giới đặt hi vọng vào các vaccin phòng COVID-19 đang được gấp rút chế tạo và thử nghiệm. Khi vaccin đã hoàn thành bước *in vitro*, mô hình động vật thí nghiệm sẽ là bước quan trọng tiếp theo để thử nghiệm và đánh giá hiệu quả cũng như tính an toàn của vaccin trước khi thử nghiệm trên người.



Nguồn: Nguyễn Vũ Sơn & cs., 2020.

Hình 1. Mối liên hệ và khả năng truyền lây của SARS-CoV-2 giữa người và động vật

Việt Nam với sự chỉ đạo quyết liệt của Chính phủ, đã có 99 ngày không có ca nhiễm mới trong cộng đồng (từ ngày 16/04/2020), giúp kinh tế và đời sống dần ổn định. Tuy nhiên, ngày 24/7/2020, dịch bất ngờ bùng phát trở lại với số ca tăng nhanh và khó kiểm soát. Trước nguy cơ dịch sẽ diễn biến nhanh trong nước và quốc tế, nhiều câu hỏi cấp bách về SARS-CoV-2 đã được đặt ra. Thú cảnh có mắc bệnh không? Loài vật nào sẽ cảm nhiễm với virus? Trong nỗ lực phát triển vaccin phòng COVID-19, những động vật nào có thể sử dụng để mô hình hoá chính xác và phù hợp nhất?... Do đó, bài tổng hợp này nhằm cung cấp thông tin mới nhất về mối liên hệ giữa SARS-CoV-2 với các loài động vật thời gian qua, cũng như loại động vật cần cảm đến nay đã được sử dụng trong gây bệnh thực nghiệm và kiểm nghiệm sản xuất vaccin phòng SARS-CoV-2.

2. ĐỘNG VẬT CÓ THỂ MANG VIRUS TRONG TỰ NHIÊN

Phần lớn bệnh do virus gây bệnh nguy hiểm trên người có nguồn gốc từ vật nuôi, thú cảnh hoặc động vật hoang dã (Bengis & cs., 2004; Hayman, 2016). Để kiểm soát bệnh hiệu quả, ngoài vaccin thì việc xác định các ổ chứa mầm bệnh trên động vật đóng vai trò quan trọng. Mầm bệnh truyền lây từ động vật lây sang người và lây nhiễm sang nhiều loại vật chủ (Ví dụ: virus cúm,...) được chứng minh là một yếu tố nguy cơ nghiêm trọng cho sự xuất hiện và xuất hiện trở lại ở người (Taylor & cs., 2001). Dù chưa thể khẳng định cũng như chưa có bằng chứng chính xác nguồn gốc của SARS-CoV-2, nhưng giả thuyết rằng SARS-CoV-2 có nguồn gốc động vật đã và đang thuyết phục hơn cả (Zhai & cs., 2020). Hiện nay, dơi, tê tê và bò sát hoang dã là các động vật đã được nhắc đến với bằng chứng và vai trò khác nhau (Hình 1) (Ji & cs., 2020; Lam & cs., 2020; Liu & cs., 2020; Zhou & cs., 2020).

Dơi (*Rhinolophus affinis*): Dơi là ổ chứa SARS-CoV (2003-2004) (Li & cs., 2005) và các CoV khác nhau liên quan đến SARS và MERS (Hayman, 2016). Do đó, dơi rất có thể là nguồn

chứa tiềm năng hiện tại đối với SARS-CoV-2. Theo kết quả giải trình tự gen, chủng coronavirus trên dơi (bat-CoV) (được xác định là RaTG13) tìm thấy trên dơi lá mũi (*rhinolophus affinis*) ở tỉnh Vân Nam, Trung Quốc giống 96,2% toàn bộ trình tự đã xác định của SARS-CoV-2 (Zhou & cs., 2020). Dựa vào so sánh trình tự gene với độ tương đồng cao, dơi có nhiều khả năng là vật chủ gốc của virus hay là nguồn lây tiên phát của virus (York, 2020; Zhou & cs., 2020).

Tê tê Malaysia (*Manis javanica*): Dù chủng bat-CoV (RaTG13) có sự tương đồng cao với SARS-CoV-2, nhưng do hạn chế trong tiếp xúc giữa dơi và người nên nhiều nhà khoa học tin rằng SARS-CoV-2 nhiều khả năng cần vật chủ trung gian để có thể gây bệnh trên người (Zhai & cs., 2020). Điều này khá phù hợp với chủng coronavirus được tìm thấy trên loài tê tê Malaysia (pangolin-CoV) (Lam & cs., 2020). Pangolin-CoV này chỉ tương đồng với khoảng 90,3% toàn bộ nucleotide trên SARS-CoV-2. Tuy nhiên, trình tự axit amin của miền liên kết thụ thể (receptor binding domain - RBD) của gen S (Spike) tương đồng tới 96,8% với SARS-CoV-2, cao hơn mức tương đồng 66,35% - 89,56% của bat-CoV (Liu P & cs., 2020). Theo Zhang & cs. (2020): Pangolin-CoV có tới 5 gốc axit amin quan trọng liên quan đến khả năng tương tác với thụ thể ACE2 của người giống hệt với SARS-CoV-2, có thể đã cung cấp một phần gen đột biến cho SARS-CoV-2 trong quá trình tái tổ hợp (Lam & cs., 2020). Với khả năng liên kết mạnh mẽ với ACE2 của người, tê tê có nhiều khả năng tham gia vào quá trình tái tổ hợp SARS-CoV-2, và là vật chủ trung gian tiềm năng cho SARS-CoV-2 (Lam & cs., 2020; Liu P. & cs., 2020; Xiao & cs., 2020).

Loài bò sát (Rắn, rùa): Do dơi là đối tượng nằm trong chuỗi thức ăn của rắn, nên rắn cũng có khả năng đóng vai trò trung gian tiềm năng trong việc bùng phát COVID-19 ở Trung Quốc. Theo nghiên cứu của một số tác giả Trung Quốc, codon của SARS-CoV-2 với rắn và rùa có mối liên quan (Ji & cs., 2020; Liu & cs., 2020). Nghiên cứu này nghi ngờ vai trò trung gian của loài bò sát là rắn và rùa khi chúng có thể mang

mầm bệnh. Tuy nhiên, một nghiên cứu mới đây về ACE2 của rùa và rắn cho thấy chúng không có khả năng liên kết với protein S của SARS-CoV-2, do đó những loài bò sát này không nên được coi là vật chủ tiềm năng cho SARS-CoV-2 (Luan & cs., 2020). Đồng thời, việc truyền lây giữa động vật máu lạnh sang người cũng là những vấn đề mà nghiên cứu của Liu & cs. (2020) không thể chứng minh được.

3. ĐỘNG VẬT NUÔI CÓ THỂ NHIỄM SARS-COV-2

Trong 7 tháng kể từ khi bắt đầu bùng phát COVID-19 (01/01 - 31/7/2020): các trường hợp nhiễm bệnh trên động vật liên tiếp được công bố và cập nhật tới OIE. Tới ngày 08/06, có hơn 60 động vật thuộc nhiều loài khác nhau đã được xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 trên toàn thế giới được tổng hợp trong bảng 1. Các động vật được chia làm ba nhóm là động vật nuôi làm cảnh (chó, mèo); động vật sản xuất (chồn nâu) và động vật được nuôi trong vườn thú (hổ, sư tử). Trong đó, số lượng ca nhiễm chính thức được xác nhận và công bố trên động vật là 17 trường hợp trên mèo, 6 trường hợp trên chó, 5 trường hợp trên hổ, 3 trường hợp trên sư tử và nhiều trường hợp trên chồn nâu tại 17 trang trại (AVMA, 2020a; Hosie & cs., 2020). Động vật nhiễm đều được kiểm tra, đánh giá và khẳng định bằng kỹ thuật phòng thí nghiệm như RT-PCR, phân lập virus hoặc xét nghiệm kháng thể trung hoà (Bảng 1) (OIE technical factsheet, 2020).

Động vật cảnh:

Chó, mèo từ lâu đã trở thành động vật nuôi làm cảnh gần gũi ở nhiều quốc gia trên thế giới. Chính vì sự gần gũi về môi trường sống với con người, chó và mèo có thể mắc nhiều bệnh truyền nhiễm do người truyền cho. Năm 2009, khi dịch SARS bùng phát, nhiều trường hợp chó, mèo đã được báo cáo về khả năng nhiễm bệnh từ chủ nhân (Almendros, 2020a). Do đó, việc chó, mèo nhiễm SARS-CoV-2 được quan tâm ngay khi chủng Corona mới xác định gần gũi với virus SARS trước đây.

Chó là động vật đầu tiên được báo cáo về khả năng nghi nhiễm SARS-CoV-2 (Almendros,

2020a). Ngày 27/2/2020, Cục Nông - Ngư nghiệp và Bảo tồn Hồng Kông (AFCD) đã ra thông cáo báo chí về trường hợp nghi nhiễm SARS-CoV-2 trên chó sau khi xét nghiệm sàng lọc 15 chó cảnh của các hộ gia đình có bệnh nhân mắc COVID-19 (AFCD, 2020). Đây là một con chó giống Pomeranian (17 năm tuổi) nhiều lần cho kết quả dương tính “nhẹ” với SARS-CoV-2 khi xét nghiệm RT-PCR từ dịch swab xoang mũi - miệng. Theo AFCD, trường hợp này vẫn tiếp tục dương tính 12 ngày sau đó trước khi cho kết quả âm tính và được đưa trở về nhà. Khả năng lây từ chủ sang chó được đặt ra khi kết quả giải trình tự gen cho thấy sự đồng nhất cao giữa virus ở chó và virus trên người chủ (AFCD, 2020). Xét nghiệm kháng thể đặc hiệu của SARS-CoV2 trên mẫu máu của con chó này cho kết quả âm tính. Tuy nhiên, xét nghiệm tương tự tại phòng tham chiếu của WHO tại Hồng Kông có kết quả dương tính với mẫu máu được lấy sau đó hơn 3 tuần cho thấy cơ thể chó đã bắt đầu phát triển các đáp ứng miễn dịch với virus (Almendros, 2020a; Almendros & Gascoigne, 2020b). Phân lập virus được thực hiện sau đó cho kết quả âm tính giải thích cho kết quả RT-PCR dương tính yếu do không có virus sống trên chó (Almendros & Gascoigne, 2020b). Con chó không có bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào của COVID-19 từ khi được cách ly cho đến khi chết không rõ nguyên nhân 3 ngày sau khi được trở về nhà. Tuy nhiên, chủ con vật không đồng ý mổ khám nên nguyên nhân gây chết cho con chó 17 tuổi đang có bệnh lý nền không được xác định (Almendros, 2020a; Sit & cs., 2020). Vì vậy, nhiều ý kiến cho rằng, con chó chỉ bị tạp nhiễm virus do sống trong điều kiện mật độ virus tồn tại tại trong không khí cao. Tuy vậy, một con chó German shepherd không có biểu hiện lâm sàng cho kết quả dương tính với SARS-CoV-2 trong xét nghiệm RT-PCR, phân lập virus và kháng thể trung hoà từ Hồng Kông đã cho thấy khả năng lây SARS-CoV-2 từ người sang động vật (Almendros, 2020a; Sit & cs., 2020). Sau đó, những trường hợp dương tính với một trong 3 xét nghiệm (xét nghiệm RT-PCR, phân lập virus và kháng thể trung hoà) từ Hà Lan (1 trường hợp): Mỹ (1 trường hợp) (AVMA, 2020a)

và Nhật Bản (2 trường hợp) (Kyodo News, 2020) được báo cáo. Do đó, vấn đề không chỉ xảy ra ở Hồng Kông mà ở nhiều quốc gia có dịch COVID-19. Như vậy, 6/6 trường hợp chó nhiễm SARS-CoV-2 đều có chủ được xác định mắc COVID-19. Trong đó, 5/6 trường hợp chó nhiễm SARS-CoV-2 đều không có biểu hiện lâm sàng. Vấn đề về hô hấp nghiêm trọng và tiêu chảy chỉ gặp trên một con chó American bulldog Mỹ 8 năm tuổi ở Hà Lan âm tính với virus khi xét nghiệm RT-PCR nhưng xuất hiện kháng thể kháng SARS-CoV-2 trong mẫu huyết thanh. Điều thú vị là thú cảnh (chó và mèo) được nuôi chung với các trường hợp dương tính trên đều có kết quả xét nghiệm âm tính với cả kháng nguyên và kháng thể kháng SARS-CoV-2. Như vậy, dù chưa thể xác định chó nhiễm bệnh có truyền virus cho động vật khác hoặc truyền trở lại cho người hay không, nhưng bằng chứng đang cho thấy khả năng truyền lây này khó xảy ra dù cùng chung sống dưới một mái nhà (Sit & cs., 2020).

Đến nay, mèo là thú cảnh đặc biệt dễ mắc với SARS-CoV-2. Tất cả các trường hợp được báo cáo đến nay đều có chủ mắc COVID-19 hoặc sống trong khu vực có tỷ lệ mắc COVID-19 cao (Newman & cs., 2020). Trường hợp nhiễm bệnh đầu tiên trên mèo được báo cáo vào giữa tháng 3/2020 tại Bỉ khi một con mèo có dấu hiệu lâm sàng nhẹ như chán ăn, tiêu chảy, nôn, ho và thở nông (PRO/AH/EDR, 2020). Các dấu hiệu này xuất hiện một tuần sau khi người chủ tự cách ly ở nhà do mắc COVID-19. Con mèo có kết quả dương tính với SARS-CoV-2 khi xét nghiệm RT-PCR và khẳng định chắc chắn bằng kết quả giải trình tự gen. Tình trạng của mèo được cải thiện 9 ngày sau đó mà không cần điều trị. Sau đó, 16 trường hợp mới nhiễm SARS-CoV-2 trên mèo liên tiếp được báo cáo ở Hồng Kông (1 trường hợp) (Almendros, 2020b): Mỹ (3 trường hợp) (Newman & cs., 2020; AVMA, 2020a) và nhiều quốc gia châu Âu như Pháp (2 trường hợp) (Sailleau & cs., 2020; AVMA, 2020a): Tây Ban Nha (1 trường hợp): Nga (1 trường hợp): Đức (1 trường hợp) và Hà Lan (7 trường hợp) (AVMA, 2020a). Trong đó, tất cả 7 trường hợp nhiễm mới ở Hà Lan đều liên quan đến các trại nuôi

chồn nâu. Những trường hợp nhiễm bệnh trên mèo chủ yếu được khẳng định bằng xét nghiệm RT-PCR dịch swab hầu họng - giải trình tự gen và/hoặc xét nghiệm kháng thể trung hoà virus (16/17 trường hợp). Kết quả dương tính trong phân lập virus SARS-CoV-2 được báo cáo trên duy nhất một mèo ở bang Minnesota, Mỹ (AVMA, 2020a). Ở trường hợp nhiễm SARS-CoV-2, mèo thường không có biểu hiện hoặc biểu hiện lâm sàng nhẹ đến trung bình về hô hấp và tiêu hoá (Hosie & cs., 2020; Sailleau & cs., 2020). Có 16/17 con mèo được báo cáo đến nay đều hồi phục và cho kết quả âm tính sau thời gian theo dõi (AVMA, 2020a; Hosie & cs., 2020; Sailleau & cs., 2020). Một trường hợp dương tính với SARS-CoV-2 ở Tây Ban Nha bị chết được mổ khám kiểm tra. Kết quả khẳng định nguyên nhân chết không liên quan đến SARS-CoV-2 mà do biến chứng mạn tính của tim và cơ tim phì đại (AVMA, 2020a). Mẫu mô cơ quan trong mổ khám cũng như kết quả phân lập virus, huyết thanh học đang được thực hiện và đánh giá. Trong trường hợp được báo cáo ở Mỹ và Đức, các con mèo khác sống cùng trong điều kiện với mèo dương tính với SARS-CoV-2 đều cho kết quả xét nghiệm âm tính và/hoặc không biểu hiện triệu chứng lâm sàng (Newman & cs., 2020; AVMA, 2020a). Do đó, bằng chứng truyền lây SARS-CoV-2 từ người sang mèo là có, nhưng khả năng truyền giữa mèo với nhau không rõ ràng, các thí nghiệm gây nhiễm cần được thực hiện để có câu trả lời (Hosie & cs., 2020). Ngoài ra, mèo đóng vai trò gì trong việc truyền SARS-CoV-2 ở trại nuôi chồn ở Hà Lan cũng chưa được giải thích.

Trong một khảo sát từ 14/02-12/03/2020 về SARS-CoV-2 trên động vật, công ty IDEXX thực hiện xét nghiệm 4000 mẫu swab từ chó, mèo và ngựa ở những nơi COVID-19 đang lây nhiễm trong cộng đồng nhằm đánh giá khả năng lưu hành của virus. Kết quả đều âm tính cho thấy SARS-CoV-2 không lưu hành rộng rãi trên thú cảnh (IDEXX, 2020). Tuy nhiên, thời điểm lấy mẫu khi chưa lên tới đỉnh dịch cũng như lấy mẫu ngẫu nhiên thay vì từ gia đình có bệnh nhân mắc COVID-19 là những hạn chế trong kết quả của khảo sát này.

Động vật vườn thú:

Đầu tháng 4/2020, động vật họ mèo là hổ và sư tử cũng lần lượt được Tổ chức Thú y thế giới (OIE) báo cáo nhiễm SARS-CoV-2 (OIE, 2020a; b). Các động vật này được nuôi nhốt trong vườn thú tại New York, Mỹ (USDA, 2020). Ban đầu, mẫu dịch swab mũi - họng của một cá thể hổ cái giống Malaysia 4 năm tuổi cho kết quả dương tính với SARS-CoV-2 (USDA, 2020; Wang & cs., 2020). Trong suốt một tuần sau đó, 4 cá thể hổ và 3 cá thể sư tử cũng xuất hiện và phát triển triệu chứng lâm sàng đường hô hấp nhẹ (OIE, 2020a, b). Tất cả 7 cá thể này sao đó lần lượt đều cho kết quả dương tính với SARS-CoV-2, và dần hồi phục sau khi được hỗ trợ điều trị (WCS, 2020). Theo WCS, tất cả những động vật này đều gắn bó với vườn thú trong suốt thời gian dài mà không có biểu hiện bệnh mãn tính. Trong vài năm gần đây, không có động vật nào mới được chuyển tới do đó nguồn lây nhiễm được cho là từ người chăm sóc vườn thú khi người này mắc COVID-19 nhưng chưa biểu hiện triệu chứng. Ngay sau đó, WCS đã nâng cao quy trình đảm bảo an toàn sinh học cho động vật họ mèo ở vườn thú khác hoặc khu vực khác của vườn thú (WCS, 2020).

Động vật sản xuất:

Ở Hà Lan, chồn nâu (*Neovison vison*) được nuôi để lấy lông. Quy mô ngành nuôi chồn có khoảng 125 trang trại nuôi với trung bình 5.000 con cái sinh sản/trại (Oreshkova & cs., 2020). Chỉ riêng năm 2019 đã có khoảng 4 triệu con chồn được cung cấp. Giữa tháng 4/2020, số lượng chồn chết cùng với triệu chứng lâm sàng đường hô hấp gia tăng bất ngờ xuất hiện tại 2 trại nuôi không có mối liên hệ với nhau ở phía Nam của Hà Lan. Mẫu xét nghiệm từ chồn nâu của 2 trại sau đó đều dương tính với SARS-CoV-2 (Oreshkova & cs., 2020). Bốn trại khác sau đó cũng được báo cáo về việc bùng phát dịch (Molenaar & cs., 2020). Kết quả giải trình tự, phân lập virus và huyết thanh học đều cho kết quả dương tính, khẳng định chắc chắn việc nhiễm SARS-CoV-2 trên chồn (Molenaar & cs., 2020; Oreshkova & cs., 2020). Kết quả mổ khám đại thể, vi thể, hoá mô miễn dịch và xét nghiệm khác từ mẫu mổ khám sau đó đều dương tính với SARS-CoV-2 và âm tính với cúm typ A, adenovirus, *Escherichia*

coli và *Pseudomonas aeruginosa* (Molenaar & cs., 2020; Oreshkova & cs., 2020).

Các biện pháp phòng dịch và kiểm tra bổ sung ngay lập tức được triển khai như: Công nhân phải mặc thiết bị bảo hộ khi làm việc, xét nghiệm chồn còn khoẻ mạnh, không khí, bụi, dụng cụ trong trại (RIVM, 2020). Đồng thời, khuyến cáo hạn chế những hoạt động đi bộ, xe đạp trong bán kính 400m quanh trại cho đến khi kết quả xét nghiệm không khí quanh trại được đưa ra. Nguồn gốc virus trong trại nhiều khả năng là do công nhân chăm sóc mắc COVID-19 trước đó truyền sang chồn. Tuy nhiên, kết quả giải trình tự và dựng cây sinh học phân tử cho thấy ít nhất 2 trường hợp mắc COVID-19 trên người có khả năng do SARS-CoV-2 đã truyền từ chồn nâu sang người (AVMA, 2020b; Oreshkova & cs., 2020). Cùng với đó, số lượng trại dương tính với virus liên tục tăng khiến Hà Lan phải áp dụng biện pháp nghiêm ngặt cho tất cả các trại nuôi chồn như: cấm vận chuyển chồn, phân chồn; cấm du khách thăm quan; quản lý chặt động vật cảm nhiễm khác ra vào trại,... (AVMA, 2020a; van Landbouw, 2020). Do liên quan tới nguy cơ lây nhiễm SARS-CoV-2 từ chồn sang người, Hà Lan quyết định bồi thường người nuôi và tiêu huỷ lập tức toàn bộ chồn ở những trại đang có dịch hoặc sẽ có dịch trong thời gian tới (van Landbouw, 2020). Do kế hoạch xoá bỏ ngành nuôi chồn ở Hà Lan vào năm 2024 đã được thông qua, Hà Lan khuyến khích các trại nuôi chưa nhiễm bệnh cũng tự nguyện ngừng hoạt động sớm hơn (van Landbouw, 2020).

4. ĐỘNG VẬT THÍ NGHIỆM TRONG NGHIÊN CỨU SARS-COV-2

Để giúp nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và cơ chế sinh bệnh, truyền lây của virus, mô hình động vật thí nghiệm là rất cần thiết (Chan & cs., 2020). Đồng thời, những mô hình này sẽ góp phần đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc kháng virus mới cũng như cũng như thử nghiệm vaccin (Dhama & cs., 2020). Trong đó, khả năng nhiễm, triệu chứng lâm sàng và khả năng lây truyền của mô hình được quan tâm hơn cả (Bảng 1).

Bảng 1. Các loài động vật nhiễm bệnh tự nhiên và thử gây nhiễm với SARS-CoV-2

| Loài | Nhiễm bệnh | Test đánh giá | Khả năng nhiễm | Triệu chứng lâm sàng | Khả năng truyền lây | Trích dẫn |
|--|-----------------------|-----------------------------|----------------|---|--|--|
| Mèo nhà | Tự nhiên và gây nhiễm | RT-PCR, Phân lập virus | Cao | Có (Vài trường hợp bị nhẹ - không triệu chứng) | Có, từ mèo sang mèo | AVMA (2020a), Halfmann & cs. (2020), Hosie & cs. (2020), Shi & cs. (2020) |
| Chó nhà | Tự nhiên và gây nhiễm | RT-PCR, Phân lập virus, NAb | Thấp | Không (Vài trường hợp có triệu chứng) | Không | Almendros (2020a), Shi & cs. (2020), Sit & cs. (2020), |
| Chồn nâu (<i>Neovison vison</i>) | Tự nhiên | RT-PCR, Phân lập virus, NAb | Cao | Có | Có, từ chồn sang chồn Có thể từ chồn sang người | AVMA (2020b), Molenaar & cs. (2020), Oreshkova & cs. (2020) |
| Hổ, sư tử | Tự nhiên | RT-PCR | Cao | Có | Có, động vật với nhau | OIE (2020a; b), WCS (2020) |
| Lợn | Gây nhiễm | RT-PCR | Không | Không | Không | Schlottau & cs. (2020), Shi & cs. (2020) |
| Gia cầm (gà, vịt) | Gây nhiễm | RT-PCR | Không | Không | Không | |
| Chồn sương (<i>Mustela putorius</i>) | Gây nhiễm | RT-PCR, Phân lập virus, NAb | Cao | Có | Có, từ chồn sương sang chồn sương | Kim & cs. (2020), Schlottau & cs. (2020), Shi & cs. (2020) |
| Chuột hamster (<i>Mesocricetus auratus</i>) | Gây nhiễm | RT-PCR, Phân lập virus, NAb | Cao | Có (Vài trường hợp bị nhẹ - không triệu chứng) | Có, từ hamster sang hamster | Chan & cs. (2020), Osterrieder & cs. (2020), Sia & cs. (2020) |
| Khỉ (<i>Cynomolgus macaques & Rhesus macaques</i>) | Gây nhiễm | RT-PCR, Phân lập virus, Nab | Cao | Có | Có, từ khỉ sang khỉ | Munster & cs. (2020), Rockx & cs. (2020), Shan & cs. (2020), Yu & cs. (2020) |
| Dơi ăn quả Ai Cập (<i>Rousettus aegyptiacus</i>) | Gây nhiễm | RT-PCR, Phân lập virus, NAb | Cao | Không | Có, từ dơi sang dơi | Schlottau & cs. (2020) |

Ghi chú: Nab (*Neutralizing antibody*): Kháng thể trung hoà.

Mèo, chó:

SARS-CoV-2 được chứng minh là có khả năng nhân lên tốt ở đường hô hấp trên của mèo trong gây bệnh thực nghiệm (Halfmann & cs., 2020; Shi & cs., 2020). Theo Shi & cs. (2020): ARN của virus đã được phát hiện ở mẫu mô, cơ quan hô hấp như: amidan, khí quản, phổi và mô ruột non của mèo sau 3 ngày gây nhiễm. Đồng thời, nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, đối tượng mèo con (70-100 ngày tuổi) mắc cảm hơn nhiều so với mèo trưởng thành (6-9 tháng tuổi) khi virus gây ra tổn thương vi thể nghiêm trọng hơn nhiều ở biểu mô niêm mạc mũi và khí quản và phổi của mèo con (Shi & cs., 2020). Trong thí

nghiệm của Halfmann & cs. (2020): virus được phát hiện trong mẫu swab xoang mũi của 2/3 con mèo thí nghiệm ở ngay ngày đầu tiên sau gây nhiễm. Về khả năng lây nhiễm, SARS-CoV-2 dễ dàng truyền từ mèo bị nhiễm sang mèo bình thường thông qua tiếp xúc trực tiếp hoặc tiếp xúc với các giọt bắn đường hô hấp (Halfmann & cs., 2020; Shi & cs., 2020). Ngoài ra, ARN của virus cũng được phát hiện trong phân của mèo trong thí nghiệm (Shi & cs., 2020). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả về sự có mặt của virus trong phân một con mèo bị nhiễm SARS-CoV-2 tự nhiên ở Bỉ (Thompson, 2020). Do vậy, mèo là động vật dễ bị nhiễm SARS-CoV-2 mà không có biểu hiện lâm sàng,

nhưng sinh kháng thể trung hoà giúp mèo không thể bị tái nhiễm (Hosie & cs., 2020).

Trong điều kiện thí nghiệm tương tự trên mèo, ARN của SARS-CoV-2 chỉ được phát hiện trong mẫu swab trực tràng của 3/5 con chó ở ngày thứ 2 và thứ 6 sau gây nhiễm nhưng không phát hiện ARN của virus trong mẫu mô khám (Shi & cs., 2020). Mẫu swab các con chó còn lại trong thí nghiệm gây nhiễm và truyền lây đều âm tính với SARS-CoV-2. Do vậy, chó có độ miễn cảm thấp với SARS-CoV-2 (Shi & cs., 2020).

Lợn (Sus scrofa domesticus): gà (Gallus gallus domesticus) và vịt (Anas platyrhynchos domesticus):

Trong thí nghiệm gây nhiễm, ARN của SARS-CoV-2 không được phát hiện ở mẫu swab của lợn, gà và vịt trên cả nhóm gây nhiễm thực nghiệm và nhóm tiếp xúc (Schlottau & cs., 2020; Shi & cs., 2020). Ngoài ra, tất cả những động vật này đều âm tính với SARS-CoV-2 khi xét nghiệm mẫu huyết thanh bằng ELISA sau 14 ngày gây nhiễm (Shi & cs., 2020). Trong một nghiên cứu khác, tất cả lợn và gà gây nhiễm đều không xuất hiện dấu hiệu lâm sàng cũng như tổn thương đại thể hay vi thể (Schlottau & cs., 2020). Những kết quả này cho thấy lợn, gà và vịt không dễ bị nhiễm SARS-CoV-2 (Schlottau & cs., 2020; Shi & cs., 2020).

Loài gặm nhấm: Chuột; chuột hamster (Syrian hamster - Mesocricetus auratus):

Thụ thể liên kết ACE2 đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong khả năng gây bệnh của virus SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 có ái lực liên kết rất thấp với ACE2 của chuột so với ở người, do đó virus khó có thể nhân lên (OIE, 2020b). Để khắc phục vấn đề này, có thể sử dụng chuột được chuyển gen hACE2 (thụ thể ACE2 của người) để nghiên cứu SARS-CoV-2 (OIE, 2020).

Với chuột hamster (*Mesocricetus auratus*): biểu hiện lâm sàng và bệnh lý vi thể của chuột gây nhiễm SARS-CoV-2 rất giống khi virus gây bệnh COVID-19 trên người (Chan & cs., 2020; Osterrieder & cs., 2020; Sia & cs., 2020). Theo Osterrieder & cs. (2020): SARS-CoV-2 nhân lên ở đường hô hấp chuột lang không phụ thuộc vào

độ tuổi. Tuy nhiên, thí nghiệm chỉ ra rằng tổn thương vi thể nghiêm trọng hơn ở nhóm chuột già và khả năng phục hồi nhanh hơn ở nhóm chuột non. Virus được phát hiện trong các giọt bắn đường hô hấp cũng như phân của chuột thí nghiệm (Chan & cs., 2020; Sia & cs., 2020). Trong thí nghiệm kiểm tra khả năng lây nhiễm, SARS-CoV-2 truyền tốt từ những con bị nhiễm bệnh sang những con khoẻ mạnh qua tiếp xúc gần (Chan & cs., 2020). Do đó, mô hình chuột hamster Syria có thể sử dụng để mô phỏng đặc điểm lâm sàng, bệnh lý, virus học và miễn dịch học của bệnh SARS-CoV-2 gây ra COVID-19 (Chan & cs., 2020; Osterrieder & cs., 2020).

Chồn sương (Mustela putorius):

Nhiều năm qua, chồn sương thường được sử dụng làm mô hình động vật để nghiên cứu bệnh gây ra do virus ở đường hô hấp của người (Martina & cs., 2003; Stittelaar & cs., 2016). Do vậy, trong thí nghiệm thực nghiệm với SARS-CoV-2, chồn sương rất dễ bị nhiễm nhưng triệu chứng lâm sàng không rõ ràng hoặc rất nhẹ (Kim & cs., 2020; Schlottau & cs., 2020; Shi & cs., 2020). Kết quả mô khám kiểm tra cho thấy SARS-CoV-2 gây tổn thương bệnh lý điển hình ở đường hô hấp dù không gây chết động vật (Kim & cs., 2020; Schlottau & cs., 2020). Virus khu trú và nhân lên ở biểu mô đường hô hấp với hiệu giá virus cao ở đường hô hấp trên. Đồng thời, đều phát hiện chồn nhiễm bệnh bài thải virus trong mẫu swab hậu môn với hiệu giá thấp hơn nhiều (Schlottau & cs., 2020; Shi & cs., 2020). Về khả năng lây nhiễm, SARS-CoV-2 truyền rất dễ dàng từ chồn bị nhiễm bệnh sang những con khoẻ mạnh khác thông qua tiếp xúc trực tiếp và qua các giọt bắn lơ lửng trong không khí (Kim & cs., 2020; Schlottau & cs., 2020; Shi & cs., 2020). Chồn sau 2 ngày gây nhiễm đã có đủ khả năng lây nhiễm cho con khác trước khi có biểu hiện sốt cao và hàm lượng virus trong máu đạt ngưỡng tối đa (Kim & cs., 2020). Do đó, chồn sương là mô hình động vật lý tưởng trong nghiên cứu SARS-CoV-2 (Kim & cs., 2020; Schlottau & cs., 2020). Tuy nhiên, hạn chế của chồn sương là tổn thương ở phổi còn khác nhau giữa các mô hình thí nghiệm.

Khỉ (Cynomolgus macaques & Rhesus macaques):

SARS-CoV-2 đang được thử nghiệm trên 2 loại khỉ là *Cynomolgus macaques* và *Rhesus macaques* (Munster & cs., 2020; Rockx & cs., 2020; Shan & cs., 2020; Yu & cs., 2020). Khỉ gây nhiễm SARS-CoV-2 trên khỉ đuôi dài (*Cynomolgus macaques*): ARN của virus được phát hiện trong mẫu swab mũi ở mọi độ tuổi (non, trưởng thành và già) mặc dù các con khỉ này không biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Khỉ già có lượng ARN của SARS-CoV-2 cao hơn và thời gian bài thải virus kéo dài hơn so với khỉ trưởng thành và còn non (Rockx & cs., 2020). Với khỉ Rêzut (*Rhesus macaques*): đây là loài khỉ đã được sử dụng trước đó để đánh giá hiệu quả của vaccin cũng như thuốc kháng virus cho MERS-CoV (de Wit & cs., 2020). Khi gây nhiễm SARS-CoV-2 trên khỉ Rêzut, một lượng lớn ARN của virus cũng được phát hiện trong mẫu swab xoang miệng và trực tràng của khỉ. Đồng thời, kết quả chẩn đoán hình ảnh rõ nét với tổn thương trên phim chụp X quang phổi. Ngoài ra, một số dấu hiệu lâm sàng ở đường hô hấp kéo dài từ 8-16 ngày (Munster & cs., 2020). Trong một thí nghiệm khác, khỉ Rêzut nhiễm bệnh không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng nhưng kết quả vi thể cho thấy tổn thương viêm phổi kẽ (Shan & cs., 2020). Trong thí nghiệm này, Shan & cs. (2020) phát hiện ARN của SARS-CoV-2 trong các mô đường hô hấp, bao gồm khí quản, phế quản và phổi; virus sau đó được phân lập lại thành công lần lượt từ những mô bệnh này. Về yếu tố độ tuổi, kết quả lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán vi thể và đáp ứng miễn dịch cũng cho thấy khỉ Rêzut 15 năm tuổi có tổn thương phổi nghiêm trọng hơn nhiều so với khỉ 3-5 năm tuổi (Yu & cs., 2020). Mới đây nhất, vaccin Adenovirus-vector thử nghiệm từ chủng ChAdOx1 nCoV-19 đã cho kết quả khả quan, ngăn ngừa được bệnh viêm phổi do virus SARS-CoV-2 trên khỉ Rêzut (van Doremalen & cs., 2020). Do đó, loài linh trưởng nói chung và khỉ Rêzut nói riêng là mô hình rất phù hợp trong nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của bệnh, hỗ trợ thử nghiệm hiệu quả và đánh giá tính an toàn của vaccin phòng COVID-19 (Shan & cs., 2020).

Dơi (Rousettus aegyptiacus)

Dơi ăn quả Ai Cập (*Rousettus aegyptiacus*) trong thí nghiệm đều không xuất hiện bất kỳ triệu chứng lâm sàng, sốt, giảm trọng lượng hoặc chết khi được gây nhiễm với SARS-CoV-2 (Schlottau & cs., 2020). Tuy nhiên, các con dơi trong thí nghiệm này bài thải virus qua đường miệng từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 12 sau gây nhiễm. Kết quả từ mẫu mô khám cho thấy ARN của SARS-CoV-2 chủ yếu được phát hiện với lượng lớn ở mẫu mô đường hô hấp, và lượng thấp hơn ở cơ quan khác. Đồng thời, cũng chỉ phân lập được virus từ mẫu khí quản và biểu mô xoang mũi của dơi. Dơi nhiễm bệnh có thể đã truyền cho những con dơi khác thông qua tiếp xúc trực tiếp khi ARN của virus cũng được tìm thấy ở dơi sống chung khác sau 21 ngày gây nhiễm. Như vậy, kết quả của thí nghiệm này chỉ ra rằng dơi đóng một vai trò nhất định trong việc sao chép và truyền bệnh SARS-CoV-2 (Schlottau & cs., 2020).

6. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

COVID-19 vẫn đang lan rộng với số người mắc và tử vong tiếp tục tăng, bất chấp sự cố gắng của nhiều quốc gia trên thế giới. Dơi, tê tê hoặc động vật khác đều có khả năng là vật chủ gốc và vật chủ trung gian nên hoạt động giám sát và nghiên cứu hồi cứu cần được thực hiện rộng hơn để xác định nguồn gốc của SARS-CoV-2 trước khi chúng truyền sang người. Với động vật, chồn, mèo và động vật họ nhà mèo thường dễ cảm nhiễm với SARS-CoV-2, trong khi chó và vật nuôi trang trại ít cảm nhiễm hơn. Tuy nhiên, chưa có bằng chứng rõ ràng chứng minh virus có thể truyền từ động vật nuôi sang người. Trong các nghiên cứu gây bệnh trên động vật, bằng chứng thực nghiệm cho thấy sự lây truyền mạnh mẽ của SARS-CoV-2 qua đường tiếp xúc trực tiếp hoặc qua các giọt bắn trong không khí. Vì vậy, thực hiện biện pháp giãn cách xã hội và đeo khẩu trang bắt buộc hiện đang được áp dụng ở nhiều quốc gia trên thế giới là cần thiết. Bên cạnh đó, các mô hình động vật trên chuột hamster, chồn sương và linh trưởng là công cụ quan trọng trong giai đoạn đánh giá hiệu quả và

độ an toàn của thuốc kháng virus mới cũng như cũng như thử nghiệm vaccin phòng COVID-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- AFCD (2020). Detection of low level of COVID-19 virus in pet dog. Retrieved from https://www.afcd.gov.hk/english/publications/publications_press/pr2335.html on Aug 11, 2020.
- Almendros A. (2020a). Can companion animals become infected with Covid-19? *The Veterinary record*. 186(12): 388-389.
- Almendros A. & Gascoigne E. (2020b). Can companion animals become infected with Covid-19? *The Veterinary record*. 186(13): 419-420.
- AVMA (American Veterinary Medical Association) (2020a). In-depth summary of reports of naturally acquired SARS-CoV-2 infections in domestic animals and farmed or captive wildlife. Retrieved from <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid-19/depth-summary-reports-naturally-acquired-sars-cov-2> on Aug 11, 2020.
- AVMA (2020b). SARS-CoV-2 in animals, including pets. Retrieved from <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid-19/sars-cov-2-animals-including-pets> on Aug 11, 2020.
- Bengis R.G., Leighton F.A., Fischer J.R., Artois M., Mörner T. & Tate C.M. (2004). The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*: 23(2): 497-511.
- Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S., Poon V.K., Chan C.C., Lee A.C., Chan W.M., Fan Z., Tsoi H.W., Wen L., Liang R., Cao J., Chen Y., Tang K., Luo C., Cai J.P., Kok K.H., Chu H., Chan K.H., Sridhar S., Chen Z., Chen H., To K.K.W. & Yuen K.Y. (2020). Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 71(9): 2428-2446.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*. 5(4): 536-544.
- de Wit E., Feldmann F., Cronin J., Jordan R., Okumura A., Thomas T., Scott D., Cihlar T. & Feldmann H. (2020). Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 117(12): 6771-6776.
- Dhama K., Sharun K., Tiwari R., Dadar M., Malik Y.S., Singh K.P. & Chaicumpa W. (2020). COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 16(6): 1232-1238.
- Duffy S. (2018). Why are RNA virus mutation rates so damn high?. *PLoS biology*. 16(8): e3000003.
- Halfmann P.J., Hatta M., Chiba S., Maemura T., Fan S., Takeda M., Kinoshita N., Hattori S.I., Sakai-Tagawa Y., Iwatsuki-Horimoto K., Imai M. & Kawaoka Y. (2020). Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *The New England journal of medicine*. 383(6): 592-594.
- Hayman D. T. (2016). Bats as Viral Reservoirs. *Annual review of virology*. 3(1): 77-99.
- Hosie M.J., Hartmann K., Hofmann-Lehmann R., Addie D.D., Truyen U., Egberink H., Tasker S., Frymus T., Pennisi M.G., Möstl K. et al. (2020) SARS-Coronavirus (CoV)-2 and cats. Retrieved from <http://www.abcdcatsvets.org/sars-coronavirus-2-and-cats/> on Aug 11, 2020.
- IDEXX (2020). Leading veterinary diagnostic company sees no COVID-19 cases in pets. Retrieved from <https://www.idexx.com/en/about-idexx/news/no-covid-19-cases-pets/> on Aug 11, 2020
- Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J. & Li X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of medical virology*. 92(4): 433-440.
- Kim Y.I., Kim S.G., Kim S.M., Kim E.H., Park S.J., Yu K.M., Chang J.H., Kim E. J., Lee S., Casel M., Um J., Song M.S., Jeong H.W., Lai V.D., Kim Y., Chin B.S., Park J.S., Chung K.H., Foo S.S., Poo H., Mo I.P., Lee O. J., Webby R.J., Jung J.U. & Choi Y.K. (2020). Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell host & microbe*. 27(5): 704-709.e2.
- Kyodo News (2020). 2 dogs test positive, marking Japan's 1st reported pet infections. Retrieved from <https://english.kyodonews.net/news/2020/08/b9ff8cb9d442-2-dogs-test-positive-marking-japans-1st-reported-pet-infections.html> on Aug 11, 2020.
- Lam T. T., Jia N., Zhang Y. W., Shum M. H., Jiang J. F., Zhu H. C., Tong Y. G., Shi Y. X., Ni X. B., Liao Y. S., Li W. J., Jiang B. G., Wei W., Yuan T. T., Zheng K., Cui X. M., Li J., Pei G. Q., Qiang X., Cheung W. Y., Li L. F., Sun F. F., Qin S., Huang J. C., Leung G. M., Holmes E. C., Hu Y. L., Guan Y. & Cao W. C. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 583(7815): 282-285.

- Letko M., Marzi A. & Munster V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*. 5(4): 562-569.
- Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J. H., Wang H., Crameri G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S. & Wang L.F. (2005). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 310(5748): 676-679.
- Liu P., Jiang J.Z., Wan X.F., Hua Y., Li L., Zhou J., Wang X., Hou F., Chen J., Zou J., & Chen J. (2020). Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS pathogens*, 16(5): e1008421.
- Liu Z., Xiao X., Wei X., Li J., Yang J., Tan H., Zhu J., Zhang Q., Wu J., & Liu L. (2020). Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *Journal of medical virology*. 92(6): 595-601.
- Luan J., Jin X., Lu Y., & Zhang L. (2020). SARS-CoV-2 spike protein favors ACE2 from Bovidae and Cricetidae. *Journal of medical virology*. 92(9): 1649-1656.
- 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(6961): 915.
- Molenaar R.J., Vreman S., Hakze-van der Honing R.W., Zwart R., de Rond J., Weesendorp E., Smit L., Koopmans M., Bouwstra R., Stegeman A. & van der Poel W. (2020). Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (Neovison vison). *Veterinary Pathology*. 57(5): 653-657.
- Munster V.J., Feldmann F., Williamson B.N., van Doremalen N., Pérez-Pérez L., Schulz J., Meade-White K., Okumura A., Callison J., Brumbaugh B., Avanzato V. A., Rosenke R., Hanley P. W., Saturday G., Scott D., Fischer E.R. & de Wit E. (2020). Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*. 585(7824): 268-272.
- Newman A., Smith D., Ghai R.R., Wallace R.M., Torchetti M.K., Loiacono C., Murrell L.S., Carpenter A., Moroff S., Rooney J.A. & Barton Behravesh C. (2020). First Reported Cases of SARS-CoV-2 Infection in Companion Animals - New York, March-April 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 69(23): 710-713.
- Nguyễn Vũ Sơn, Nguyễn Thị Hoa, Bùi Trần Anh Đào, Bùi Thị Tố Nga, Nguyễn Thị Lan & Nguyễn Hữu Nam (2020). Cần làm gì để đảm bảo an toàn cho thú cưng trong dịch COVID-19? Retrieved from <https://www.vnua.edu.vn/tin-tuc-su-kien/nghien-cuu-khoa-hoc/can-lam-gi-de-dam-bao-an-toan-cho-thu-cung-trong-dich-covid-19-50918> on Sep 07, 2020.
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) (2020). Advice from the Outbreak Management Team Zoonoses on OMT-Z mink and SARS-CoV-2. Retrieved from <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2020/06/03/advies-n.a.v.-omt-z-nertsen-en-sars-cov-2> on Aug 11, 2020.
- PRO/AH/EDR (2020). COVID-19 update (58): Belgium, Cat, Clinical Case, Request For Information. Retrieved from <https://promedmail.org/promed-post/?id=20200326.7151215> on Aug 11, 2020.
- OIE (2020a). Immediate notification. Retrieved from https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=33885 on Aug 11, 2020.
- OIE (2020b). Follow-up report No. 1. Retrieved from https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?reportid=34054 on Aug 11, 2020.
- OIE technical factsheet (2020). Infection with SARS-CoV-2 in animals. Retrieved from https://www.oie.int/fileadmin/Home/MM/A_Factsheet_SARS-CoV-2__1_.pdf on Aug 11, 2020.
- Oreshkova N., Molenaar R.J., Vreman S., Harders F., Oude Munnink B. B., Hakze-van der Honing R. W., Gerhards N., Tolsma P., Bouwstra R., Sikkema R. S., Tacken M.G., de Rooij M. M., Weesendorp E., Engelsma M.Y., Brusckhe C.J., Smit L.A., Koopmans M., van der Poel W.H., & Stegeman A. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles=European communicable disease bulletin*. 25(23): 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005.
- Osterrieder N., Bertzbach L. D., Dietert K., Abdelgawad A., Vladimirova D., Kunec D., Hoffmann D., Beer M., Gruber A.D. & Trimpert J. (2020). Age-Dependent Progression of SARS-CoV-2 Infection in Syrian Hamsters. *Viruses*. 12(7): E779.
- Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B. B., de Meulder D., van Amerongen G., van den Brand J., Okba N., Schipper D., van Run P., Leijten L., Sikkema R., Verschoor E., Verstrepen B., Bogers W., Langermans J., Drosten C., Fentener van Vlissingen M., Fouchier R., de Swart R., Koopmans M. & Haagmans B.L. (2020). Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS,

- and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 368(6494): 1012-1015.
- Sailleau C., Dumarest M., Vanhomwegen J., Delaplace M., Caro V., Kwasiborski A., Hourdel V., Chevaillier P., Barbarino A., Comtet L., Pourquier P., Klonjowski B., Manuguerra J. C., Zientara S. & Le Poder S. (2020). First detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in an infected cat in France. *Transboundary and emerging diseases*, 10.1111/tbed.13659.
- Shan C., Yao Y.F., Yang X.L., Zhou Y.W., Gao G., Peng Y., Yang L., Hu X., Xiong J., Jiang R. D., Zhang H.J., Gao X. X., Peng C., Min J., Chen Y., Si H.R., Wu J., Zhou P., Wang Y. Y., Wei H.P., Pang W, Hu Z.F., Lv L.B., Zheng Y. T., Shi Z.L. & Yuan Z.M. (2020). Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques. *Cell research*. 30(8): 670-677.
- Shi J., Wen Z., Zhong G., Yang H., Wang C., Huang B., Liu R., He X., Shuai L., Sun Z., Zhao Y., Liu P., Liang L., Cui P., Wang J., Zhang X., Guan Y., Tan W., Wu G., Chen H. & Bu Z. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 368(6494): 1016-1020.
- Sia S.F., Yan L.M., Chin A., Fung K., Choy K.T., Wong A., Kaewpreedee P., Perera R., Poon L., Nicholls J. M., Peiris M. & Yen H.L. (2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 583(7818): 834-838.
- Sit T., Brackman C.J., Ip S.M., Tam K., Law P., To E., Yu V., Sims L.D., Tsang D., Chu D., Perera R., Poon L. & Peiris M. (2020). Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*. 586(7831): 776-778.
- Schlottau K., Rissmann M., Graaf A., Schön J., Sehl J., Wylezich C., Höper 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. *The Lancet. Microbe*. 1(5): e218-e225.
- Stittelaar K.J., de Waal L., van Amerongen G., Veldhuis Kroeze E. J., Fraaij P.L., van Baalen C. A., van Kampen J.J., van der Vries E., Osterhaus A.D. & de Swart R.L. (2016). Ferrets as a novel animal model for studying human respiratory syncytial virus infections in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Viruses*. 8(6): 168.
- Su S., Wong G., Shi W., Liu J., Lai A., Zhou J., Liu W., Bi Y. & Gao G.F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in microbiology*. 24(6): 490-502.
- Taylor L.H., Latham S.M. & Woolhouse M.E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 356(1411): 983-989.
- Thompson H. (2020). A cat appears to have caught the coronavirus, but it's complicated. Retrieved from <https://www.sciencenews.org/article/cats-animals-pets-coronavirus-covid19> on Aug 11, 2020.
- USDA (US Department of Agriculture) (2020). USDA statement on the confirmation of COVID-19 in a tiger in New York. Retrieved from https://www.aphis.usda.gov/aphis/newsroom/news/sa_by_date/sa-2020/ny-zoo-covid-19 on Aug 11, 2020.
- van Doremalen N., Lambe T., Spencer A., Belij-Rammerstorfer S., Purushotham J.N., Port J. R., Avanzato V.A., Bushmaker T., Flaxman A., Ulaszewska M., Feldmann F., Allen E.R., Sharpe H., Schulz J., Holbrook M., Okumura A., Meade-White K., Pérez-Pérez L., Edwards N.J., Wright D., Bissett C., Gilbride C., Williamson B. N., Rosenke R., Long D, Ishwarbhai A, Kailath R., Rose L., Morris S., Powers C., Lovaglio J., Hanley P.W., Scott D., Saturday G., de Wit E., Gilbert S.C. & Munster V.J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 586(7830): 578-582.
- van Landbouw M. & Voedselkwaliteit N. (2020) Regulation on SARS-CoV-2 in connection with public health. The Hague: Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality, Dutch. Retrieved from <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/regeling-en/2020/06/03/regeling-aanwijzing-sars-cov-2-ivm-volksgezondheid> on Aug 11, 2020.
- Wang L., Mitchell P. K., Calle P. P., Bartlett S. L., McAloose D., Killian M. L., Yuan F., Fang Y., Goodman L. B., Fredrickson R., Elvinger F., Terio K., Franzen K., Stuber T., Diel D. G. & Torchetti M.K. (2020). Complete Genome Sequence of SARS-CoV-2 in a Tiger from a U.S. Zoological Collection. *Microbiology resource announcements*. 9(22): e00468-20.
- WCS (Wildlife conservation society) (2020). Update: Bronx Zoo Tigers and Lions Recovering from COVID-19. Retrieved from <https://newsroom.wcs.org/News-Releases/articleType/ArticleView/articleId/14084/Update-Bronx-Zoo-Tigers-and-Lions-Recovering-from-COVID-19.aspx> on Aug 11, 2020.
- WHO (World Health Organization) (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 22. Retrieved from <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf> on Aug 11, 2020.
- York A. (2020). Novel coronavirus takes flight from bats?. *Nature reviews. Microbiology*. 18(4): 191.

- Yu P., Qi, F., Xu, Y., Li, F., Liu, P., Liu, J., Bao, L., Deng, W., Gao, H., Xiang, Z., Xiao, C., Lv, Q., Gong, S., Liu, J., Song, Z., Qu, Y., Xue, J., Wei, Q., Liu, M., Wang, G., Wang S., Yu H., Liu X., Huang B., Wang W., Zhao L., Wang H., Ye F., Zhou W., Zhen W., Han J., Wu G., Jin Q., Wang J., Tan W & Qin C. (2020). Age-related rhesus macaque models of COVID-19. *Animal models and experimental medicine*. 3(1): 93-97.
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F. & Tan W. for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*. 382(8): 727-733.
- Xiao K., Zhai J., Feng Y., Zhou N., Zhang X., Zou J. J., Li N., Guo Y., Li X., Shen X., Zhang Z., Shu F., Huang W., Li Y., Zhang Z., Chen R.A., Wu Y.J., Peng S.M., Huang M., Xie W.J., Cai Q.H., Hou F.H., Chen W., Xiao L. & Shen Y. (2020). Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 583(7815): 286-289.
- Zhai S.L., Wei W.K., Lv D.H., Xu Z.H., Chen Q.L., Sun M.F., Li F. & Wang D. (2020). Where did SARS-CoV-2 come from?. *The Veterinary record*. 186(8): 254.
- Zhang T., Wu Q. & Zhang Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current biology: CB*. 30(7): 1346-1351.e2.
- 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(7798): 270-273.