

## Revisión sistemática de la situación epidemiológica y análisis genómico del SARS-CoV-2 aislado de perros y gatos domésticos

### Systematic review of the epidemiological status and genomic analysis of SARS-CoV-2 isolated from domestic dogs and cats

María Clara Chacón García<sup>1</sup>, María Alejandra Velásquez Peña<sup>1</sup>,  
Dumar Alexander Jaramillo-Hernández<sup>2,3</sup>

#### RESUMEN

Se realizó una revisión sistemática sobre la epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en caninos y felinos domésticos, así como el análisis genómico de las muestras del virus secuenciadas de perros y gatos. La revisión sistemática se estructuró a partir del protocolo PRISMA. Los artículos se obtuvieron empleando las palabras clave SARS-CoV-2, COVID-19, perros, gatos, epidemiología, transmisión animal, mascotas, animales de compañía, reservorios animales y zoonosis. Adicionalmente, se seleccionaron todos los genomas del SARS-CoV-2 aislados y secuenciados de perros y gatos reportados en la base de datos EpiCoV<sup>TM</sup> de la plataforma GISAID. Los genomas se analizaron a través de la herramienta Nextclade para la generación de los árboles filogenéticos respectivos. Los reportes de exposición - infección natural con SARS-CoV-2 abarcaron entre enero de 2020 a octubre de 2021 e incluyeron a 100 perros y 108 gatos positivos a la prueba RTq-PCR. Además, se aislaron 141 secuencias genéticas de SARS-CoV-2 de perros (50) y gatos (91), encontrando las siguientes variantes monitoreadas por las organizaciones de

<sup>1</sup> Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Escuela de Ciencias Animales, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia

<sup>2</sup> Escuela de Ciencias Animales, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos, Villavicencio, Colombia

<sup>3</sup> E-mail: [dumar.jaramillo@unillanos.edu.co](mailto:dumar.jaramillo@unillanos.edu.co)

Recibido: 21 de octubre de 2021

Aceptado para publicación: 4 de mayo de 2021

Publicado: 29 de junio de 2022

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

salud pública: las variantes preocupantes (VOC) Alpha, Gamma y Delta, y las variantes de interés (VOI) Iota y Lambda. El linaje viral B.1. ha sido predominantemente aislado y secuenciado tanto en perros como en gatos (13.3%), siendo Norteamérica la región con mayor cantidad de genomas reportados de SARS-CoV-2 en ambas especies (43.6%). El SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar caninos y felinos domésticos, siendo de interés en salud pública su exposición a VOC: Alpha, Gamma y Delta, y las VOI: Iota y Lambda; probablemente por un efecto «spillover» desde el humano. Sin embargo, estas dos especies tienen baja capacidad de transmitir el virus a otras especies susceptibles, considerando que pueden actuar como un fondo de saco epidemiológico en la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, variantes preocupantes, zoonosis

## ABSTRACT

The aim of the research was to carry out a systematic review about the epidemiology of SARS-CoV-2 infection in dogs and cats, as well as the genomic analysis of virus samples isolated from dogs and cats worldwide. For this, the systematic review was structured based on PRISMA's protocol. Articles were obtained using the following keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, dogs, cats, epidemiology, animal transmission, pets, companion animals, animal reservoirs and zoonosis. Additionally, all of SARS-CoV-2 genomes isolated from dogs and cats worldwide, reported in GISAID's EpiCoV™ database, were selected and analyzed through Nextclade's tool for the generation of the respective phylogenetic trees. The exposure – natural infection with SARS-CoV-2 from January 2020 to October 2021 of 100 dogs and 108 cats positive by the RTq-PCR technique was reported worldwide. Furthermore, 141 SARS-CoV-2 genetic sequences have been isolated from dogs (50) and cats (91), where the following variants monitored by public health organizations were found: the variants of concern (VOC) Alpha, Gamma and Delta, and the variants of interest (VOI) Iota and Lambda. On the other hand, viral lineage B.1. has been predominantly isolated in both dogs and cats (13.3%) and North America is the region with the greatest number of SARS-CoV-2 genomes isolated from both species (43.6%). SARS-CoV-2 has the ability to infect domestic canines and felines, its exposure to VOCs: Alpha, Gamma and Delta, and VOIs: Iota and Lambda being of public health interest; probably due to a «spillover» effect from the human. However, these two species have a low capacity to transmit the virus to other susceptible species, considering that they can act as epidemiological dead-end hosts in the transmission dynamics of SARS-CoV-2.

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, variants of concern, zoonosis

## INTRODUCCIÓN

La pandemia causada por el coronavirus COVID-19 ha afectado a más de 500 000 000 de personas en prácticamente todos los países y territorios del mundo (CSSE, 2022). El agen-

te causal es el Coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2), el cual pertenece a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, género *Betacoronavirus* (âCoV) y subgénero *Sarbecovirus* (Elaswad *et al.*, 2020). Su genoma, formado por un

ARN monocatenario de unos 30 000 nucleótidos, codifica cuatro proteínas estructurales: espícula (proteína S), envoltura (E), membrana (M), nucleocápside (N) y 16 proteínas no estructurales de carácter regulador (Brooke y Prischi, 2020).

Se dispone de evidencia circunstancial que respalda dos posibles rutas de transmisión del SARS-CoV-2 desde reservorios naturales hacia el ser humano. La primera vía consiste en una transmisión zoonótica directa, evidenciada por la alta identidad genética entre el SARS-CoV-2 y dos coronavirus tipo SARS aislados de murciélagos: 1. El coronavirus RaTG13 (Bat-CoV-RaTG13), con el cual demostró 96.2% de identidad de secuencia (Zhou *et al.*, 2020); y 2. Un coronavirus denominado RmYN02, con el que comparte una identidad de secuencia del 93.3% (Zhou *et al.*, 2020). La segunda y más probable vía consiste en la transmisión del SARS-CoV-2 desde un animal con alta carga viral que funcionó como reservorio natural, a un hospedero intermedio, generando un efecto de *spillover* que finalmente permitió la transmisión del virus al ser humano (OMS, 2021a).

Para tener la habilidad de infectar diferentes especies, el virus debe someterse a diversas mutaciones y recombinaciones en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S que le permitan tener una afinidad mucho más alta por su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del hospedero (Andersen *et al.*, 2020). La afinidad por la ECA2 es fundamental para el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula, ya que el virus no tiene la capacidad de infectar células que no expresan la ECA2, mientras que infecta con gran facilidad células que poseen una sobreexpresión de esta (Zhou *et al.*, 2020), sugiriendo que la efectividad de la unión entre la proteína S y la ECA2 refleja la susceptibilidad del hospedero al SARS-CoV-2 (Ma y Gong, 2021). En particular, el perro y el gato poseen la proteína ECA2 más conservada respecto al ser humano y expresan notablemente el gen ECA2 en varios tejidos

corporales, confirmando la gran posibilidad de estos animales para funcionar como hospederos del SARS-CoV-2 (Sun *et al.*, 2021).

Considerando que el brote de SARS-CoV-2 puede ser potencializado por la transmisión zoonótica del virus desde animales, incluso los de compañía, hacia el ser humano (Drózd *et al.*, 2021), es recomendable realizar vigilancia activa de los animales de compañía expuestos a personas COVID-19 positivas con el fin de entender el rol de los caninos y felinos domésticos como reservorios del virus (Hamer *et al.*, 2021). La vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 en animales se inició luego del primer reporte a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) de un canino doméstico infectado naturalmente con el virus (Sit *et al.*, 2020). Desde entonces, se han reportado al Sistema Mundial de Información Zoonosaria (OIE-WAHIS) más de 500 animales infectados (OIE-WAHIS, 2020). Paralelamente, los esfuerzos actuales de secuenciación genómica masiva del SARS-CoV-2 han permitido que la vigilancia epidemiológica del virus se realice casi en tiempo real, lo cual se ve evidenciado en más de tres millones de secuencias, compartidas en su totalidad en la plataforma GISAID (<https://www.gisaid.org/>) (Munnink *et al.*, 2021).

Aunque se conoce desde hace décadas que los coronavirus circulan en varias especies animales, no existe suficiente información sobre la epidemiología animal, la existencia de posibles hospederos intermedios y las rutas actuales o potenciales de transmisión del SARS-CoV-2 desde animales hacia el ser humano (Ferri y Yong, 2020). Adicionalmente, en lo que respecta a caninos y felinos domésticos, no existe una revisión sistemática donde se realice vigilancia epidemiológica de las secuencias genéticas del SARS-CoV-2 aisladas de dichas especies alrededor del mundo. El presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática de la epidemiología del SARS-CoV-2 en caninos y felinos domésticos, así como el análisis de las secuencias genéticas

del virus aisladas de perros y gatos reportadas en la plataforma GISAID, con el fin de identificar las dinámicas de transmisión del virus entre animales de compañía y el ser humano, así como para brindar un punto de partida para una correcta vigilancia epidemiológica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Fuentes de Información y Estrategia de Búsqueda

La búsqueda de información se basó en seis plataformas científicas, NCBI (PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), BioRxiv (<https://www.biorxiv.org/>), Elsevier Group (ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com/>), MDPI (<https://www.mdpi.com/>), Scholar Google (Scholar Google: <https://scholar.google.com/>) y ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>). Los términos de búsqueda incluyeron: SARS-CoV-2, COVID-19, perros, gatos, epidemiología, transmisión animal, mascotas, animales de compañía, reservorios animales, y zoonosis (empleando términos en inglés). La revisión sistemática siguió los protocolos PRISMA para este tipo de estudios (Page *et al.*, 2021).

### Criterios de Elegibilidad

Se usaron los siguientes criterios de elegibilidad:

- Artículos publicados donde se reportan solo infecciones naturales con el SARS-CoV-2 en perros y gatos, estudios de seroprevalencia e interacciones y saltos interfaces de SARS-CoV-2 entre animales de compañía y el ser humano.
- Reportes realizados al OIE-WAHIS de infecciones naturales con el SARS-CoV-2 en caninos y felinos domésticos (<https://www.oie.int/es/que-ofrecemos/emergencia-y-resiliencia/covid-19/#ui-id-3>).
- Secuenciaciones genéticas del SARS-CoV-2 aisladas de caninos y felinos domésticos reportadas en la base de datos EpiCoV™ de la plataforma GISAID.

Los documentos y reportes debieron ser publicados desde el 1 de enero de 2020 hasta el 10 de octubre de 2021. No se estableció límite de idioma del artículo, pero se excluyeron los documentos que no se relacionaban con los objetivos del estudio. Los resultados de búsqueda se evaluaron de forma independiente por dos investigadores.

### Selección de Estudios

Los investigadores formaron dos grupos de trabajo, donde se leyeron los títulos y resúmenes de los artículos de las bases de datos que fueron consultadas de acuerdo con las palabras clave. Luego de comparar la información entre los grupos de trabajo, los artículos e informes se extrajeron y fueron leídos y analizados en su totalidad, examinándose de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Se eliminaron los registros duplicados (Figura 1).

### Análisis Filogenético

Los genomas del SARS-CoV-2 aislados de perros y gatos, secuenciados y depositados en la base de datos EpiCoV™ de la plataforma GISAID fueron analizados a través de la herramienta Nextclade v1.7.1 (<https://clades.nextstrain.org/>) para la generación de los árboles filogenéticos, donde las relaciones filogenéticas de los clados del SARS-CoV-2 se analizaron según lo definido por Nextstrain Project (<https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>). Para este estudio, la filogenia tuvo sus raíces en la relación con la estructura genómica de la referencia Wuhan-Hu-1/2019 para SARS-CoV-2. La resolución temporal que se asumió fue de una tasa de sustitución de nucleótidos de  $8 \times 10^{-4}$  subs por sitio por año y la aptitud mutacional se calculó utilizando los resultados de Obermeyer *et al.* (2021).

Los sistemas de nomenclatura para denominar la diversidad genética del SARS-CoV-2 utilizados en este estudio fueron «Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak LINEages (PANGOLIN)» para

nombrar los linajes (<https://cov-lineages.org/>) y «Nextstrain» para la nomenclatura de los clados (<https://nextstrain.org/blog/2021-01-06-updated-SARS-CoV-2-clade-naming>), siguiendo la metodología propuesta por Alm *et al.* (2020); donde siempre se asoció cada clado o linaje con las variantes de preocupación en salud pública denominadas por la OMS (<https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se recuperaron 123 artículos por medio de la estrategia de búsqueda. Después de la selección por resumen y título, se seleccionaron 83 artículos para la evaluación de texto completo. De estos, 37 fueron excluidos por no tener relación alguna con los objetivos del estudio y tres fueron excluidos por encontrarse incompletos, quedando finalmente 43 artículos. Por otro lado, se recuperaron 187 reportes de las plataformas incluidas en el estudio, quedando 141 reportes a la plataforma GISAID de aislamientos genéticos del SARS-CoV-2 de perros y gatos, 39 informes del portal OIE-WAHIS de perros y gatos domésticos positivos para SARS-CoV-2 y 7 reportes de organizaciones de salud pública del mundo (OMS [Organización Mundial de la Salud], OPS [Organización Panamericana de la Salud], PHE [Public Health England], CDC [Centers for Disease Control and Prevention] y CSSE [Center for Systems Science and Engineering]) para analizar los resultados de la revisión sistemática y el análisis filogenético (Figura 1).

### Interacciones y Saltos Interfaces del SARS-CoV-2 entre Humanos y Animales de Compañía

El perro (*Canis lupus familiaris*) y el gato (*Felis catus*) son las principales especies usadas como animales de compañía y tienen estrecho contacto con el humano (Michelitsch *et al.*, 2021). Al realizar un análisis filogenético de la longitud total de la protei-

na ECA2 de estas especies, se encontró que la ECA2 del gato doméstico cuenta con una identidad genética del 85.2% a la ECA2 humana, difiriendo en tan solo 4 de sus 20 residuos de contacto (Wu *et al.*, 2020). La ECA2 del perro doméstico difiere en 5 de los 20 residuos de contacto, demostrando una identidad genética del 83.4% a la ECA2 humana (Stout *et al.*, 2020). Asimismo, se encontró que la ACE2 es altamente expresada en la piel, punta de las orejas, pulmones y retina de los gatos, así como en la piel y retina de los perros (Sun *et al.*, 2021). Esto indica que los gatos tienen alta susceptibilidad al virus, siendo mucho mayor a la del perro que, aunque pueden ser susceptibles, atraviesan una infección mucho más leve.

Si bien no se tienen pruebas de que los caninos y felinos domésticos juegan un papel relevante en la infección humana, se ha observado varios casos de zoonosis inversa o transmisión humano-animal (Figura 2) (Bosco-Lauth *et al.*, 2020; Goraichuk *et al.*, 2021). El primer evento epidemiológico de SARS-CoV-2 en un animal de compañía fue reportado el 28 de febrero de 2020 en Hong Kong. Se trató de un perro cuya propietaria fue hospitalizada por COVID-19, el cual dio un positivo leve mediante la técnica RT-qPCR de muestras obtenidas por hisopos nasales y orales (Sit *et al.*, 2020). El primer reporte de un gato positivo a SARS-CoV-2 se realizó en Bélgica el 28 de marzo de 2020, y este caso fue el primer reporte de enfermedad por SARS-CoV-2 en un animal de compañía, ya que presentó signos clínicos, tanto respiratorios como entéricos, luego de estar en contacto con una persona positiva a COVID-19 (McNamara *et al.*, 2020).

Experimentalmente, los felinos domésticos han demostrado ser altamente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, siendo capaces de transmitir por contacto directo el virus a otros gatos (Figura 2) (Bosco-Lauth *et al.*, 2020) y de reinfectarse con el virus (Gaudreault *et al.*, 2021). El primer estudio de infección natural por SARS-CoV-2 en gatos, realizado en Wuhan, reportó que 15 de 102 animales resultaron positivos al virus

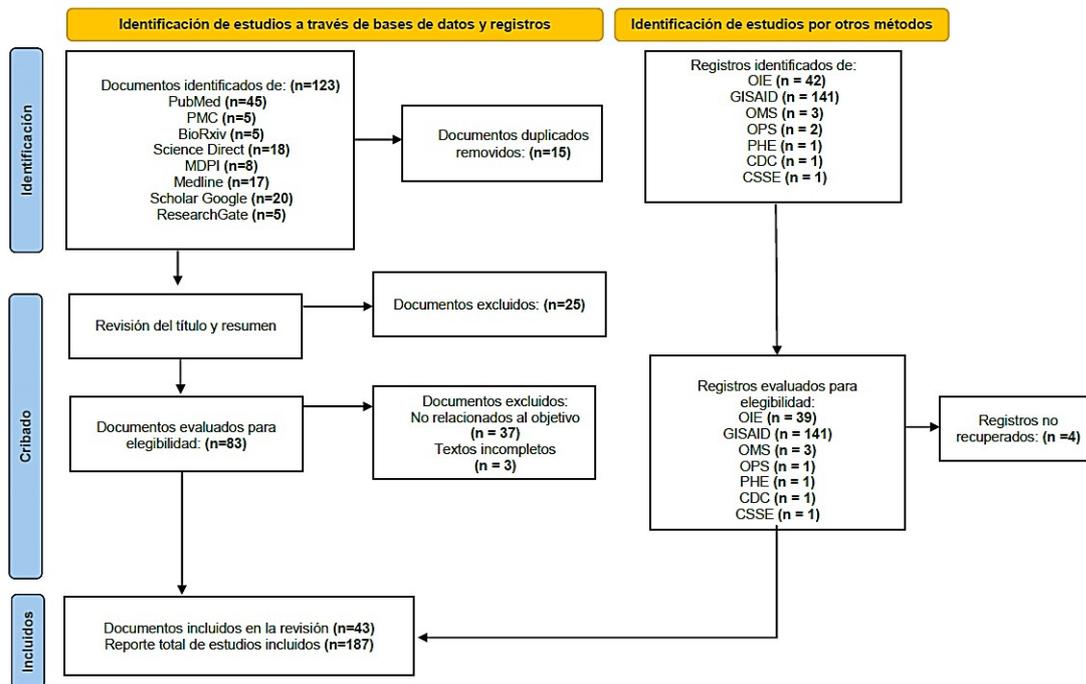


Figura 1. Características y selección de estudios basados en el protocolo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal; GISAID: Global Initiative on Sharing All Influenza Data; OMS: Organización Mundial de la Salud; OPS: Organización Panamericana de la Salud; PHE: Public Health England; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CSSE: Center for Systems Science and Engineering

mediante pruebas de neutralización viral, y 3 de los 15 animales pertenecían a hogares con personas positivas a COVID-19, presentando los mayores títulos de neutralización del virus en el estudio (Zhang *et al.*, 2020). En Francia se encontró una seroprevalencia del SARS-CoV-2 del 23.5% (8/34) en gatos que habitaban hogares COVID-19 positivos (Fritz *et al.*, 2020); en Italia del 5.8% (11/191) (Patterson *et al.*, 2020) y 20.4% (11/54) (Colitti *et al.*, 2021); en Alemania, del 0.69% (6/920) (Michelitsch *et al.*, 2020); en Brasil del 40% (4/10) (Calvet *et al.*, 2021) y en Estados Unidos del 41.2% (7/17), sugiriendo que la transmisión humano-animal del SARS-CoV-2 puede ocurrir en felinos con mayor frecuencia de lo que se había esperado previamente (Hamer *et al.*, 2021).

Los caninos domésticos demuestran susceptibilidad limitada al SARS-CoV-2 al ser inoculados experimentalmente y no desarrollan infección posterior al contacto directo con perros infectados (Figura 2) (Shi *et al.*, 2020). La baja susceptibilidad de los caninos domésticos al SARS-CoV-2 no indica que no puedan infectarse naturalmente con el virus. Se han reportado seroprevalencias del virus en perros que habitan con personas positivas a COVID-19 del 43.9% (34/78) en Croacia (Stevanovic *et al.*, 2021), 31% (9/29) en Brasil (Calvet *et al.*, 2021), 15.4% (2/13) en Francia (Fritz *et al.*, 2020) y 3.3% (15/451) (Patterson *et al.*, 2020) y 3.2% (3/93) en Italia (Colitti *et al.*, 2021), y 1.7% (1/59) en Estados Unidos (Hamer *et al.*, 2021).

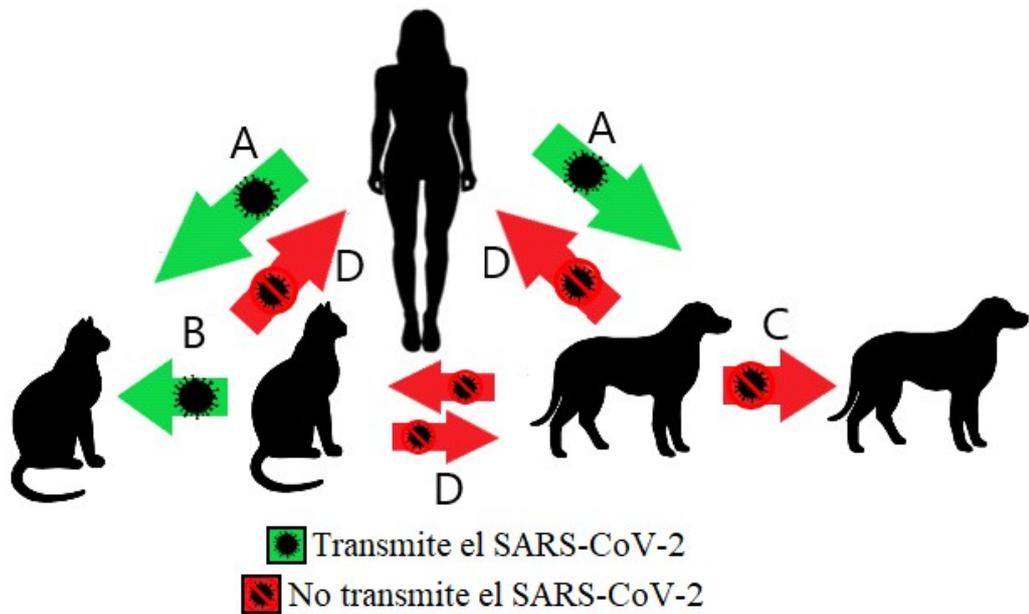


Figura 2. Dinámica documentada de transmisión del SARS-CoV-2 entre animales de compañía y el humano

En el caso de los caninos y felinos domésticos positivos a SARS-CoV-2 a través de ARN viral en saliva y secreciones nasales, se ha observado que, aunque el virus tenga la capacidad de infectar a ambas especies, la diseminación viral de los animales de compañía puede no ser suficiente como para infectar al ser humano o a otros animales con los que tengan contacto breve (Figura 2) (Gaudreault *et al.*, 2021; Valencak *et al.*, 2021). Asimismo, son pocos los casos en los que se reportan signos de enfermedad por el SARS-CoV-2 en perros o gatos, debido a una pérdida de genes que genera deficiencias en las vías de activación del inflammasoma y la piroptosis, disminuyendo la inflamación excesiva y, como consecuencia, incrementando la tolerancia a la enfermedad (Cui y Zhang, 2021). Por último, hasta la fecha no existe evidencia de que caninos y felinos domésticos sean un factor de propagación del SARS-CoV-2 hacia el ser humano (Morais *et al.*, 2020; Drózdzi *et al.*, 2021; Mostafavi *et al.*, 2021).

### Epidemiología SARS-CoV-2

En el portal OIE-WAHIS se encontraron 39 informes que reportaron 407 caninos y felinos domésticos evaluados, de los cuales 208 fueron positivos para SARS-CoV-2. De estos, 100 casos fueron en perros, donde 73% fue diagnosticado en las Américas, principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU), 20% en Asia, principalmente en Hong Kong, y 13% en Europa (Cuadro 1). Del total de casos reportados, 34% de los caninos presentaron sintomatología respiratoria; mayormente dificultad respiratoria, fiebre, tos, conjuntivitis, depresión y anorexia; no obstante, la mayoría de los casos fueron asintomáticos (Bosco-Lauth *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020; Perera *et al.*, 2021). Entre EEUU, Alemania, Reino Unido y Argentina se reportó el sacrificio del 9% de los animales ante dificultad respiratoria, apatía y otros debido a la dificultad para hacer los seguimientos de los casos. Por otro lado, en un informe de EEUU y otro de México se ex-

Cuadro 1. Reportes de casos positivos a SARS-CoV-2 en caninos domésticos enviados al portal OIE-WAHIS

País	n
EEUU	27
Brasil	20
Japón	12
China	10
México	10
Argentina	8
Croacia	3
Alemania	2
Suiza	2
Birmania	1
Bosnia y Herzegovina	1
Canadá	1
Reino Unido	1
Tailandia	1
Uruguay	1
Total (n)	100

presó 3% de mortalidad debido a complicaciones de los signos clínicos presentados (Figura 3).

En los gatos se reportaron 108 casos positivos para SARS-CoV-2, siendo el 70% en las Américas, 18% en Europa y 12% en Asia (Cuadro 2). De estos, 55% expresó signos clínicos similares a los presentados por los caninos, además de secreción nasal/ocular purulenta, anorexia y vómito. Asimismo, seis informes no registraron la presentación de signos clínicos, lo que se asocia a lo expresado por varios autores (Newman *et al.*, 2020; Sailleau *et al.*, 2020; Pagani *et al.*, 2021). A diferencia de los caninos, los gatos presentaron una tasa de mortalidad de 4.6% y de 3.7% de animales sacrificados debido a la severidad de los signos clínicos (Figura 3). Por otro lado, la presentación de casos positivos en 2020 fue de 60% para estas especies.

## Secuencias Genéticas del SARS-CoV-2

La vigilancia mundial de las secuencias genéticas del SARS-CoV-2 y de los metadatos relacionados facilita el seguimiento de la propagación geográfica y temporal del virus, así como la detección y análisis de mutaciones que puedan influir en el poder patógeno del virus o su transmisibilidad (OMS, 2021b). En este estudio se obtuvieron 141 secuencias genéticas del SARS-CoV-2 aisladas de caninos y felinos, de las cuales 50 pertenecían a perros (35.5%) y 91 a gatos (64.5%). Los reportes de estos aislamientos se realizaron desde 24 países a través de la plataforma GISAID (Figura 4). Estos reportes se orga-

Cuadro 2. Reportes de casos positivos a SARS-CoV-2 en felinos domésticos enviados al portal OIE-WAHIS

País	N
EEUU	45
Brasil	15
Canadá	10
Hong Kong	7
Japón	5
Argentina	4
Chile	3
Suiza	3
Alemania	2
España	2
Francia	2
Grecia	2
Bélgica	1
Croacia	1
Italia	1
Letonia	1
Reino Unido	1
Rusia	1
Tailandia	1
Uruguay	1
Total (n)	108

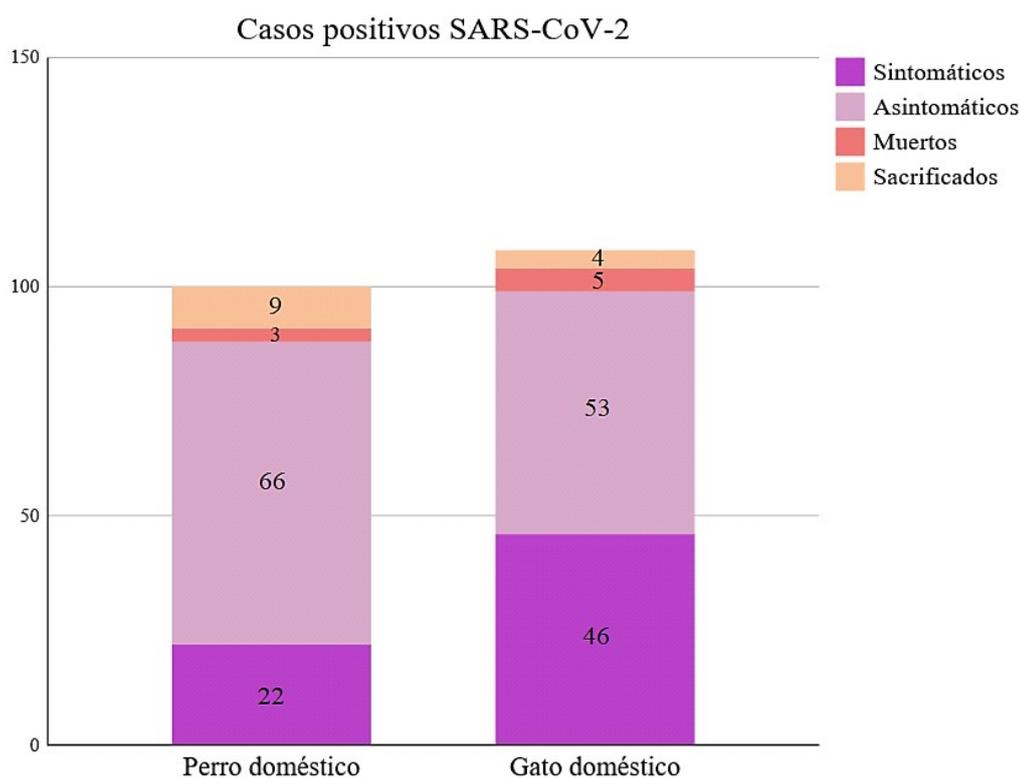


Figura 3. Cuadros clínicos de caninos y felinos positivos para SARS-CoV-2 reportados en OIE-WAHIS

Cuadro 3. Frecuencia de clados SARS-CoV-2 aislados de caninos y felinos domésticos alrededor del mundo, reportados en la plataforma Nextclade<sup>1</sup>

Clado nextstrain	Perros (n)	Gatos (n)	Total		Rango de mutaciones
			n	%	
19A	16	16	32	22.7	0 - 9
19B	0	1	1	0.7	1
20A	7	20	27	19.1	3 - 31
20B	5	15	20	14.2	7 - 31
20C	6	12	18	12.8	9 - 19
20E	2	1	3	2.1	13 - 23
20G	3	8	11	7.8	15 - 27
20I Alpha V1*	6	9	15	10.6	9 - 42
20J Gamma V3*	0	1	1	0.7	36
21A Delta*	3	2	5	3.5	1 - 40
21C	0	2	2	1.4	23 - 24
21F Iota*	2	1	3	2.1	20 - 22
21G Lambda*	0	3	3	2.1	30 - 35
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>91</b>	<b>141</b>	<b>100</b>	

\* Denominación de la OMS para el seguimiento de variantes de importancia para la salud pública

<sup>1</sup> <https://clades.nextstrain.org/>

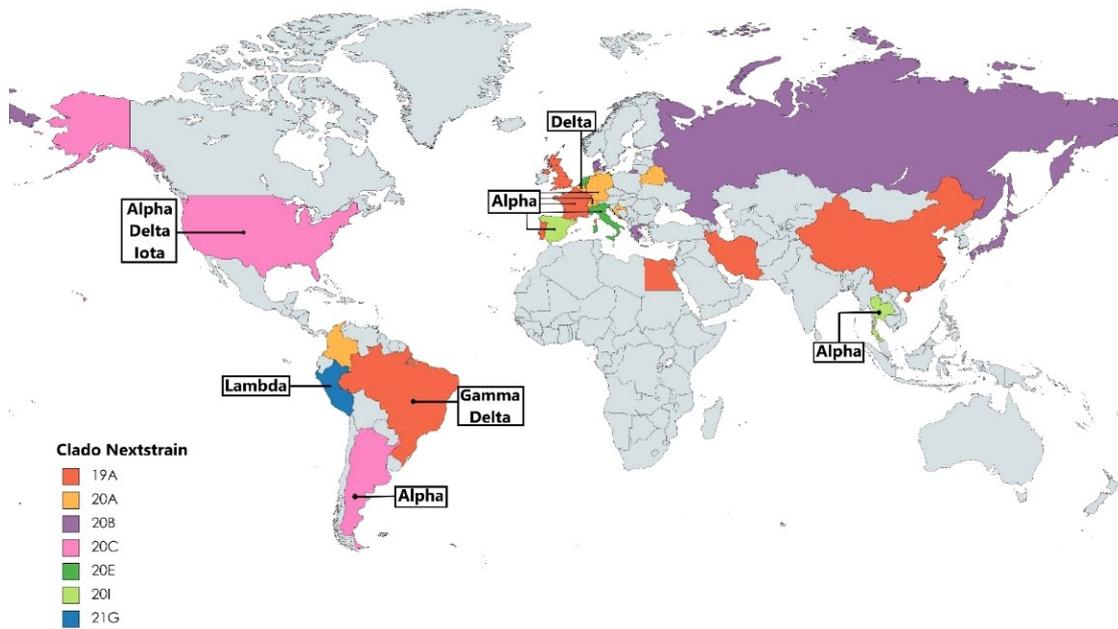


Figura 4. Distribución geoespacial de los aislamientos virales de SARS-CoV-2 de caninos y felinos domésticos, marcados con el clado Nextstrain más frecuente (colores por países) y señalados (recuadros en cada país) con las variantes preocupantes para la salud pública denominadas por la OMS

nizaron en cinco regiones (Europa, Asia, Sudamérica, África y Norteamérica). La región con mayor frecuencia de genomas de SARS-CoV-2 fue en Norteamérica con 43.6%.

La caracterización genómica del SARS-CoV-2 se divide en varios clados, donde algunas mutaciones específicas definen los linajes que circulan actualmente a nivel global (OPS, 2021b). La herramienta PANGOLIN define el conjunto de mutaciones en linajes ayudando a comprender los patrones y los determinantes de la propagación global del SARS-CoV-2; la nomenclatura se designa por letras en orden alfabético para cada linaje y a sus descendientes se les asigna un valor numérico (Rambaut *et al.*, 2020). Por otro lado, el sistema de nomenclatura Nextstrain facilita el análisis de los patrones de diversidad del SARS-CoV-2 a gran escala, nom-

brando clados (grupo de linajes con un ancestro común) con base en sus combinaciones únicas de mutaciones (firma mutacional). Estos se denominan con el año en que surgen y una letra mayúscula iniciando por la A, siguiendo un orden de tipo alfabético (Hodcroft *et al.*, 2020). Cada nuevo clado es nombrado e incluido si cumple con alguna de las siguientes tres condiciones: 1) Alcanza una frecuencia global >20% por dos o más meses, 2) Alcanza una frecuencia regional >30% por dos o más meses y 3) Se reconoce como una variante de preocupación (VOC) (Nextstrain, 2021).

El linaje viral B.1 se aisló con mayor frecuencia de caninos y felinos (13.3%). Este linaje en el humano comprende el gran brote que se dio en Italia a inicios de 2020 y es el linaje global predominantemente conocido,

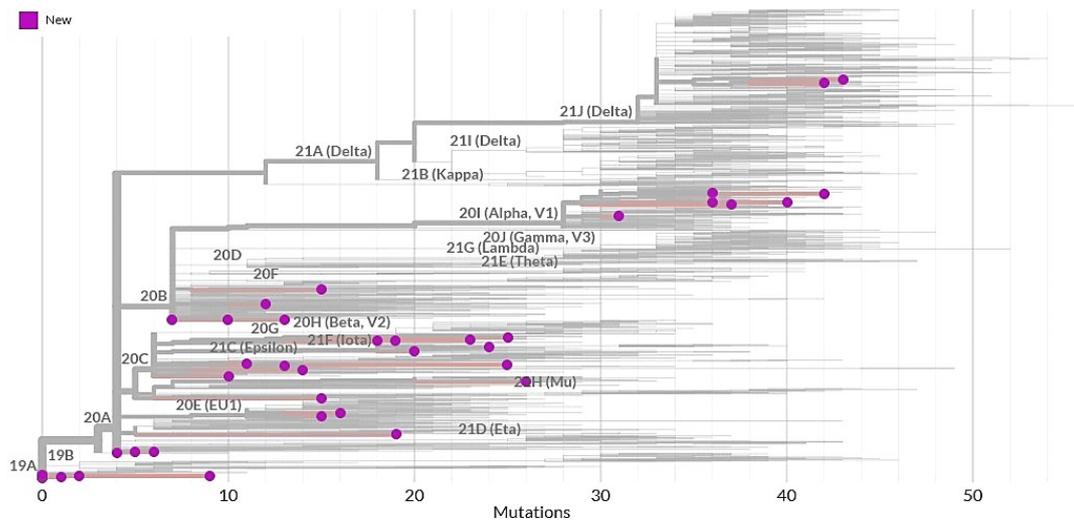


Figura 5. Árbol filogenético de los 50 aislamientos y secuenciaciones del SARS-CoV-2 en caninos registrados en GISAID. El clado raíz (19A) representa la secuencia de referencia Wuhan-Hu-1/2019, el primer caso aislado del SARS-CoV-2 en Wuhan-China. Los puntos violetas corresponden a cada secuencia genética del SARS-CoV-2 aislada de un canino y se ubican dependiendo a su clado correspondiente. Los principales clados que demuestran una frecuencia global actual  $>5\%$  son: 20A, 20B, 20C, 20E, 20G y 20I (Nextstrain, 2021). El eje horizontal representa la distancia genética (mutaciones, tiempo), por lo que los grupos de secuencias genéticas ubicados hacia la derecha indican el acúmulo de mutaciones adicionales en su genoma a través del tiempo. Las variantes Alpha y Delta generaron mayor cantidad de mutaciones al infectar al canino doméstico, demostrado por más de seis secuencias genéticas que acumulan por encima de 30 mutaciones

siendo subdividido en más de 70 sublinajes (Rambaut *et al.*, 2020). Los clados encontrados en los aislamientos virales del SARS-CoV-2, así como la frecuencia con la cual se presentan y la cantidad de mutaciones encontradas se presentan en el Cuadro 3 y graficados por medio de árboles filogenéticos en las figuras 5 y 6.

Los coronavirus manifiestan gran propensión a la transmisión interespecie, donde la mayoría de las mutaciones genéticas o deleciones/inserciones en los genes de sus proteínas virales ocurren luego de un cambio de huésped (*host-shift*) o un cambio en el tropismo tisular del virus (Islam *et al.*, 2021). Cuando el genoma viral contiene una o más mutaciones, se puede indicar de una variante

del virus. En algunos casos, las variantes con cambios genéticos similares pueden ser designadas por las organizaciones de salud pública como variantes preocupantes (VOC) o variantes de interés (VOI) y serán nombradas con una letra del alfabeto griego, correspondiendo al sistema de nomenclatura propuesto por la OMS para las variantes de importancia (OMS, 2021c). Estas variantes son agrupadas dependiendo a las características compartidas que supongan un riesgo para la salud pública (CDC, 2021), como lo son el aumento de la transmisibilidad y virulencia, la disminución de la eficacia de medidas sociales y de salud pública o de los métodos diagnósticos, las vacunas y los tratamientos disponibles (OPS, 2021a).

Cuadro 4. Variantes preocupantes para la salud pública aisladas de caninos y felinos domésticos alrededor del mundo, reportados en la plataforma Nextclade<sup>1</sup>

Clado Nextstrain	Linaje PANGOLIN	Denominación de la OMS	Regiones	Países	Frecuencia
20I	B.1.1.7	Alpha	Europa, Norte América, Asia	Argentina Alemania EEUU España Francia Italia Tailandia Suiza	10.6% (15/141)
20J	P.1.12	Gamma	Sur América	Brasil	0.7% (1/141)
21 <sup>a</sup>	B.1.617.2	Delta	Europa, Sur América	Bélgica Brasil EEUU	3.5% (5/141)
21F	B.1.526	Iota	Norte América	EEUU	2.1% (3/141)
21G	C.37	Lambda	Sur América	Perú	2.1% (3/141)

<sup>1</sup> <https://clades.nextstrain.org/>

Hasta el momento, la variante Alpha (B.1.1.7), una VOC identificada por primera vez en Inglaterra (PHE, 2020), es la más reportada en caninos y felinos domésticos. El primer reporte de la variante en animales de compañía fue realizado por Ferasin (2021) e identificada en dos gatos y un perro. Posteriormente fue reportada en Estados Unidos en un canino y un felino, ambos asintomáticos, de un mismo hogar con propietario positivo a la variante (Hamer *et al.*, 2021), en Francia en un gato que convivía con personas positivas a la variante (Krafft *et al.*, 2021), en España en un canino que presentó cargas virales elevadas en frotis nasales y rectales (Barroso-Arévalo *et al.*, 2021), en Alemania en un gato con neumonía (Keller *et al.*, 2021) y en Italia en un felino cuya familia era positiva a la variante (Zoccola *et al.*, 2021).

El análisis filogenético confirmó que se han aislado cinco variantes monitoreadas por las organizaciones de salud pública: las VOC Alpha, Delta y Gamma, y las VOI Iota y Lambda (Cuadro 4). No obstante, aún no está claro si las variantes del SARS-CoV-2 se asocian a mayor transmisibilidad o virulencia al infectar animales de compañía (Krafft *et al.*, 2021); sin embargo, se ha demostrado que la mutación D614G, presente en todas las VOC, demuestra una eficacia de infección de 8-10 veces mayor que la cepa original del virus, así como mayores títulos de ARN del SARS-CoV-2 en muestras aisladas de pacientes infectados con la cepa que presenta la mutación (Tian *et al.*, 2021). Adicionalmente, se encontró que los virus pseudotipados que presentan mutaciones en la proteína S de las variantes Alpha y Gamma

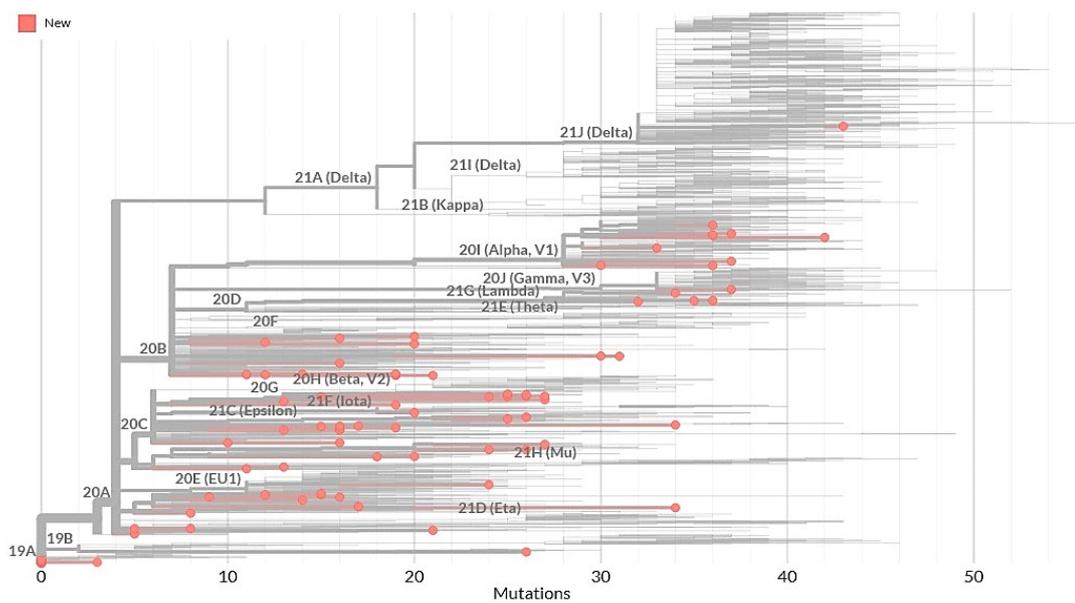


Figura 6. Árbol filogenético de 91 aislamientos y secuenciaciones del SARS-CoV-2 en felinos domésticos registrados en GISAID. El clado raíz (19A) representa la secuencia de referencia Wuhan-Hu-1/2019. Los puntos rosados corresponden a cada secuencia genética del SARS-CoV-2 aislada de un felino doméstico y se ubican dependiendo a su clado correspondiente. Los principales clados que demuestran una frecuencia global actual >5% son: 20A, 20B, 20C, 20E, 20G y 20I (Nextstrain, 2021). El eje horizontal representa la distancia genética (mutaciones, tiempo), por lo que los grupos de secuencias genéticas ubicados hacia la derecha indican el acumulo de mutaciones adicionales en su genoma a través del tiempo. Al infectar a felinos domésticos las cepas con las variantes Alpha, Gamma, Delta y Lambda generaron mayor cantidad de mutaciones (>40) y al menos 15 secuencias genéticas acumularon por encima de 30 mutaciones

presentaron alteraciones relacionadas a una mayor capacidad de entrada viral en comparación a la proteína S de la cepa original (prototipo Wuhan-1) (Kim *et al.*, 2021).

## CONCLUSIONES

- La zoonosis reversa es un evento frecuente, como es demostrado en más de 200 caninos y felinos domésticos infectados naturalmente con el SARS-CoV-2 y en las prevalencias de infección en perros y gatos que habitan en hogares positivos a COVID-19 (Fritz *et al.*, 2020).
- La ocurrencia de infección por SARS-CoV-2 en caninos y felinos domésticos puede ser el resultado de un efecto de *spillover* desde el humano (Sharun *et al.*, 2021).
- La mayoría de las infecciones cursaron sin signos clínicos, sugiriendo que el riesgo de transmisión perro-humano o gato-humano es prácticamente nulo en este contexto (Krafft *et al.*, 2021).
- Se reporta por primera vez la infección de perros y gatos con las VOC Delta y Gamma, y las VOI Iota y Lambda, hallazgo posible gracias al análisis filogenético de la totalidad de secuencias del SARS-CoV-2 aisladas de caninos y felinos domésticos.

## LITERATURA CITADA

1. **Alm E, Broberg EK, Connor T, Hodcroft EB, Komissarov AB, Maurer-Stroh S, Melidou A, et al. 2020.** Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Euro Surveill* 25(32): 2001410. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001410
2. **Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. 2020.** The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Med* 26: 450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
3. **Barroso-Arévalo S, Rivera B, Domínguez L, Sánchez-Vizcaíno JM. 2021.** First detection of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant of concern in an asymptomatic dog in Spain. *Viruses* 13: 1379. doi: 10.3390/v13071379
4. **Bosco-Lauth A, Hartwig A, Porter S, Gordy P, Nehring M, Byas A, VandeWoude S, et al. 2020.** Experimental infection of domestic dogs and cats with SARS-CoV-2: pathogenesis, transmission, and response to reexposure in cats. *Proc Natl Acad Sci USA* 117: 26382-26388. doi: 10.1073/pnas.2013-102117
5. **Brooke GN, Prischi F. 2020.** Structural and functional modelling of SARS-CoV-2 entry in animal models. *Sci Rep* 10(1): 15917. doi: 10.1038/s41598-020-72528-z
6. **Calvet GA, Pereira SA, Ogrzewalska M, Pauvolid-Corrêa A, Resende PC, Tassinari W, Menezes RC. 2021.** Investigation of SARS-CoV-2 infection in dogs and cats of humans diagnosed with COVID-19 in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One* 16(4): e0250853. doi: 10.1371/journal.pone.0250853
7. **[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2021.** SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#print>
8. **Colitti B, Bertolotti L, Mannelli A, Ferrara G, Vercelli A, Grassi A, Trentin C, et al. 2021.** Cross-sectional serosurvey of companion animals housed with SARS-CoV-2-infected owners, Italy. *Emerg Infect Dis* 27: 1919-1922. doi: 10.3201/eid2707.203314
9. **[CSSE] Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University (JHU). 2022.** COVID-19 dashboard. [Internet]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
10. **Cui H, Zhang L. 2021.** Key components of inflammasome and pyroptosis pathways are deficient in canines and felines, possibly affecting their response to SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol* 11: 592622. doi: 10.3389/fimmu.2020.592622
11. **Drózd M, Krzyzek P, Dudek B, Makuch S, Janczura A, Paluch E. 2021.** Current state of knowledge about role of pets in zoonotic transmission of SARS-CoV-2. *Viruses* 13(6). doi: 10.3390/v13061149
12. **Elaswad A, Fawzy M, Basiouni S, Shehata, A. 2020.** Mutational spectra of SARS-CoV-2 isolated from animals. *PeerJ* 8: e10609. doi: 10.7717/peerj-10609
13. **Ferasin L, Fritz M, Ferasin H, Becquart P, Legros V, Leroy E. 2021.** Myocarditis in naturally infected pets with the British variant of COVID-19. *BioRxiv* 2021. doi: 10.1101/2021.03.18.435945
14. **Ferri M, Yong S. 2020.** COVID-19: animal epidemiology and zoonotic risk. *Authorea*. doi: 10.22541/au.160639753.31036000/v1
15. **Fritz M, Rosolen B, Krafft E, Becquart P, Elguero E, Vratskikh O, Denolly S, et al. 2020.** High prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in pets from COVID-19+ households. *One Health* 11. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100192
16. **Gaudreault NN, Carossino M, Morozov I, Trujillo JD, Meekins DA, Madden DW, Cool K, et al. 2021.** Experimental re-infected cats do not

- transmit SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* 10: 638-650. doi: 10.1080/22221751.2021.1902753
17. **[GISAID] Global Initiative on Sharing All Influenza Data.** [Internet]. Disponible en: <https://www.gisaid.org/>
  18. **Goraichuk I, Arefiev V, Stegnyy B, Gerilovych A. 2021.** Zoonotic and reverse zoonotic transmissibility of SARS-CoV-2. *Virus Res* 302: 198473. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198473
  19. **Hamer SA, Pauvolid-corr A, Zecca IB, Davila E, Auckland LD, Roundy CM, Hamer, GL. 2021.** SARS-CoV-2 infections and viral isolations among serially tested cats and dogs in households with infected owners in Texas, USA, 2019. *Viruses* 13(5): 938. doi: 10.3390/v13050938
  20. **Hodcroft EB, Hadfield J, Neher RA, Bedford T. 2020.** Year-letter genetic clade naming for SARS-CoV-2 on nextstrain.org. [Internet]. Disponible en: <https://nextstrain.org/blog/2020-06-02-SARSCoV2-clade-naming>
  21. **Islam A, Ferdous J, Islam S, Sayeed MA, Dutta Choudhury S, Saha O, Hassan MM, Shirin T. 2021.** Evolutionary dynamics and epidemiology of endemic and emerging coronaviruses in humans, domestic animals, and wildlife. *Viruses* 13: 1908. doi: 10.3390/v13101908
  22. **Keller M, Hagag IT, Balzer J, Beyer K, Kersebohm JC, Sadeghi B, Wernike K, et al. 2021.** Detection of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in a cat in Germany. *Res Vet Sci* 140: 229-232. doi: 10.1016/j.rvsc.2021.09.008
  23. **Kim Y, Gaudreault NN, Meekins DA, Perera KD, Bold D, Trujillo JD, Morozov I, et al. 2021.** Effects of spike mutations in SARS-CoV-2 variants of concern on human or animal ACE<sub>2</sub>-mediated virus entry and neutralization. *BioRxiv* [Preprint]. doi: 10.1101/2021.08.25.457627
  24. **Krafft E, Denolly S, Boson B, Angelloz-Pessey S, Levaltier S, Nesi N, Corbet S, et al. 2021.** Report of one-year prospective surveillance of SARS-CoV-2 in dogs and cats in France with various exposure risks: confirmation of a low prevalence of shedding, detection and complete sequencing of an alpha variant in a cat. *Viruses* 13(9): 1759. doi: 10.3390/v13091759
  25. **Ma C, Gong C. 2021.** ACE2 models of frequently contacted animals provide clues of their SARS-CoV-2 S protein affinity and viral susceptibility. *J Med Virol* 93: 4469-4479. doi: 10.1002/jmv.26953
  26. **McNamara T, Richt JA, Glickman L. 2020.** A critical needs assessment for research in companion animals and livestock following the pandemic of COVID-19 in humans. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 20: 393-405. doi: 10.1089/vbz.2020.2650
  27. **Michelitsch A, Hoffmann D, Wernike K, Beer M. 2020.** Occurrence of antibodies against SARS-CoV-2 in the domestic cat population of Germany. *Vaccines (Basel)* 8(4): 772. doi: 10.3390/vaccines8040772
  28. **Michelitsch A, Wernike K, Ulrich L, Mettenleiter TC, Beer M. 2021.** SARS-CoV-2 in animals: from potential hosts to animal models. *Adv Virus Res* 110: 59-102. doi: 10.1016/bs.aivir.2021.-03.004
  29. **Morais HA, Pires A, Cannes N, Kmetiuk LB, Barbosa DS, Brandão PE, Biondo AW. 2020.** Natural infection by SARS-CoV-2 in companion animals: a review of case reports and current evidence of their role in the epidemiology of COVID-19. *Front Sci* 7: 591216. doi: 10.3389/fvets.2020.591216
  30. **Mostafavi E, Jabbari N, Gheibi P. 2021.** Transmission of COVID-19 between animals and humans: a challenge for the scientists. *J Med Microbiol Infect Dis* 9: 1-4. doi: 10.52547/Jo-MMID.9.1.1
  31. **Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, van der Spek A, et al. 2021.** Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink

- and back to humans. *Science* 371(6525): 172-177. doi: 10.1126/science.abe5901
32. **Newman A, Smith D, Ghai RR, Wallace RM, Torchetti M, Loiacono C, Murrell L, et al. 2020.** First reported cases of SARS-CoV-2 infection in companion animals - New York. March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69: 710-713. doi: 10.15585/mmwr.mm6923e3
  33. **Nextstrain. 2021.** Updated Nextstrain SARS-CoV-2 clade naming strategy. [Internet]. Disponible en: <https://nextstrain.org/blog/2021-01-06-updated-SARS-CoV-2-clade-naming>
  34. **Obermeyer FH, Schaffner SF, Jankowiak M, Barkas N, Pyle JD, Park DJ, Lemieux JE. 2021.** Analysis of 2.1 million SARS-CoV-2 genomes identifies mutations associated with transmissibility. *medRxiv*. doi: 10.1101/2021.09.07.21263228v1
  35. **[OIE-WAHIS] Sistema Mundial de Información Zoonositaria.** [Internet]. Disponible en: <https://oie-wahis.oie.int/#/home>
  36. **[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2021a.** Estudio convocado por la OMS sobre los orígenes de COVID-19. China: OMS. 120 p.
  37. **[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2021b.** Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 con fines de salud pública: orientaciones provisionales. 21 p. [Internet]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338892>
  38. **[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2021c.** Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
  39. **[OPS] Organización Panamericana de la Salud. 2021a.** Red Regional de Vigilancia Genómica de COVID-19. [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/influenza/red-regional-vigilancia-genomica-covid-19>
  40. **[OPS] Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. 2021b.** Actualización epidemiológica: Variantes de SARS-CoV-2 en la Región de las Américas - 1ero Diciembre 2021. Washington DC. [Internet]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-variantes-sars-cov-2-region-americas-1ero-diciembre-2021>
  41. **Pagani G, Lai A, Bergna A, Rizzo A, Stranieri A, Giordano A, Paltrinieri S, et al. 2021.** Human-to-cat SARS-CoV-2 transmission: case report and full genome sequencing from an infected pet and its owner in Northern Italy. *Pathogens* 10(2): 252. doi: 10.3390/pathogens10020252
  42. **Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, et al. 2021.** The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71
  43. **Patterson EI, Elia G, Grassi A, Giordano A, Desario C, Medardo M, Smith SL, et al. 2020.** Evidence of exposure to SARS-CoV-2 in cats and dogs from households in Italy. *bioRxiv* [Preprint]. doi: 10.1101/2020.07.21.214346
  44. **Perera R, Ko R, Tsang O, Hui D, Kwan M, Brackman CJ, To E, et al. 2021.** Evaluation of a SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test for detection of antibody in human, canine, cat, and hamster sera. *J Clin Microbiol* 59: e02504-20. doi: 10.1128/JCM.02504-20
  45. **[PHE] Public Health England. 2020.** SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: technical briefing. [Internet]. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1067672/Technical-Briefing-40-8April2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1067672/Technical-Briefing-40-8April2022.pdf)

46. **Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á, Hill V, McCrone JT, Ruis C, du Plessis L, Pybus OG. 2020.** A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol* 5: 1403-1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5
47. **Sailleau C, Dumarest M, Vanhomwegen J, Delaplace M, Caro V, Kwasioborski A, Poder S. 2020.** First detection and genome sequencing of SARS CoV 2 in an infected cat in France. *Transbound Emerg Dis* 67: 2324-2328. doi: 10.1111/tbed.13659
48. **Sharun K, Dhama K, Pawde AM, Gortázar C, Tiwari R, Bonilla-Aldana K, Rodriguez-Morales A, et al. 2021.** SARS-CoV-2 in animals: potential for unknown reservoir hosts and public health implications. *Vet Q* 41: 181-201. doi: 10.1080/01652176.2021.1921311
49. **Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, Liu R, et al. 2020.** Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 368: 1016-1020. doi: 10.1126/science.abb7015
50. **Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, Tam KWS, Law PYT, To EMW, Peiris M. 2020.** Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* 586: 776-778. doi: 10.1038/s41586-020-2334-5
51. **Stevanovic V, Tabain I, Vilibic-Cavlek T, Mauric Maljkovic M, Benvin I, Hruskar Z, Kovac S, et al. 2021.** The emergence of SARS-CoV-2 within the dog population in Croatia: host factors and clinical outcome. *Viruses* 13(8): 1430. doi: 10.3390/v13081430
52. **Stout AE, André NM, Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. 2020.** Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit? *Vet Microbiol* 247: 108777. doi: 10.1016/j.vetmic.2020.-108777
53. **Sun K, Gu L, Ma L, Duan Y. 2021.** Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2. *Heliyon* 7(1): e05850. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05850
54. **Tian D, Sun Y, Zhou J, Ye Q. 2021.** The global epidemic of SARS-CoV-2 variants and their mutational immune escape. *J Med Virol* 5: 10.1002. doi: 10.1002/jmv.27376
55. **Valencak TG, Csiszar A, Szalai G, Podlutzky A, Tarantini S, Fazekas-Pongor V, Papp M, Ungvari Z. 2021.** Animal reservoirs of SARS-CoV-2: calculable COVID-19 risk for older adults from animal to human transmission. *Geroscience* 43: 2305-2320. doi: 10.1007/s11357-021-00444-9
56. **Wu L, Chen Q, Liu K, Wang J, Han P, Zhang Y, Hu Y, et al. 2020.** Broad host range of SARS-CoV-2 and the molecular basis for SARS-CoV-2 binding to cat ACE2. *Cell Discov* 6: 68. doi: 10.1038/s41421-020-00210-9
57. **Zhang Q, Zhang H, Gao J, Huang K, Yang Y, Hui X, He X, et al. 2020.** A serological survey of SARS-CoV-2 in cat in Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 9: 2013-2019. doi: 10.1080/22221751.2020.-1817796
58. **Zhou H, Chen X, Hu T, Li J, Song H, Liu Y, Wang P, et al. 2020.** A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr Biol* 30: 2196-2203.e3. doi: 10.1016/j.cub.2020.05.023
59. **Zhou P, Yang X, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Shi ZL. 2020.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579: 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
60. **Zoccola R, Beltramo C, Magris G, Peletto S, Acutis P, Bozzetta E, Radovic S, et al. 2021.** First detection of an Italian human-to-cat outbreak of SARS-CoV-2 alpha variant - lineage B.1.1.7. *One Health* 13: 100295. doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100295