



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Bacheloroppgave 2022 15 stp

NMBU Veterinærhøgskolen
Mette Myrnel

SARS-CoV-2: Opphav, egenskaper og smitte mellom ulike dyrearter

SARS-CoV-2: Origin, properties, and transmission
between different animal species

Vilde Edland, Amanda Nakken, Jenny Thuresson

Bachelor Dyrepleie
Institutt for sports-og familiedyrmedisin

Forord	5
Sammendrag	5
Definisjoner	7
Innledning	9
Hva er et virus	12
Oppbygging av et virus	13
Klassifisering av virus	13
Formål	14
Materiale og metoder	14
Resultater	17
SARS-CoV-2, "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"	17
Rekombinasjon	20
Virusoverføring	21
Opphavet til SARS-CoV-2	21
Overføring av SARS-CoV-2 fra flaggermus	22
Overføring av zoonotisk agens fra mellomvert	24
Zoonotisk overføring fra kontaminerte mat- og frysevarer	26
Lekkasje fra laboratorium	28
Hvilke dyrearter har blitt smittet av SARS-CoV-2?	29
Reptiler	31
Pangolin	31
Mink	32
Ilder	33

Mus	33
Hamster	34
Primater - Krabbemakak	35
Primater - Rhesus makak	35
Katt	36
Tiger	36
Hund	37
Mårhund.....	37
Andre arter.....	38
Diskusjon.....	38
Artiklenes validitet.....	39
Tvilen om virusets opphav	40
Overføring av SARS-CoV-2 fra flaggermus	41
Overføring av SARS-CoV-2 fra mellomvert	42
Lekkasje fra laboratorium.....	45
Betydningen av rekombinasjon, mutasjon og ACE2.....	46
Dyrepleiernes rolle.....	47
Betydningen for dyr i Norge	49
Konklusjon	50
Hva er SARS-CoV-2?	50
Hvordan oppstod egentlig SARS-CoV-2?	51
Hvilke dyrearter har blitt smittet av SARS-CoV-2?.....	51
Takk til bidragsytere	52

Summary.....	53
Referanser	54

Forord

Vi fikk utdelt 7 oppgaver av fagansvarlig å velge mellom. Valget falt på denne oppgaven da vi syntes den virket mest interessant. Vi fikk utdelt et hovedtema som vi mente var veldig presist, og i samråd med veileder har vi i denne oppgaven konsentrert oss om nettopp opphavet til SARS-CoV-2, virusets egenskaper og hvilke arter som har blitt smittet av dette viruset. Dette er en veldig samfunnsrelevant oppgave i skrivende stund. Dette temaet er også veldig viktig for oss dyrepleiere som en del av forebygging og hindring av smittespredning på dyreklinikker. Vi ønsket å utvide vår kunnskap om SARS-CoV-2 for å forstå hvordan en så stor pandemi kunne ha oppstått.

Sammendrag

Tittel: SARS-CoV-2: Opphav, egenskaper og smitte mellom ulike dyrearter

Forfattere: Vilde Edland, Amanda Nakken, Jenny Thuresson

Veileder: Mette Myrmel, Institutt for parakliniske fag, faggruppe for virologi

Helt siden 2020 har forskere verden rundt prøvd å finne opphavet til SARS-CoV-2. Spredningen av viruset begynte i Kina sent 2019, og har deretter spredt seg globalt. I mars 2020 ble virusspredningen klassifisert som en pandemi. Konsekvensene av denne pandemien har vært store for både mennesker og dyr, og drastiske tiltak har blitt satt i sving. Et eksempel på dette er avliving av hele bestander av smittede oppdrettsmink, i frykt for dannelse av et virusreservoar hos mårdyr. For å fordype oss i dette temaet har vi prøvd å finne svar på tre spørsmål: Hva SARS-CoV-2 er, hvor og hvordan viruset oppsto og hvilke dyrearter som har blitt smittet med viruset. Vi har presentert ulike dyrearter som kan bli smittet, syke og skille ut SARS-CoV-2, og som kan spre viruset videre. Ut fra våre resultater har vi sett at koronavirus fra flaggermus og pangolin blir prioritert i forskningen på SARS-CoV-2s opprinnelse, og disse dyrene blir per dags dato sett på som opphavet til SARS-CoV-2. Vi reflekterer og argumenterer over våre funn og vurderer eventuelle skjevheter i forskningen som er

blitt gjort på SARS-CoV-2, og også hvorvidt dette viruset påvirker våre kjæledyr her i Norge.

Definisjoner

SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
CoV	Koronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome 2
Covid-19	Coronavirus disease 2019
Zoonose	Sykdom som kan overføres fra dyr til menneske, forårsaket av et smittsomt agens, f.eks. virus eller bakterier
Epidemi	Utbrudd av en sykdom som spres fort og rammer flere mennesker samtidig over et større geografisk område
Pandemi	Epidemi som har spredt seg over flere kontinenter
Reservoar	En naturlig bærer av et smittsomt agens, uten at verten utvikler kliniske symptomer
Mellomvert	En bærer av et smittsomt agens som kan forårsake sykdom og som kan utvikle kliniske symptomer. Den skiller ut virus og sprer det videre til andre individer
Virus	Sub-mikroskopisk obligat intracellulær parasitt / kjemisk substans som kan forårsake sykdom
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
RaTG13	Koronavirus som infiserer flaggermusarten <i>Rhinolophus affinis</i>
Mutasjon	Forandring av genomet som skjer under RNA/DNA-replikasjonen
Kapsid	Et beskyttende skall av proteiner som omringer genmaterialet i viruset
PCoV	Pangolint koronavirus

PCoV-GD og PCoV-GX	Koronavirus funnet hos pangolin og som har store likhetstrekk med SARS-CoV-2
ACE2	“Angiotensin-Converting Enzyme 2”, reseptorer som er SARS-CoV-2s inngangsport til vertscellen
hACE2	“Human Angiotensin-Converting Enzyme 2”, ACE2 reseptorer som finnes hos mennesker
RBD	“Reseptor- Binding Domain”, en del av S-proteinet som gir innpass i en vertscelle ved å binde seg til reseptorer
Pseudotype	Et virus som lages på laboratorium hvor det produseres virale vektorer ved bruk av kappeproteiner fra andre virus
Pangolin	Skjellkledd pattedyr som er utbredt i Afrika og Asia
ASFV	African swine fever virus
S-protein	“Spike”-protein, spiker/pigger som stikker ut fra virusoverflaten, som danner den kroneliknende ormen rundt kappen og som har navngitt koronavirusene.
Aerosoler	Mikroskopiske partikler som svever i lufta, som kan inneholde infeksiøst virus.
Dråpesmitte	Overføring av smittsom agens gjennom dråper som skilles ut ved hosting eller nysing
DNA	Cellers arvestoff med dobbeltrådet heliks
Viralt RNA	Virusets (RNA-virus) arvestoff med enkelt eller dobbeltrådet heliks
(+)ssRNA	Positiv sens single stranded RNA
WHO	World Health Organization
Ektoterm	Kan ikke selv regulere kroppstemperaturen, er avhengig av varme fra omgivelsene for å regulere dette

Homoterm Har konstant indre kroppstemperatur uavhengig av temperaturen i omgivelsene

Myalgi Muskelsmerte

Perikarditt Hjerteposebetennelse

Letargisk Letargi er en tilstand med endret bevissthetsnivå som ligner på en slags våken søvntilstand. Pasienten mangler energi, tiltak, viser ingen følelser og virker trøtt og utslitt

Heteroterm Vekselvarme dyr, kroppstemperaturen varierer i hovedsak med temperaturen i omgivelsene

Innledning

Koronavirus (CoV) er veldig vanlig rundt om i verden, og forskjellige varianter av koronavirus forårsaker jevnlig forkjølelser og luftveisinfeksjoner. Noen CoV kan være farligere og gi alvorlig sykdom og som i noen tilfeller kan forårsake dødsfall. I løpet av de siste 20 årene har ulike varianter av CoV forårsaket to epidemier, og nå også en pågående pandemi som rammer hele verden. Sykdommen SARS startet trolig i Guangdong-provinsen i Sør-Kina i november 2002, og var forårsaket av viruset SARS-CoV. Først i 2003 ble den erklært som en epidemi av WHO. SARS-CoV forårsaket alvorlig atypisk lungebetennelse, feber, myalgier og forkjølelssymptomer, som sår hals og hodepine. Det er rapportert 8096 sannsynlige SARS tilfeller i 37 land, med 774 dødsfall, med en total dødelighet på 9,4%. Det er ingen rapporterte tilfeller fra Norge. Direkte kontakt med kroppsvæsker fra de syke menneskene, og luftbåren smitte ved nærkontakt med syke var smittemåten for SARS. Den 5. juli i 2003 erklærte WHO at epidemien var over, men noen få sporadiske tilfeller oppstod på slutten av året i Guangdong-provinsen i Kina. En rekke eksotiske dyr i Kina, som regnes som delikatesser i landet, ble påvist med SARS-CoV. Det ble antatt at et eller flere av de eksotiske dyrene var opphavet til viruset, og at viruset hadde krysset artsbarrieren over til menneske fra et eller flere

slike dyr. Asiatisk palmesivett var et av de eksotiske dyrene som ble solgt på restauranter i Guangdong (FHI, 2010), og studier har vist at asiatisk palmesivett er mottakelig for SARS-CoV og kan skille ut infeksiøst virus (Bell et al., 2004). Flaggermus antas å være selve opphavet til SARS-CoV, da flaggermus er et naturlig reservoar for forskjellige CoV. Den asiatiske palmesivetten har virket som en mellomvert, hvor SARS-CoV trolig har rekombinert før viruset ble overført til mennesker (Lau et al., 2005; Li et al., 2005). Den genetiske likheten mellom SARS-CoV fra mennesker og fra den asiatiske palmesivetten som ble solgt i Guangdong er stor, noe som styrker teorien om at SARS-CoV fra den asiatiske palmesivetten var starten på SARS epidemien i 2002 (Song et al., 2005). Sykdommen SARS gjorde at verden fikk opp øynene for CoV og dets kapasitet til å krysse artsbarrierer, samt skape alvorlig sykdom hos mennesker.

Sykdommen MERS (Middle East Respiratory Syndrome), som er forårsaket av MERS-CoV, ble oppdaget i Jordan i mars 2012, og rammet Øst-Asia og Midtøsten, særlig Saudi-Arabia med over 80% av tilfellene. De smittede får feber og hoste, og som regel påfølgende alvorlig lungebetennelse. Noen syke får bare milde symptomer. De mer alvorlige syke har utviklet akutt lungesviktsyndrom (ARDS) med multiorgansvikt, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), nyresvikt og perikarditt. Det har i stor grad vært eldre menn som har blitt og blir smittet av MERS. I likhet med andre CoV er det dråpesmitte som har spredt MERS. Siden september 2012 til utgangen av september 2018 har 2260 tilfeller av MERS, fra 27 land blitt rapportert. Det er så langt rapportert 858 dødsfall av eller relatert til sykdommen, med en dødelighet på hele 35%. Det er ingen rapporterte tilfeller av MERS i Norge. Det oppstår per dags dato fortsatt noen små sporadiske utbrudd, fremfor alt i Saudi-Arabia (FHI, 2017). I likhet med SARS-CoV, så regnes flaggermus å være opphavet til MERS-CoV, hvor forskere har sett en genetisk likhet mellom MERS-CoV og CoV fra en gruppe flaggermus. Veien viruset har tatt fra flaggermus til mennesker er fortsatt uvisst. Det forskere har sett er at kameler og dromedarer virker som en mellomvert og eller reservoar for viruset, og at de fleste mennesker som blir smittet av MERS-CoV blir smittet via direkte eller indirekte kontakt med dromedarer eller kameler (Cui et al., 2019; FHI, 2017).

Til forskjell fra disse tidligere epidemiene, er Covid-19 en pågående pandemi forårsaket av den nye koronavirus-varianten SARS-CoV-2. Dette viruset ble først oppdaget i Kina sent 2019, og som i løpet av 2020 har spredt seg globalt (Goraichuk et al., 2021). I starten ble viruset omtalt som ncov-2019, men den 11. februar 2020 fikk det navnet SARS-CoV-2 (WHO, u.å-a).

Symptomer på ncov-2019 infeksjon ble først oppdaget hos mennesker i slutten av 2019 i Wuhan, Kina. Flere og flere mennesker i byen fikk influensalignende symptomer, som blant annet respiratoriske symptomer og feber. Sykdommen utviklet seg raskt til en epidemi. Dødstallene økte drastisk, og viruset spredte seg utover landet, og etter kort tid, utover hele kontinentet (Dhama et al., 2020). Viruset ble sekvensert rundt 9. januar 2020, og ble først erklært som en "public health emergency of international concern" den 31. januar av WHO. Den 11. mars ble Covid-19 for første gang omtalt som en pandemi, og forskere kunne fastslå at sykdommen var forårsaket av viruset som nå hadde fått navnet SARS-CoV-2. Alle kontinentene ble rammet, og mange mennesker har blitt smittet og mange har dødd på grunn av Covid-19 (Dhama et al., 2020; WHO, 2021). Det kliniske bildet av Covid-19 er og har vært veldig varierende, alt fra milde symptomer på luftveisinfeksjon og forkjølelse, til alvorlig respirasjonssvikt med dødsfall som følge. Sykdommen har hatt en alvorligere grad hos pasienter med underliggende sykdommer og hos eldre mennesker (Taxt et al., 2020). Frem til begynnelsen av april 2022 har over 6 millioner mennesker på verdensbasis mistet livet som følge av sykdommen, og 498 millioner tilfeller av Covid-19-smittede mennesker er rapportert. Dette gir Covid-19 en dødelighet på omtrent 0,5-1% (WHO, u.å-b), i forhold til SARS på 9,4% og MERS på 35% dødelighet. Covid-19 er altså ikke like dødelig som SARS og MERS, men med den globale raske spredningen ser vi at SARS-CoV-2 har hatt betydelig høyere smitteevne enn hva SARS-CoV og MERS-CoV har hatt.

Helt siden utbruddet i desember 2019, har det blitt forsket på virusets opphav. Flere sykehuspasienter fra 2019 med påvist Covid-19 har hatt tilknytning til et matmarked i Wuhan, det såkalte «Huanan seafood wholesale market». Dette markedet er kjent for sitt salg av kjøtt, sjømat, frukt, grønnsaker og levende dyr, både sjø- og landdyr. Mange dyr blir slaktet på markedet for at kjøttet skal være ferskest mulig ved salg. Det forekommer også salg av ville dyr og kjøtt fra dem (Dina Fine Maron, 2020;

Mahdy et al., 2020). Forskere var tidlig ute med å komme med hypotesen om at opphavet til SARS-CoV-2 var flaggermus som ble solgt som mat på dette markedet. (Mahdy et al., 2020). I dag er det flere teorier som undersøkes og forskes på.

Ettersom forskningen på denne sykdommen er trappet opp siden pandemien startet, har det blitt oppdaget at flere dyrearter er mottakelige for SARS-CoV-2. Flere arter fra våre nærmeste kjæledyr til ville jungeldyr har blitt bekreftet smittet av SARS-CoV-2, hvor noen viser sykdomstegn og andre ikke. Vi ønsker å finne ut mer om SARS-CoV-2 dets struktur og egenskaper. Mer konkret de egenskapene viruset har som gjør at det kan mutere og rekombinere for å smitte ulike arter. Samt vite mer om hvordan sykdommen har utviklet seg til den pandemien det er i dag.

Forskning på SARS-COV-2, dets opphav og evne til å passere artsbarrierer er viktig for å kunne forstå sammensetningen av pandemiens utvikling. Den gjentagende introduksjonen av virus fra dyr til mennesker som forårsaker sykdom, tyder på at mindre fremtidige smitteutbrudd er vanskelig å unngå. Å kunne forstå det molekylære opphavet og den pågående fremveksten til SARS-CoV-2, vil derimot kunne forberede oss på, eller eventuelt forhindre fremtidige pandemier (Singh & Yi, 2021). I denne litteraturstudien har vi nettopp derfor valgt å sette fokus på hvilke egenskaper SARS-CoV-2 har som gjør at det kan krysse artsbarrierer og hvorfor Covid-19 er en zoonose. I tillegg vil vi gi en oversikt på hvilke dyr som har blitt smittet av SARS-CoV-2 og hvilke dyr som får kliniske symptomer. Vi skal også presentere og diskutere rundt de viktigste teoriene bak virusets opphav og smitteveien til mennesker og mellom ulike dyrearter.

Hva er et virus

Virus kan defineres som en sub-mikroskopisk obligat intracellulær parasitt, som betyr at viruset er avhengig av en levende vertscelle for å kunne formere seg. Virus kaprer levende celler og omdirigerer mange cellulære prosesser for å tillate effektiv viral proteinsyntese og replikasjon. I motsetning til bakterier kan virus verken vokse eller dele seg, har ingen metabolske egenskaper, og heller ikke mulighet til å syntetisere proteiner. Det betraktes derfor som en kjemisk substans. For at et virus skal infisere en celle må det være et samsvar mellom viruset og reseptorene på vertscellen. Alle

levende organismer kan infiseres av virus, og viruset kan bruke flere dyr som reservoarer for det genetiske materialet. Virus er som regel artsspesifikke. Dyr fungerer på den måten som vertsorganismer for virus (Cifuentes-Munoz et al., 2020).

Oppbygging av et virus

Et virus består av en nukleinsyre kalt genom som inneholder enten DNA eller RNA, og et omliggende proteinskall kalt kapsid. Det finnes også virus som i tillegg til kapsidet har en ytre kappe bestående av lipider med karbohydrater, og/eller proteiner. Kapsidets oppgave er å beskytte det genetiske materialet fra fysisk, kjemisk og enzymatisk skade, samt UV-lys. Proteiner på kapsidet som gjenkjenner reseptorene på de mottagelige vertscellene. Virusets størrelse samsvarer med mengden genetisk materiale i genomet, og ulike virus har derfor utviklet ulike strategier for oppbygging av kapsidet og koding av enzymer i vertscellen for replikasjon.

Når viruset infiserer en ny vert, fester overflateproteiner i kapsidet seg til mottagelige reseptorer i cellemembranen til vertscellen. Så må overflateproteinene på viruset og på cellen bindes til hverandre. Denne forankringen får vertscellen til å sluke viruset slik at viruset kommer inn i cellen. Deretter slipper viruset sitt arvestoff inn i vertscellens cytoplasma. Virusets arvestoff kopieres opp under vertscellens cellyklus, og det dannes nye virusproteiner og arvestoff (Su et al., 2020; UIO, 2011).

Klassifisering av virus

Virus blir klassifisert etter morfologiske og kjemiske egenskaper, som for eksempel å skille mellom RNA- og DNA virus, virusets oppbygging og genomstørrelse. Virus blir delt inn etter blant annet ordre, familie, subfamilie, slekt og art (Kennedy & Greenacre, 2005). Hvis vi ser på SARS CoV-2 tilhører dette viruset Nidovirales-ordenen, Coronaviridae-familien, Betakorona-slekt og arten Severe acute respiratory syndrom – relaterte virus.

Formål

Det overordnede målet med denne oppgaven er å skaffe til veie mer kunnskap om opphavet til SARS-CoV-2 og hvilke dyrearter som har blitt smittet og hvordan.

Det følte vi var et veldig stort forskningsspørsmål og har derfor formulert tre mindre spørsmål som vi hadde lyst å fordype oss i for å få en bredere forståelse av SARS-CoV-2.

1. Hva er SARS-CoV-2?

Her vil vi lære mer om hvordan SARS-CoV-2 er bygget opp og hva det er som gjør at det så lett endrer seg, og danner nye varianter.

2. Hvordan oppstod egentlig SARS-COV-2?

Her vil vi finne ut hvor SARS-CoV-2 kom fra og hvordan det kunne finne veien fra opphavsdiret til mennesket.

3. Hvilke dyrearter har blitt smittet av SARS-CoV-2?

Her vil vi finne ut av hvilke dyrearter som har blitt smittet med SARS-CoV-2 og hvilke som kan spre viruset videre, det vil si replikere og skille ut SARS-CoV-2.

Materiale og metoder

Denne oppgaven er skrevet som en systematisk litteraturstudie. Grunnet pandemiens størrelse og innvirkning på samfunnet er det skrevet utrolig mange artikler om temaet. For å få mest mulig relevante publikasjoner så valgte vi å dele opp oppgaven i tre spørsmål med tre forskjellige søk. For hvert spørsmål er det utformet et eget søk, som oppgaven skal forsøke å svare på. PubMed er brukt som database for alle søkene. I tillegg er det brukt googlesøk for mer spesifikke detaljer. Det er også hentet ytterligere informasjon fra WHO's publikasjoner, fra det matematiske-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo, fra FHI og Mattilsynet.

INKLUSJONSKRITERIER FOR ALLE SØK	EKSKLUSJONSKRITERIER FOR ALLE SØK
Publikasjonsår: 2020-2021	Artikler som kun omhandler humanmedisin
Fagfellevurdert	Publikasjoner med økonomisk motiv
PubMed- og WHO publikasjoner	Diagnostiske artikler
Norske eller engelske artikler	Artikler om behandling av Covid-19
Artikler fra velkjente institutter og leksikon	Artikler om behandling av SARS-CoV-2 infeksjon på dyr

Tabell 1: Oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier

Søkeprosess for hvert spørsmål:

Søkeord for spørsmål 1	Antall artikler	Antall inkluderte artikler
((SARS- CoV-2) AND (Viral structure) AND (Properties) AND (zoonotic))	6	3
((SARS- CoV-2) AND (Properties) AND (zoonotic))	26	3

Tabell 2: Søkeprosess for spørsmål 1

Etter oppfylte søkekriterier satt vi igjen med 32 artikler, og etter lesing av sammendrag ble seks av disse inkludert i denne litteraturstudien. I tillegg til disse seks artiklene fra PubMed, er mer hentet fra Universitetet i Oslo, Institutt for Biovitenskap. Se tabell 2.

Søkeord for spørsmål 2	Antall artikler	Antall inkluderte artikler
((SARS-CoV-2) AND (Origin) AND (China) AND (Zoonosis))	86	5

Tabell 3: Søkeprosess for spørsmål 2

Fra disse søkeordene (se tabell 3) fikk vi totalt 86 artikler på Pubmed. For å korte ned antall publikasjoner inkluderte vi bare artikler som er publisert i 2021, da vi også fokuserer på nyere forskning innen pandemien. Det resulterte i 31 artikler. Etter screening av titler og gjennomlesning av sammendrag, ble 20 artikler luket ut og 11 artikler ble lest i sin helhet. Til slutt ble totalt fem artikler inkludert i litteraturstudien. I tillegg til disse fem artiklene fra PubMed, er en forskningsrapport publisert av World Health Organization i 2021 også inkludert i litteraturstudien. Det er en verdensledende helseorganisasjon som jevnlig publiserer oppdateringer om Covid-19 pandemien. Se Tabell 3.

Søkeord for spørsmål 3	Antall artikler	Antall inkluderte artikler
((SARS-CoV-2) AND (Origin)) AND (Zoonotic)	114	2

Tabell 4: Søkeprosess gjort for spørsmål 3.

Da vi ville ha oversiktsartikler med mange forskjellige arter brukte vi her et ganske generelt søk. Dette søket ble foretatt helt i starten, da vi fortsatt var litt usikker på hvilke søkeord vi skulle bruke. Derav tok vi med ordet zoonotic, selv om det var kun dyr vi var ute etter her. Vi fikk opp 114 artikler, og valgte ut 14 artikler etter skumlesing av tittel og sammendrag som hadde riktige inklusjonskriterier. De andre artiklene ble lest i sin helhet og 12 artikler ble ekskludert på grunn av for mye detaljer om hvordan viruset utviklet seg i verten, og noen var veldig fokusert på kun få arter. Vi ville ha info om mange dyr, og hadde fokus på om dyret kunne bli sykt og om de

skilte ut virus. Til slutt ble to artikler inkludert i litteraturstudien som var gode oversiktsartikler med kort info om hvilke arter som har blitt smittet og hvilke som kan skille ut virus. Se Tabell 4.

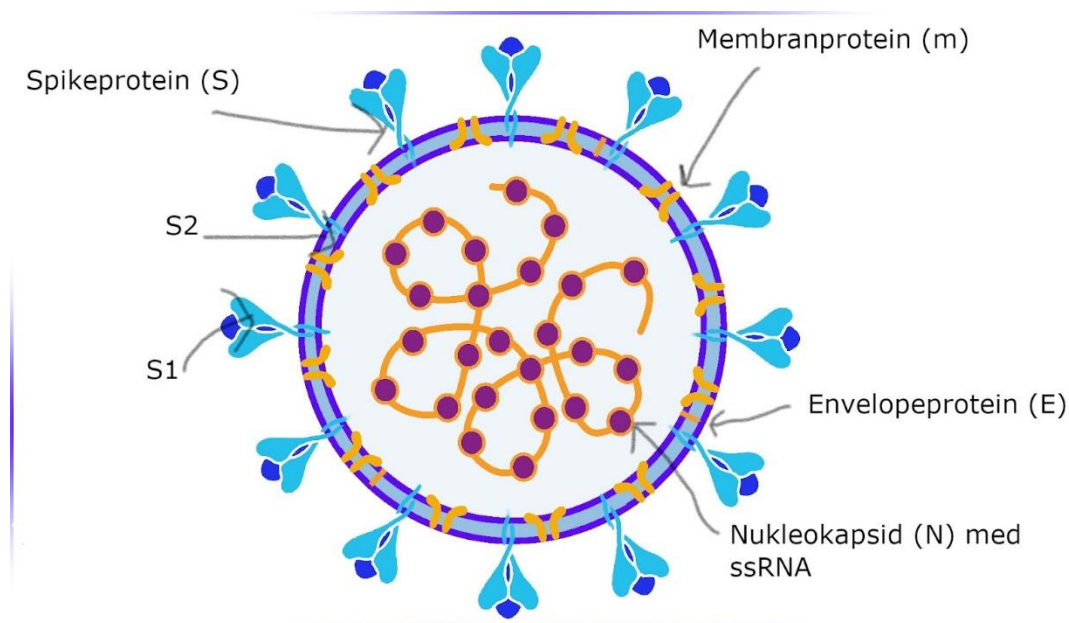
Resultater

SARS-CoV-2, “Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”

SARS-CoV-2 tilhører familien *Coronaviridae* og er den største gruppen av virus som tilhører Nidovirales- ordenen (Perlman & Netland, 2009; Schoeman & Fielding, 2019; Vlasova et al., 2007). Koronavirus utgjør en familie av ulike RNA-virus som er utbredt i naturen og infiserer pattedyr og fjørfe. Viruset forårsaker respiratoriske og gastrointestinale infeksjoner (Hasöksüz et al., 2020). Viruset er et enkelttrådet, ikke-segmentert positiv sens RNA kappevirus med heliksformet kapsid. Viruset har et genom på mellom 26-32 kilobaser, og dette er det største av genomene blant alle RNA-virusfamiliene (Perlman & Netland, 2009). *Coronaviridae* er videre delt inn i fire slekter; alfa-, beta-, gamma- og delta-koronavirus hvor SARS-CoV-2, i likhet med SARS-CoV og MERS-CoV, tilhører slekten betakoronavirus (Perlman & Netland, 2009; Schoeman & Fielding, 2019; Vlasova et al., 2007).

RNA virus har et genom bygget opp av ribonukleinsyre. I positiv sens RNA-virus inngår RNA-kjeden direkte i proteinsyntesen i vertscellen som et mRNA. Genomet i koronaviruset blir kopiert i vertscellen ved hjelp av enzymet RNA-replikase, som ikke sjekker for feilkopiering. Dette betyr at det oftere skjer mutasjoner i RNA genomet, og disse virusene endrer seg derfor raskere og med større variasjoner enn DNA virus (UIO, 2011). CoV, har et veldig stort genom, og en vanlig mutasjonsrate ville medført så mange feil at virusene ikke ville vært levedyktige. Som følge av den høye mutasjonsraten, har CoV et protein (Nsp 14) med en rettefunksjon, som sørger for levedyktige virus. Proteinet demper punktmutasjonene, men ikke rekombinasjoner (Robson et al., 2020).

Viruset er bygget opp av fire hovedstrukturproteiner. Disse proteinene er Nukleokapsid (N) protein, Transmembranprotein (M), Kappe (Envelope) Protein (E) og Spike (S) protein. Hos noen av virusene i koronafamilien er ikke alle de strukturelle proteinene nødvendige for å danne et komplett og smittsomt virus, og de ytterligere proteinene kan være kodet med kompenserende og overlappende funksjoner som veier opp for hverandre. (Perlman & Netland, 2009; Schoeman & Fielding, 2019; Vlasova et al., 2007).



Illustrasjon 1: Illustrasjon av SARS CoV-2, laget av Amanda Siberg Nakken

S-protein er et overflateprotein som består av to underenheter, S1 og S2. For at S-proteinet skal fungere ordentlig må de bli spaltet og aktivert av vertscellens proteaser, som furin, for å separere de to underenhetene fra hverandre (Wu & Zhao, 2020). S-proteinet utgjør piggene på virusets overflate. Generelt sett er det ansvarlig for binding til mottakelige celler, celledusjon og det induserer nøytraliserende antistoffer. S1 inneholder et reseptorbindende domene (RBD), som er ansvarlig for reseptorbindende funksjoner. S2-underenheten er et transmembranprotein, og er ansvarlig for fusjon av virale og cellulære membraner. Forandringer i utformingen av S-proteinet er en av grunnene til vertsvariasjonen for CoV (Chen et al., 2020; Hasoksuz et al., 2002).

M-proteinet har tre transmembrane domener og dette proteinet fremmer membrankrumning og binder seg til nukleokapsiden (Neuman et al., 2011). M-proteinet sorterer og produserer virale komponenter. Det er også det mest tallrike kappeproteinene (de Haan et al., 2000).

E-proteinet spiller en rolle i virussammensetning og genomfrigjøring, og er involvert i den virale patogenesen, altså hvordan viruset utvikler sykdom (Nieto-Torres et al., 2014). E-proteinet påvirker også dannelsen av viruskapsid og distribusjonen av viruset i kroppen (Pervushin et al., 2009).

N-proteinet er det eneste av SARS-CoV-2 strukturelle proteiner som danner nukleokapsid, og dette proteinet spiller en viktig rolle i replikasjonen av RNAet i viruset, samt blokkerer vertens cellulære immunrespons (Chen et al., 2020). Proteinene inneholder to domener, som begge kan binde virus-RNA-genomet via forskjellige mekanismer. Det er rapportert at N-protein kan hjelpe til med å binde genomet til replikasjonstranskripsjonskomplekset (RTC), og pakke det i genomet (Chang et al., 2006; Fehr & Perlman, 2015; Hurst et al., 2009).

SARS-CoV-2 bruker angiotensin-konverterende-enzym 2, forkortet ACE2, som reseptor for binding og inntrengning i vertscellen. Det er affiniteten mellom det virale S-proteinet og ACE2-reseptoren som i stor grad bestemmer den tilsvarende vertens mottakelighet for infeksjon. Reseptorbindingsdomenet (RBD) i S-proteinet binder seg direkte til ACE2-reseptorene (Brooke & Prischi, 2020). ACE2-reseptorer er funnet på mange ulike typer av celler. Hovedvekten av dem finner man i slimhinnene i nese og munnhule, i lunger, mage- tarm, nyrer, lever og i hjernen (Hamming et al., 2004). Enzymatisk aktivitet av ACE2 er ikke nødvendig ved SARS-CoV-2-inntreden i vertscellene. Det viktige er at celler som mangler ACE2 ikke er mottakelige for SARS-CoV-2-infeksjon (Li et al., 2003).

Rekombinasjon

Virus kan endre sin genetiske sammensetning på mange måter, blant annet ved punktmutasjon og rekombinasjon. Det er de vanligste måtene virus endrer sin genetiske sammensetning på (Holmes, 2003). Ved rekombinasjon vill RNA fragmenter fra to eller flere virus fra samme genus, for eksempel koronavirus med ulikt genetisk opphav rekombinere og utbytte genetisk materiale (Johansson & Schwartz, 2013), Det kan skje når virusene samtidig infiserer en vertscelle og utbytter RNA segmenter (Nelson et al., 2008). Rekombinasjonene kan endre morfologien på viruset, og for SARS-CoV-2 så har rekombinasjoner hatt en stor effekt på overflateproteinene, og da spesielt på S-proteinet. Dette har resultert i endringer på virusets affinitet til vertscellenes ACE2-reseptorer (Sternberg & Naujokat, 2020). Disse forandringene kan føre til at viruset unngår vertens immunsystem og vaksiner utviklet mot viruset. Forandringene kan også føre til utvikling av mer smittsomme varianter, og tilpassing til nye verter og arter (Scheel et al., 2013). Som vi har sett er SARS-CoV-2 et (+)ssRNA virus, og ifølge Taucher et al., har den typen RNA virus en høyere rekombinasjonsrate enn andre RNA virus (Taucher et al., 2010).

CoV er generelt artsspesifikke, hvor nært beslektede arter til den naturlige reservoararten av et spesifikt CoV, er de som kan bli smittet. Tilfeldigheter kan dog føre til kryssing av artsbarrierer (Lai & Cavanagh, 1997). Hvis CoV fra en art blir overført til en annen art som er mottakelig for CoV, kan det føre til en rekombinasjon av genetisk materiale mellom virusvariantene. Nye CoV varianter kan da oppstå. Det er en stor mulighet for at det er dette som har skjedd under evolusjonen av SARS-CoV-2 (Singh & Yi, 2021). Det har vist seg at S-proteinet på SARS-CoV-2 har spor etter både naturlig seleksjon og rekombinasjoner langt bak i virusets generasjoner. Forandringene har ført til at S-proteinet har blitt mer effektivt til å infisere pattedyrceller. En medvirkende faktor til videre forandringer i genomet til SARS-CoV-2, har vært den globale spredningen av SARS-CoV-2, både hos mennesker og dyr, som har ført til en del nye varianter av viruset, som for eksempel omikron og delta. Dette igjen kan føre til en økt mulighet for videre rekombinasjoner (Singh & Yi, 2021).

De tre koronavirusene, SARS-CoV, MERS-CoV og SARS-CoV-2, som kan smitte mennesker er alle et resultat av rekombinasjoner mellom ulike CoV varianter. Forandringene i de tre CoV variantene involverte S-proteinet, og har mest sannsynlig vært med som en forutsetning for at virusene ble zoonotiske. De genetiske forandringene muliggjorde effektiv binding til hACE2 (Cui et al., 2019; Graham & Baric, 2010). Mange forskere har sett at CoV varianter fra flaggermus har kunnet binde seg til hACE2 og replikere i celler fra mennesker (Ge et al., 2013; Hu et al., 2017; Lam et al., 2020; Letko et al., 2020; Menachery et al., 2015; Menachery et al., 2016).

Virusoverføring

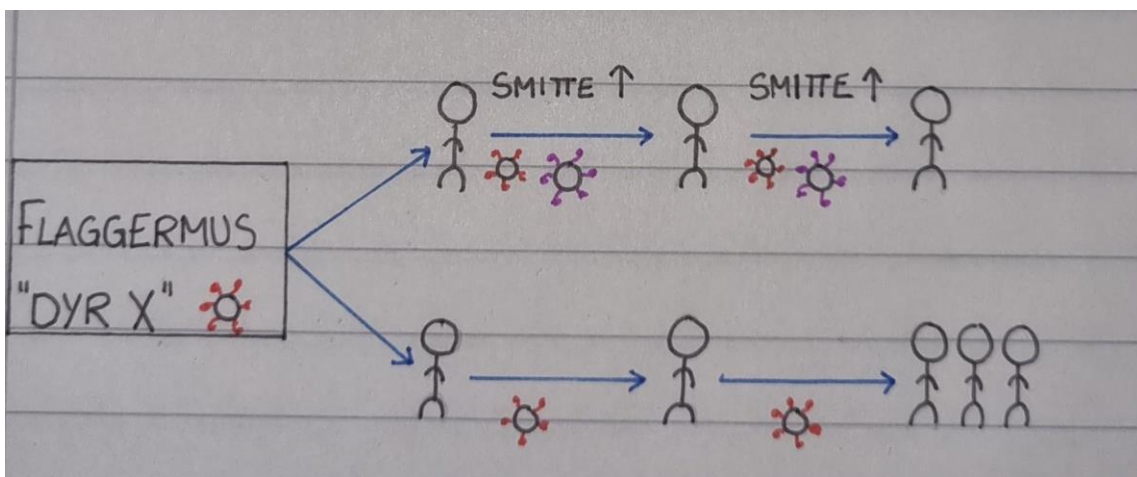
SARS-CoV-2 blir overført fra vert til vert på to måter, enten gjennom dråpesmitte fra hosting eller nysing, eller via aerosoler. Forskjeller på dråpesmitte og aerosoler er størrelsen på partiklene. I miljøet og i dråper kan SARS-CoV-2 overleve og være infeksiosøst i flere timer (Asadi et al., 2020; van Doremalen et al., 2020).

Opphavet til SARS-CoV-2





Verdens helseorganisasjon har i de siste par årene jobbet hardt med å løse mysteriet om hvordan Covid-19 startet, og hva som er opphavet til SARS-CoV-2. I mars 2021 ble en forskningsrapport om viruset publisert på deres hjemmeside. I rapporten har organisasjonen kommet frem til fire mulige teorier/hypoteser om virusets opphav og smittevei som blir drøftet. Til felles for alle hypotesene er at opphavsdiret mest sannsynlig er flaggermus. Hypotesene omfatter direkte zoonotisk overføring fra opphavsdiret, zoonotisk overføring fra en eller flere mellomverter, zoonotisk overføring fra kontaminert mat- og frysevarer, og hypotesen om lekkasje fra laboratorium.

Overføring av SARS-CoV-2 fra flaggermus

Denne hypotesen går ut på at SARS-CoV-2 kommer fra et reservoar. Mange tror at mennesket har blitt infisert ved direkte kontakt av dette reservoardyret og dermed spredt det videre til andre mennesker. Mennesket kan være vert for viruset, som betyr at mennesker kan bli smittet og utvikle symptomer, eller bli smittet og føre viruset videre uten å bli syk. Overføringen av SARS-CoV-2 mellom verter fortsetter med eller uten at viruset muterer eller at viruset blir mer smittsomt.



Illustrasjon 2: Illustrasjon av overføring av SARS-CoV-2 til menneske direkte fra flaggermus, Se illustrasjon 3 for forklaring av figurer.

	Menneske
	CoV
	Gruppe av mennesker
	Mutasjon / rekombinasjon
Smitte ↑	Smitten øker

Illustrasjon 3: Forklarende symboler

Illustrasjon 2 viser en forenkling av smittekjeden i denne teorien om smitte fra flaggermus. Den er inspirert av WHO sin illustrasjon av de ulike teoriene og smittemåtene til SARS-CoV-2. Illustrasjon 3 viser en forklaring på de ulike symbolene som er brukt i alle tegningene. Per i dag tror forskere at flaggermusen, eller en eventuell ukjent vert som vi kaller for "Dyr X" er opphavet til SARS-CoV-2. Opphavsdyret er bærer av smittsomt virus og smitter et menneske gjennom dråpesmitte. Derfra kan det gå to retninger: Spredningen av SARS-CoV-2 fortsetter fra enkeltmenneske til enkeltmenneske, og viruset vil fortsette å mutere og endre sine egenskaper, for eksempel at det blir mye mer smittsomt. Det andre tilfellet er at viruset ikke forandrer seg når det trer inn i en ny vert og formerer seg. Derfra vil det smitte flere enkeltmennesker og til slutt større grupper.

Som vi har sett tidligere i oppgaven har farlige sykdommer som MERS og SARS blitt forårsaket av koronavirus fra dyr. Undersøkelser fra epidemiene viste funn av CoV som ligner på SARS-CoV og MERS-CoV hos flere flaggermusarter (WHO, 2021). Nyere forskning har kunnet illustrere et koronavirus som har en likhet på 96,2% med SARS-CoV-2. Dette viruset kalles CoV- RaTG13, og finnes blant annet hos flaggermus i Yunnan provinsen i Kina (Zhou et al., 2020). I tillegg til at flaggermusen er et ganske kjent reservoar for virus som utvikler seg til zoonoser, er det det pattedyret med størst andel av estimerte zoonoser. Deres levested, store populasjoner, formering, genetikk og tette samlede grupper skaper god grobunn for spredning av virus mellom individer i gruppene (WHO, 2021), og mellom menneske og flaggermus. Mange asiatiske kulturer ser på flaggermus som en delikatess, og de fleste flaggermusene blir fraktet levende til markedene der de blir solgt. Dette fører til en kontakt mellom flaggermus og mennesker, som kan være med på overføringen av zoonotiske virus fra flaggermus til menneske (Siw Ellen Jakobsen, 2020).

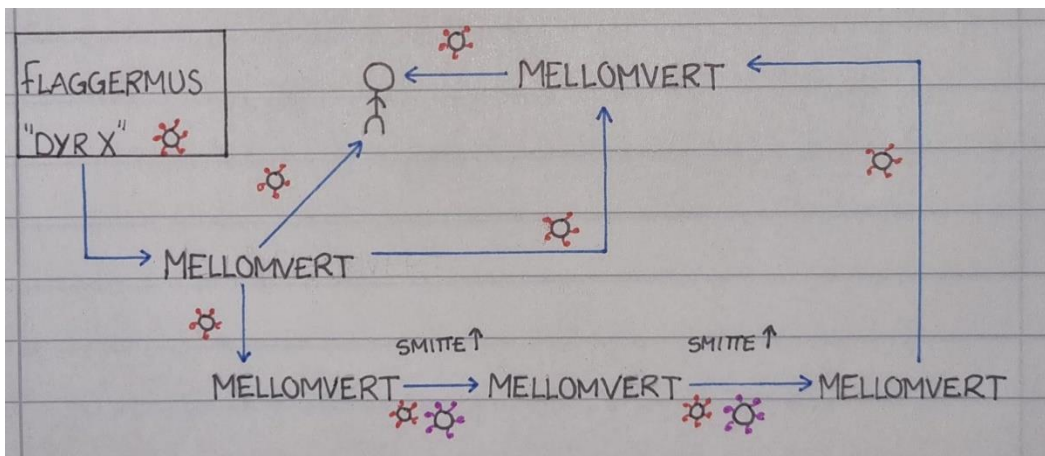
I tillegg til prøver fra kinesiske flaggermus, har også forskere utforsket flaggermus av samme art rundt om i andre deler av kontinentet. SARS-CoV-2-lignende virus ble tatt ut fra flaggermus fra Kambodsja i 2010, og har blitt analysert i ettertid. CoV fra disse flaggermusene viste seg å ha en genomisk likhet på 92,6% til SARS-CoV-2 (Lu et al., 2020). Det har også blitt gjort undersøkelser på en lignende flaggermus art fra Thailand, hvor forskere fant et CoV nesten identisk til SARS-CoV-2. Det ble funnet

CoV hos fem individer fra samme koloni, som kan antyde at det er en koloni-spesifikk signatursekvens. Det er i tillegg funnet bevis på at rekombinering av virusvariantene har forekommet i deres evolusjonshistorikk (Wacharapluesadee et al., 2021).

Affiniteten til de overnevnte virusene har også blitt testet, og deres evne til å binde seg til hACE2 reseptorer er forskjellig fra SARS-CoV-2, som for eksempel RmYN02, som er en annen variant av et CoV fra flaggermus. Men noen av andre CoV fra flaggermus har vist seg å ha lignende furinspaltsted som hos SARS-CoV-2.

Resultatet av disse funnene indikerer flere aspekter: Det første er at den geografiske spredningen av SARS-CoV-2-relaterte virus er mye mer utbredt enn det man først hadde forventet. For det andre kan dette tyde på at det finnes flere potensielt mottakelige arter for SARS-CoV-2 (WHO, 2021).

Overføring av zoonotisk agens fra mellomvert



Illustrasjon 4: Illustrasjon av overføring av SARS-CoV-2 til menneske via mellomverter. Se illustrasjon 3 for forklaring av figurer.

Denne teorien har mange likhetstrekk med den første som ble presentert, men her blir en mellomvert tatt med inn i smittetekjeden til mennesket. Skissen illustrerer et smittomt agens som finnes hos et reservoar, i dette tilfelle hos flaggermus, eller et

ukjent dyr som vi kaller "Dyr X". Reservoardyret skiller ut virus og overfører det til et annet dyr, en mellomvert. Smitteprosessen kan både innebære en direkte overføring av viruset til mennesket fra mellomverten, men også en smittekjede hvor smitten går via flere mellomverter hvor viruset rekombinerer eller muterer før det smitter mennesker (WHO, 2021).

Når en mellomvert har blitt smittet, kan det da ta to veier: Mellomverten kan smitte et menneske uten at viruset muterer. Viruset kan og mutere og/eller rekombinere i flere mellomverter før et menneske blir smittet. Virusets forandringer kan føre til at det lettere kan smitte en ny vert. Heretter regner vi med at det vil være menneske-til-menneske spredning. Som Zhao, J et al., tenker er mellomverten ikke bare en link mellom opphavet og en mottakelig populasjon, men også et sted hvor viruset kan replikere i store mengder for så å bli skilt ut og spredd videre (Zhao, J. et al., 2020).

Under denne pandemien er det blitt forsket på to varianter av CoV hos malaysisk pangolin: PCoV-GD og PCoV-GX. Virusene ble først oppdaget hos noen ulovlig importerte pangolinere som ble reddet fra et ulovlig marked, hvor de mest sannsynlig ville blitt solgt som varer. De ble fraktet til en redningsentral for ville dyr i Kina. Disse virusvariantene fra pangolin, i tillegg til RaT-G13 binder seg til hACE2 reseptorer og virker som virusets inngangsport på dyrets celler (WHO, 2021). I forhold til SARS-CoV-2 har PCoV-GD en likhet på 90,1% (Xiao et al., 2020), og 85% for PCoV-GX (Lam et al., 2020). Likheten mellom PCoV og SARS-CoV-2 er ikke like stor som mellom RaTG13 og SARS-CoV-2. PCoV har dog reseptorbindingsdomener som er ganske like med SARS-CoV-2 reseptorer (Lam et al., 2020). Smitteegenskapene til disse tre virusvariantene har blitt testet på laboratorium under pandemien (WHO, 2021). Der ble det konstruert pseudotyper av virusene som skulle testes på SARS-CoV-2- mottakelige celler. Resultatet viste seg at PCoV-GD og PCoV-GX hadde relevant større smitteevne enn CoV- RaTG13, og at smittespektrumet var nesten tilsvarende lik SARS-CoV-2. Det vil si at pangolinens virus infiserte de samme målcellene i nesten like stor grad som det SARS-CoV-2 gjorde (Nie et al., 2021). På tross av at pangolinens og flaggermusens koronavirus-varianter er nesten identiske med SARS-CoV-2, har nyere forskning konkludert med at den genetiske avstanden mellom dem er flere tiår med mutasjoner. Det kan da tyde på at ett eller flere ledd mangler mellom dem. Det vil si at det fortsatt er uvisst hvordan viruset har utviklet

seg i mellomverte (WHO, 2021). Det er også mange andre dyr som forskere har sett på som mulige mellomverter, blant annet skilpadde og slange, som også ble solgt på markedet i Kina (Zhao, J. et al., 2020).

Det er veldig uvanlig at levende pangoliner og flaggermus omgås med mennesker i en naturlig setting. Derfor mener forskere at det er mer sannsynlig at et mellomledd fører sykdommen videre fra reservoaret. Dette har vært tilfelle i flere tidligere sykdomsutbrudd, f.eks. SARS-CoV med flaggermus og asiatisk palmesivett, og MERS-CoV med flaggermus og dromedar (WHO, 2021).

I studien til Zhao, J. et al., konkluderes det også med at stammer fra SARS-CoV-2 har en høy genetisk likhet til PCoV. Det ser ut som at CoV fra flaggermus ligner mer på SARS-CoV-2 enn det pangolinenes CoV gjør (Zhao, J. et al., 2020). Med denne samlede informasjonen kan pangolin regnes som en sterk kandidat som mellomvert for SARS-CoV-2. Noen teorier beskriver at pangoliner ble solgt som levende matvare på matmarkedet i Wuhan, og at de dermed kan ha smittet mennesker på markedet gjennom dråpesmitte og direkte kontakt (WHO, 2021).

Mink har også blitt sett på som mellomvert. I artikkelen fra Zhao, J et al., peker de på at smitten mellom mink-til-mink, menneske-til-mink og mink-til-menneske, sammen med muligheten for indirekte smitte, styrker ideen om mink som mellomvert. Forskere har funnet virus i miljøet rundt minken, noe som tyder på at aerosoler med smittsomme viruspartikler sirkulerer i miljøet (Zhao, J. et al., 2020). Levende mink ble også solgt på matmarkedet i Wuhan, Kina (Xiao, Xiao et al., 2021).

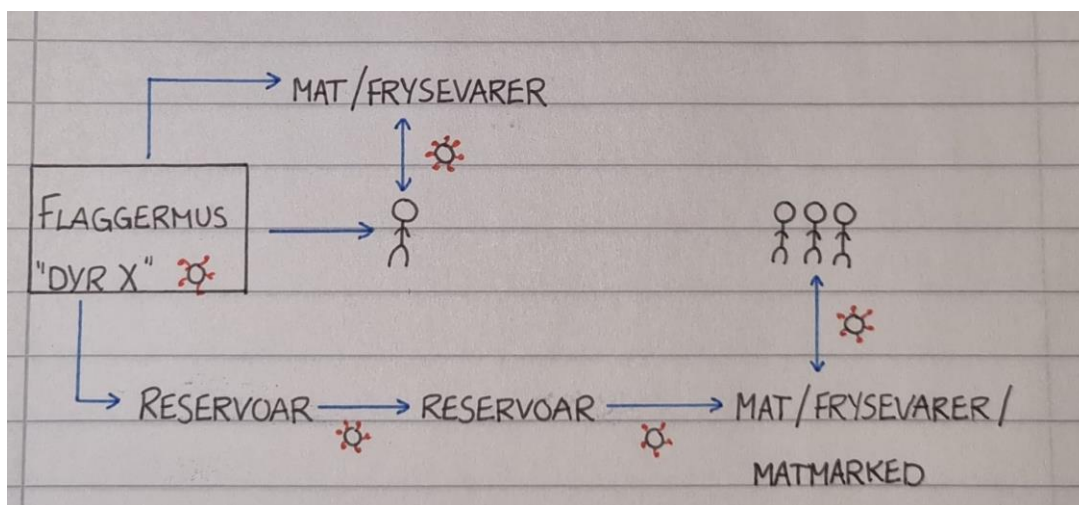
Zoonotisk overføring fra kontaminerte mat- og frysevarer

Kina er et kulturelt land med mange tradisjoner. Skilpadder, slanger og skjelldyr blir brukt til mat og medisin i noen regioner som en del av historisk tradisjon og overtro. Disse ville dyrene blir fanget inn og solgt som varer på ulike marked rundt om i Kina (Zhao, J. et al., 2020).

I 2019 før epidemien startet i Kina, ble det rapportert om mangel på svineprodukter hos flere matmarkeder. Samme år ble det rapportert funn av ASPV (afrikansk svinepestvirus) hos flere svinebestander i Kina. Som følge av dette minket produksjonen betraktelig, og erstatningsprodukter ble tatt i bruk. Dermed ble det

brukt andre produksjonsdyr, og ville dyr. Kontakten mellom ville dyr og mennesker ble vanligere, og smitterisikoen økte betraktelig (Blome et al., 2020).

Som tidligere beskrevet så ble mink solgt som levende vare på markedet i Wuhan, og det ble også mårhunder, rever og asiatisk palmesivett. Dette er kun et utvalg av mange andre arter som også ble solgt der. Disse artene er betraktet som reservoarer av forskjellige CoV, og en teori forklarer at de kan ha ført smitten av Covid-19 videre til mennesker som matvarer fra markedet (Xiao, X. et al., 2021).



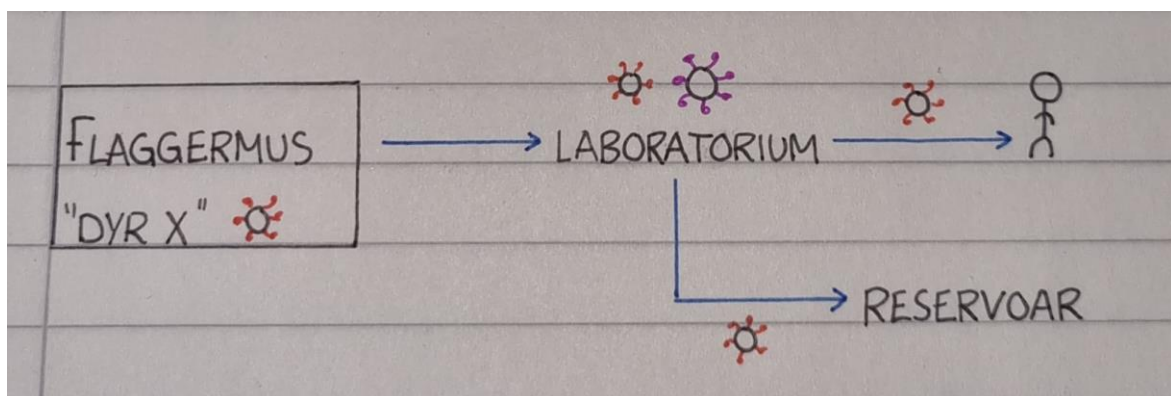
Illustrasjon 5. Illustrasjon av overføring av SARS-CoV-2 til menneske fra mat. Se illustrasjon 3 for forklaring av figurer.

Teorien om smitte fra kontaminerte mat og frysevarer er bygget opp av forskjellige elementer og smitteveier. Den tar for seg et SARS-CoV-2 reservoar, som antas å være flaggermus eller et ukjent dyr ("Dyr X"), som bærer på viruset. Skissen (illustrasjon 5) viser tre ulike retninger for smitte: Matprodukter og frysevarer kan ha blitt kontaminert med virus direkte fra reservoaret. En annen vei er at mennesker blir smittet fra et reservoar ved direkte kontakt, og derfra blir matvarer kontaminert med virus fra mennesket. Den tredje retningen illustrerer at et reservoar har smittet en eller flere mellomverter (f.eks. pangolin), som deretter har kontaminert matvarer på matmarkeder i Kina. Noen zoonoser kan også overføres gjennom inntak av mat, så teorien inkluderer også muligheten for at mennesker har blitt smittet gjennom inntak av matvarer kontaminert med SARS-CoV-2.

I 2020 ble det oppdaget mat kontaminert med SARS-CoV-2 i Kina blant importvarer. Dette ble forsket på i flere byer rundt om i landet. Ved hjelp av PCR-tester, ble det funnet noe begrenset funn av SARS-CoV-2 i uåpnede innpakninger og oppbevaringer blant frossenvarer. Resultatene tydet på at SARS-CoV-2 og relaterte CoV kunne overleve i kontaminerte frosne produkter. Utbrudd som skyldes virus- eller bakteriekontaminert mat er vanlig, dermed er disse teoriene tatt til betraktning i forskningen på opphavet til SARS-CoV-2. Den type smittevei gir også større geografisk utbredelse, samt er vanskeligere å oppdage (WHO, 2021).

Lekkasje fra laboratorium

Helt siden begynnelsen av 2020 har det vært mange spekulasjoner og konspirasjonsteorier om at SARS-CoV-2 og pandemien det har forårsaket er menneskeskapt. Noen teorier beskriver at et fullt utviklet SARS-CoV-2 ble skapt på laboratorium som et forsøk på et biovåpenprogram. Dette har ikke WHO tatt stilling til. Andre mener det ble sluppet ut ved en uheldig lekkasje på et laboratorium som dyrker og forsker på koronavirus. WHO spekulerer heller om at viruset ble spredt ved et uhell fra et laboratorium i Wuhan (WHO, 2021).



Illustrasjon 6: Illustrasjon av overføring av SARS-CoV-2 til menneske og reservoar fra laboratorium. Se illustrasjon 3 for forklaring av figurer.

Skissen (illustrasjon 6) viser WHO's spekulasjoner. I rapporten beskriver de at SARS-CoV-2 muligens befant seg primært i flaggermus som ble brukt til forskning på CoV i laboratorium. Derfra har enten viruset spredt seg til ansatte ved forskningsavdelingen

som har håndtert infiserte flaggermus, og videre til andre mennesker. Eller så har viruset blitt lekket ut på grunn av menneskelig feil og infisert mellomverter, f.eks. pangolin (WHO, 2021).

I mars 2020 begynte spekulasjonen heftig, da Covid-19 hadde blitt erklært som en pandemi. USAs Department of State protesterte mot den Kinesiske talsmannen, for å ha foreslått en teori om overføring av koronaviruset til Wuhan som et biovåpen av amerikanske militærstyrker (Pamuk & Brunnstrom, 2020). En amerikansk senator mente derimot at viruset kom opprinnelig fra et mislykket kinesisk biovåpenprogram (Knight, 2021). Flere teorier som kom frem i søkelyset var at viruset kom fra laboratorium som studerte virologi.

Grunnen til at dette er en teori, er at slike hendelser kan skje gjennom menneskelig svikt i systemene, og mange laboratorium forsker på flaggermusens CoV. Ansatte kan da ha blitt smittet grunnet begrenset biosikkerhet, nedsatt ledelsespraksis eller uaktsomhet. Denne teorien blir betydelig mer sannsynlig, ettersom et laboratorium i Wuhan (Wuhan CDC) ble flyttet nærmere det kjente markedet i begynnelsen på desember 2019. Dette laboratoriet er blant dem som studerer Covid-19 og CoV hos flaggermus (WHO, 2021).

Hvilke dyrearter har blitt smittet av SARS-CoV-2?

CoV er ikke et ukjent virus når det kommer til dyrehelse og veterinærmedisin. Mange av kjæledyrene i Norge har og får ofte varianter av CoV. Noen eksempler er katten som kan få kattens koronavirus, FCoV, hest kan få ECoV, også kalt hestens koronavirus, og hunden kan få Hundens koronavirus, CCoV (Statens veterinärmedicinska anstalt, u.å.). Felles for CoV hos dyr er at de som regel forårsaker både luftveissykdom og mage-tarm sykdom (Dyresykehuset - hest, 2021). Dyrenes vanlige CoV er ikke det samme som SARS-CoV-2, selv om det også er slektninger av CoV. Dyrenes spesifikke CoV smitter ikke til mennesker eller mellom dyrearter, men det kan SARS-CoV-2 gjøre.

Som tidligere beskrevet, er flaggermus et mulig opphavsdyr til SARS-CoV-2, da de er et naturlig reservoar for CoV. Viruset er ikke patogen for flaggermusen, og CoV hos flaggermus har et enormt genetisk mangfold (Rabi et al., 2020; Ye et al., 2020).

Ifølge Ji et al., rekombinerer CoV fra flaggermus, som er genetisk likt SARS-CoV, ofte med med CoV fra andre arter. Det øker muligheten for kryssing over artsbarrierene (Ji et al., 2020). Da det er vanskelig for virus som har opphav fra flaggermusen å smitte mennesker direkte, må det først gå igjennom en mellomvert for å ha mulighet til å smitte mennesket (Zhai et al., 2020).

Ifølge Andersen et al., ser han og kollegaene på det som at SARS-CoV-2 enten har gjennomgått naturlig seleksjon i en mellomvert, eller i mennesket etter at de første menneskene har blitt smittet (Andersen et al., 2020). Begge hendelser er mulige, mest sannsynlig en kombinasjon av de to. Det er mange arter som har blitt smittet av SARS-CoV-2, både ville og tamme dyr som lever i tett kontakt med mennesker. Noen av disse kan man se på som mellomvert og noen som reservoar for viruset (Mahdy et al., 2020).

Dyrearter som er rapportert mottakelig for SARS-CoV-2, er enten naturlig smittet, eller eksperimentelt inokulert med SARS-CoV-2, som regel i nesehulen. Noen arter som har blitt smittet naturlig er blant annet katt, hund, mink, løve og tiger (Newman et al., 2020; Oreshkova et al., 2020; Salajegheh Tazerji et al., 2020; Sit et al., 2020). Andre arter som er eksponert for SARS-CoV-2, eller inokulert med SARS-CoV-2 i eksperimentell setting er mus, katt, ilder, hamster og primater (Chan et al., 2020; Shi et al., 2020; Sun, S. H. et al., 2020; Takayama, 2020). Ifølge do Vale et al., er mennesket den mest trolige smittesprederen mellom mennesker, også den mest trolige årsaken til at tamme dyr, dyr i dyrehager og produksjonsdyr har blitt smittet med SARS-CoV-2. Så langt er det rapportert menneske-til-dyr smitte av SARS-CoV-2 hos mink, løve, tiger, katt og hund (do Vale et al., 2021).

Her er en oversikt over de dyrene vi har valgt å trekke ut, som er rapportert smittet av SARS-CoV-2 og hvilke av disse som kan replikere og skille ut infeksiosøst virus.

Reptiler

Ifølge Luan et al., ble skilpadde og slange undersøkt som en mulig mellomvert for overføring av SARS-CoV-2 til mennesker. Etter nøye analysering så forskerne at reptiler mest sannsynlig bare kan være et mulig reservoar for SARS-CoV-2. S-proteinet til SARS-CoV-2 klarer ikke å binde til ACE2 reseptorer hos reptiler, hvilket betyr at de ikke kan være en mulig vert (Luan et al., 2020). Ifølge do Vale et al., er også slanger ekskludert som mulig mellomvert på grunn av S-proteinets mangel på binding til ACE2 reseptorene (do Vale et al., 2021). Siden alle kjente verter for CoV er homoterme, har Luan et al., konkludert med at reptiler som er ektotermiske eller heterotermiske, kan ekskluderes som mellomverter. Det er liten risiko at reptiler vil bli smittet, på grunn av at CoV trives best i homotermiske verter (Luan et al., 2020).

Pangolin

På lik linje med flaggermusen er pangolin en naturlig vert for CoV, og forskere har gjort funn som viser at det finnes en genetisk likhet mellom PCoV og SARS-CoV-2 (Liu et al., 2020). Pangolin smittet med SARS-CoV-2 kan bli syke, få pustevansker, vekttap og bli letargiske (Xiao et al., 2020), som kan tyde på at SARS-CoV-2 er et fremmed virus for pangolin. CoV fra pangolin deler fem identiske aminosyrer med SARS-CoV-2, til forskjell fra flaggermus CoV-RaTG13 som bare deler en. Dette tyder på at pangolinen kan være en mulig mellomvert, som har medvirket til å underlette for SARS-CoV-2 å krysse artsbarrierer (Li et al., 2020; Zhao, Jie et al., 2020). I studien til Xiao et al., ble det gjort funn som viste at PCoV og SARS-CoV-2 deler et nesten identisk RBD, med en sterk bindingsaffinitet til hACE2. Det indikerer at pangolin var med på rekombinasjon og forandring av SARS-CoV-2 (Xiao et al., 2020). Dette tyder på at SARS-CoV-2 opprinnelig stammer fra en rekombinasjon av et virus lignende PCoV og et virus-lignende CoV- RaTG13, med pangolinen som mellomvert. Det nye rekombinerte viruset fra pangolinen har siden fått evnen til å smitte mennesker (Xiao et al., 2020; Zhao, Jie et al., 2020).

Mink

Ifølge Manes C et al., er mink det første dyret som er avlet i stort antall som som har blitt smittet med SARS-CoV-2, som viser til en høy mottakelighet for SARS-CoV-2 (Manes et al., 2020). Mange minkfarmer har fått store Covid-19 utbrudd hvor både dyr og mennesker har blitt smittet, blant annet i Nederland, Danmark, Spania og USA (Jo et al., 2021; Opriessnig & Huang, 2020). De første minkfarmene som rapporterte utbrudd av SARS-CoV-2 var i Nederland. Der ble det observert tegn på respirasjonssykdom og økt dødelighet hos minken. På de berørte farmene var det arbeidere som viste sykdomstegn som stemte overens med sykdommen Covid-19 før utbruddene. Arbeiderne ble senere diagnostisert med SARS-CoV-2 infeksjon ved hjelp av PCR testing (Oreshkova et al., 2020).

Minksom er smittet med SARS-CoV-2, viser tydelige tegn på respirasjonssykdom. Alt fra rennende nese til alvorlig respirasjonssvikt, lungebetennelse og gastrointestinale problemer. Forskere har funnet SARS-CoV-2 RNA i nesehule, trakea og i epitelceller. Det ble også gjort funn av viralt RNA i lungene og i rektum etter obduksjon, som viser at minken kan replikere og skille ut viruset (Molenaar et al., 2020). Undersøkelser ble gjort på støvpartiklene i luften hvor minken oppholdt seg. Der ble det gjort funn av lave nivåer av SARS-CoV-2 RNA. Det tyder på at viruset kan smitte ved dråpesmitte, og fra støvet som sirkulerer i låven, med partikler fra avføring og utflod fra dyrene, i form av aerosoler (Oreshkova et al., 2020). Ved hjelp av gensekvensering på de forskjellige stammene av SARS-CoV-2 som ble samlet inn fra minken og arbeiderne som jobbet på farmene i Nederland, ble det funnet en genetisk likhet mellom stammene. Dette tyder på at menneske-til-dyr og dyr-til-menneske smitte av viruset har forekommet på minkfarmene i Nederland. Viruset fra menneskene og minkene inneholdt den samme mutasjonen, D614G (Oude Munnink et al., 2021).

Med dette som bakgrunn ble myndighetene urolig for at dyrene på minkfarmene og ville mårdyr kunne bli et reservoar for SARS-CoV-2 (Oude Munnink et al., 2021). Myndighetene i Nederland la inn et lovforslag om å avvikle alle minkfarmer i landet i mars 2021 (World Organization for Animal Health, u.å., referert i do Vale et al., 2021). Danmarks regjering tok også trusselen om et mulig reservoar av SARS-CoV-2

alvorlig. Den 4. november 2020 ble det vedtatt å avlive hele minkbestanden i Danmark etter at 290 av 1147 minkfarmer hadde rapportert SARS-CoV-2-infeksjon på sine bestander. En av årsakene til dette var funn som viste at 27% av stammene på SARS-CoV-2 hos menneskene i samfunnet rundt minkfarmene i Danmark var assosiert med minkenes SARS-CoV-2 stammer. En annen årsak var at man ville unngå at SARS-CoV-2 i dyrene utviklet seg til virusvarianter som var enda farligere for mennesker. De siste dyrene ble avlivet i løpet av Januar 2021 og Danmarks regjering besluttet å forby minkfarmer, inkludert eksport og import av minkpels frem til desember 2021 (Larsen et al., 2021). I skrivende stund er minkavl midlertidig forbudt i Danmark frem til 2023 (Anima, u.å.).

Ilder

I studiene utviklet av Kim et al., og Shi et al., hvor ilders mottakelighet for SARS-CoV-2 ble undersøkt, ble det gjort funn som viser at i likhet med mink er ilder svært mottakelig for SARS-CoV-2. Ilder som er smittet med SARS-CoV-2 viser et sykdomsforløp som ligner på sykdomsforløpet hos mennesker smittet med SARS-CoV-2. En årsak til dette kan være at anatomien i respirasjonstrakten er veldig lik hos mennesker og ilder. De vanligste symptomene som ble observert var forhøyet kroppstemperatur og lavere aktivitet, og noen dyr ble observert med mild hoste. I denne studien ble det ikke observert noen dødsfall hos ilder, som følge av SARS-CoV-2 infeksjon. Det ble gjort funn av virusutskillelse i neseutflod og spytt fra respirasjonssystemet. I tillegg ble det gjort mindre funn av virusutskillelse i urin og fæces opptil 8 dager etter infeksjon. Dette tyder på at viruset kan replikere effektivt i de øvre luftveiene, og at det forekommer en viss grad av replikasjon i det gastrointestinale systemet (Kim et al., 2020). Viruset kan effektivt spres mellom ildere via direkte kontakt og dråpesmitte, og mulig også via aerosoler (Richard et al., 2020).

Mus

Mus er mye brukt som dyremodeller for forskning og utvikling av vaksiner for virussykdommer. Musmodeller er blitt beskrevet som mulige modeller for forskning på Covid-19, men ingen av musene viste hele sykdomsbildet vi kan se hos mennesker som er smittet av SARS-CoV-2 (Muñoz-Fontela et al., 2020). I en studie utført av Hassan et al., blir det beskrevet at SARS-CoV-2 har lav bindingsaffinitet til

ACE2 hos de kommersielt tilgjengelige muselinjene som finnes i forskningsverden. Dette skyldes variasjoner i muselinjenes ACE2 reseptorer. Immunsupprimerte mus som ble eksperimentelt inokulert intranasalt, viste lite tegn på sykdom og et veldig lavt nivå av viralt RNA 10 dager etter inokulering. I denne studien konkluderer forskerne at det er ineffektiv replikasjon av viruset hos de kommersielt tilgjengelige muselinjene. Forskerne utviklet en metode for å infisere disse muselinjene mer effektivt. Ved hjelp av adenovirus vektorer klarte de å inkorporere hACE2 reseptorer så musene ble mer mottakelig for SARS-CoV-2 og utviklet klinisk sykdom. De reseptor-inkorporerte musene viste et symptombilde med pustevansker, rufsete pels, vekttap og sammenkrøpen kroppsstilling to dager etter at hACE2 var inkorporert. Et høyt volum av infeksiøse viruspartikler ble funnet i musenes lungevev, som tyder på at virusinfeksjonen er lokalisert kun i lungene (Hassan et al., 2020). Resultatene viser at det er mulig å bruke mus som en modell for forskning og utvikling av vaksine mot SARS-CoV-2, ved hjelp av adenovirus vektorer (Mahdy et al., 2020).

Hamster

Gylden syrisk hamster er en god dyremodell for replikasjon av SARS-CoV-2 infeksjon. Hamsterens ACE2 reseptorer har vist en høy bindingsaffinitet til SARS-CoV-2 sine S-proteiner, som tyder på at hamstere er høyt mottakelig for SARS-CoV-2. Dette gjør dem til nyttige modeller til studier av de kliniske, patologiske, virologiske og immunologiske trekkene av SARS-CoV-2 infeksjon. Hamster som har gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon har vist tegn til immunitet mot reinfeksjon (Chan et al., 2020). De kliniske og patologiske funnene som er gjort på hamstere smittet med SARS-CoV-2 ligner mye på sykdomsbildet hos mennesker som er smittet med SARS-CoV-2. Hamstere smittet med SARS-CoV-2 fikk vekttap, rask respirasjon, lungebetennelse, ble letargiske og fikk krummet rygg. Øvre og nedre luftveisinfeksjon og virusutskillelse i fæces og i utflod fra luftveiene er vanlig både hos hamstere og menneske (Chan et al., 2020; Sia et al., 2020).

Kinesisk hamster, som er litt mindre i størrelse enn den syriske hamsteren, har vist lignende sykdomsbilde og samme høye mottakelighet for SARS-CoV-2.

Lungebetennelsen var av en mildere grad, men med et forlenget sykdomsforløp og restitusjon. Den mindre størrelsen gjør den kinesiske hamsteren mer tilpasset som

modell for forskning på SARS-CoV-2 i motsetning til den gygne syriske hamsteren (Bertzbach et al., 2021).

Primater - Krabbemakak

Krabbemakakens fysiologi ligner på menneskets fysiologi, som gjør at den er en god dyremodell for forskning på Covid-19 og utvikling av menneskelige Covid-19 vaksiner (Takayama, 2020).

I en studie utført av Rockx et al., inokulerte forskerne både unge og eldre krabbemakaker intranasalt og intratrakealt. Sykdomsforløpet var veldig mildt, nesten asymptomatisk, og kun ett av de eldre dyrene fikk moderat mengde neseutflod. Ved obduksjon fant forskerne små forandringer på lungene, som lesjoner og fortykkede alveolare vegger. Dette kan tyde på en infeksjon i lungene. Selv om krabbemakakene viste mild grad av sykdom, ble det gjort funn av viralt RNA i nesehule og hals. Dette ble funnet ved hjelp av svaberprøver fra hals og nesehule, som ble analysert ved PCR testing. Kun ett av dyrene skilte ut viralt RNA fra rektum. Miljøet rundt krabbemakakene ble undersøkt, og lave nivåer av viralt RNA ble funnet på steder som har hatt direkte kontakt med krabbemakakene. De eldre dyrene viste et høyere nivå av viralt RNA og en lengre periode med virusutskillelse enn de yngre dyrene. Det ble konkludert med at virusreplikasjon var som mest dominerende i lungene (Rockx et al., 2020).

Primater - Rhesus makak

ACE2 reseptorene hos rhesus makakene er tilnærmet hundre prosent identiske med hACE2 reseptorer. Dette gjør dem svært mottakelig for SARS-CoV-2 (Sharun et al., 2020). I en studie utført av Munster et al., undersøkte forskerne åtte rhesus makaker som ble inokulert med SARS-CoV-2 intranasalt. Rhesus makakene var tilnærmet asymptomatiske eller utviklet en mild grad av sykdom. Noen av dyrene fikk vekttnap, forhøyet kroppstemperatur, ble dehydrerte, fikk en økt respirasjonsfrekvens og hoste. Dette milde, og raskt forbigående sykdomsbildet ligner veldig på majoriteten av det menneskelige sykdomsforløpet ved Covid-19 infeksjon. Utskillelse av infeksjøs virus ble undersøkt, og det ble gjort funn av virusutskillelse fra nesehulen (Munster et al., 2020). Med en fysiologi så lik mennesket og et sykdomsbilde som følger det

menneskelige sykdomsforløpet ved Covid-19 infeksjon, så er primatene utmerkede valg for utvikling av Covid-19 vaksiner (Sharun et al., 2020).

Katt

Katter har vist seg å lett kunne bli smittet med SARS-CoV-2. En årsak til det, er at virusets S-proteiner binder seg lett til kattens ACE2 reseptorer. Det er bare fire av tjue kontaktflater som skiller seg mellom menneskets ACE2 reseptorer og kattens ACE2 reseptorer, og har en genetisk likhet på 85,2% (Stout et al., 2020). I en studie utført av Shi et al., inokulerte forskerne unge katter som var 6-9 måneder gamle med SARS-CoV-2 intranasalt. Formålet var å undersøke mottakelighet til SARS-CoV-2 og utskillelse av viruset. Kattene viste ingen tegn til sykdom, men det ble gjort funn av viralt RNA blant annet i nesehule, trakea, lunger, tynntarm, tonsiller, lymfeknuter, milt, beinmarg og lever. Funnene tyder på effektiv replikasjon av SARS-CoV-2 i de øvre luftveiene, spesielt hos de yngre kattene, hvor forskerne også fant infisiøst virus som kan skilles ut fra respirasjonssystemet. Dette indikerte at SARS-CoV-2 lett kunne føres over fra en katt til en annen, via direkte kontakt med dråper fra respirasjonssystemet fra de inokulerte kattene (Shi et al., 2020).

Garigliany et al., beskriver et tilfelle i Belgia hvor en huskatt ble syk med oppkast, diare og ble letargisk en uke etter at eier hadde vist symptomer på Covid-19. Katteeieren ble senere testet for SARS-CoV-2 med PCR testing, og det ble bekreftet at eieren var smittet med viruset. Senere ut i sykdomsforløpet begynte katten å nyse og hoste og fikk vanskeligheter med å puste. Det er stor sannsynlighet at denne katten har blitt smittet med SARS-CoV-2 av sin eier, som har skilt ut virus under sykdomsforløpet (Garigliany et al., 2020).

Tiger

Det første rapporterte tilfellet av et dyr smittet med SARS-CoV-2 i USA var en Malaysisk tiger som befant seg på Bronx zoo i New York. Dette var det første tilfellet i hele verden med SARS-CoV-2-smitte fra menneske til et ikke- domestisert dyr. Tigeren fikk milde symptomer, som hoste og hvesing når den pustet, I tillegg ble tre andre tigere og tre afrikanske løver smittet med SARS-CoV-2. Den første tigeren som ble smittet var syk i litt over to uker. De andre kattedyrene ble bedre etter fem

dager med sykdom. Det ble antatt at det var en SARS-CoV-2-smittet asymptotisk park arbeider som var årsaken til SARS-CoV-2 infeksjonen hos tigeren. All personale ble testet for SARS-CoV-2 med PCR test, og resultatet viste at det var mange ansatte som var smittet med SARS-CoV-2. Genetisk analyse ble utført på prøver fra de ansatte og kattedyrene, og det viste seg at det var et nært slektskap mellom de virale stammene (McAloose et al., 2020). Det er i tillegg rapportert om hvite tigerunger som har dødd av SARS-CoV-2 infeksjon i Pakistan. De ble holdt i fangenskap på Lahore Zoo, og døde kun elleve uker gamle. Obduksjon viste tydelige tegn på SARS-CoV-2 infeksjon (Mubasher Bukhari, 2021). Dette indikerer at kattedyr har en særdeles høy mottakelighet for SARS-CoV-2 infeksjon.

Hund

Hundens ACE2 reseptorer ligner på hACE2 reseptorene, men har mindre grad av likhet i forhold til hva kattens ACE2 reseptorer har til menneskets. Det har blitt rapportert at noen hunder har blitt smittet med SARS-CoV-2 fra et SARS-CoV-2-smittet menneske. Et eksempel som er beskrevet av Sit et al., er to hunder fra Hong Kong. De hadde ikke vist noen symptomer på infeksjon, men de fant viralt RNA i nesehulen. Utskillelse av virus ble ikke bekreftet (Sit et al., 2020).

I en studie gjort av Shi et al., undersøkte de hunders mottakelighet og utskillelse av SARS-CoV-2. I studien undersøktes fem valper av rasen beagle som var tre måneder gamle. De ble intranasalt inokulert og studert i en to ukers periode etter inokulering. Forskerne fant viralt RNA i rektum, men det ble ikke gjort noe funn av viralt RNA i organer eller celleprøver tatt etter avliving, fire dager etter inokulering. Det ble ikke gjort funn av infeksjøs virus hos noen av hundene. De fant SARS-CoV-2-spesifikke antistoffer hos to av de inokulerte hundene, som tyder på at hunder kan bli infisert av SARS-CoV-2. To av hundene var helt fri fra SARS-CoV-2 (Shi et al., 2020). Dette gir oss en pekepinn på at den domestiserte hunden har lav mottakelighet for SARS-CoV-2.

Mårhund

Mårhunden er en fremmed art i norsk fauna, som har sitt opphav i Asia. Mårhunden har blitt mer vanlig i de nordlige delene av Skandinavia de siste 60 årene, og på tross

av navnet er det ikke en del av mårdyrfamilien. Den regnes som et hund-dyr, og nærmeste slektningen er Rødreven (Svenska Jägarförbundet, 2012). I en studie gjort av Freuling et al., hvor de undersøkte mårhundens mottakelighet og utskillelse av SARS-CoV-2, fant forskerne ut at mårhunden har høyere mottakelighet for SARS-CoV-2 enn den domestiserte hunden. Det viste seg at seks av ni inokulerte dyr skilte ut SARS-CoV-2 i utflod fra nesehule og munnhule. De kan smitte et annet dyr via direkte kontakt, og sammen med den høye mottakeligheten gjør det at mårhund kan være et mulig reservoar for SARS-CoV-2 i naturen (Freuling et al., 2020).

Andre arter

Mange andre arter har blitt undersøkt av forskere rundt om i verden for å se om de er mottakelige for SARS-CoV-2, i jakten på mulige mellomverter, og en større forståelse for virusets spredning. I en studie utført av Deng et al., undersøkte dem serumprøver fra 35 forskjellige arter for å se etter SARS-CoV-2-spesifikke antistoffer ved hjelp av SARS-CoV-2 ELISA KIT. Artene som ble testet var kylling, and, gås, mus, rotte, rhesus makak, katt, hund, sau, gris, hest, ku, leopard, maskert palmesivett, mink, ilder, sjakal, rev, alpakka, kamel, ørn, bambus rotte, påfugl, tiger, piggsvin, bjørn, pandabjørn, rød panda, vesle, gulstrupet mår, pangolin og villsvin. Ingen av serumprøvene fra disse dyrene hadde noen SARS-CoV-2-spesifikke antistoffer. Denne studien tyder på at de artene ikke er mulige mellomverter for SARS-CoV-2, grunnet mangel på antistoff (Deng et al., 2020). Vi vet dog at katt, rhesus makak, hund, mink, ilder, tiger og pangolin kan bli smittet av SARS-CoV-2, så dette viser hvor forskjellige resultater studier kan få, og at det fortsatt er mye å studere når det kommer til dyrenes mottakelighet for SARS-CoV-2.

Diskusjon

Formålet med denne oppgaven var å undersøke hvordan SARS-CoV-2 oppstod, og hva det er som gjør at viruset kan smitte mellom forskjellige dyrearter. Dette er et veldig aktuelt tema da vi i skrivende stund fortsatt befinner oss i en pandemi forårsaket av SARS-CoV-2, selv om den har roet seg veldig med det effektive vaksineringsprogram som har blitt utført verden over. I den kliniske hverdagen får vi

dyrepleiere mange spørsmål angående Covid-19 og viruset som har årsaket sykdommen, og om eiernes kjæledyr kan bli smittet og syke. Da er det viktig at vi har nok kunnskap til å kunne veilede og forklare dyreeiere om SARS-CoV-2, og mulighetene for at deres dyr kan bli smittet.

Artiklenes validitet

Vi har valgt å bruke Pubmed som hoveddatabase da vi var enige om at det var enkelt og oversiktlig å bruke og finne frem artikler der. Som skrevet på Pubmed er “de fleste artikler og publikasjoner i Pubmed fagfellevurdert. Det finnes ingen måte å begrense søkeresultatene på Pubmed for å slå ut publikasjoner som ikke er refererte titler” (Pubmed, u.å). Med dette i tankene, har vi nøye vurdert hver artikkel som vi har inkludert og konkludert med at de har vært troverdige og relevante.

Siden SARS-CoV-2 er et så stort og dagsaktuelt tema med et kontinuerlig påfyll av nye publikasjoner fra forskere verden over, har det vært vanskelig å finne primærkildene til hver artikkel. Det har også vært vanskelig å plukke ut relevante artikler til oppgaven da vi har fått tusenvis av søkeresultater selv på ganske innsnevrede søk. Noen artikler refererer til primærkilder vi ikke har klart å finne frem til, og noen til nyhetsartikler og medisinske tidsskrifter. Nyhetsartiklene vi har inkludert er referert til i artikler i Pubmed. Som vi vet fra faget forskningsmetodikk, statistikk og oppgaveskriving er nyhetsartikler langt nede på evidenshierarkiet. Vi har dog valgt å inkludere noen, da de er publisert på blant annet New York Times, Reuters og store medisinske tidsskrifter. Vi har valgt å inkludere disse publikasjonene da vi tenker at de ikke hadde blitt publisert på Pubmed hvis de ikke var troverdige. Mange av artiklene refererer til en kildeliste på opp mot 100 referanser, og vi ser at mange referanser har blitt brukt og referert om hverandre. Dette styrker vår teori om kildenes validitet, siden mange forskere og publikasjoner har kommet frem til lignende konklusjoner.

I tillegg til publikasjoner på PubMed har vi valgt å bruke informasjon fra institutt for biovitenskap ved Universitetet i Oslo og World Health Organization. Vi anser disse kildene som troverdige da Universitetet i Oslo er et anerkjent universitet og WHO en

verdensledende helseorganisasjon. Dette er kilder vi har kommet over når vi har foretatt brede søk i jakten på generell informasjon og ideer til søk i Pubmed. Det har også blitt gjort noen googlesøk etter mer spesifikk informasjon i takt med at oppgaven har tatt form, da vi har manglet kunnskap om enkelte detaljer. Vi har vurdert hver og en av kildene, og inkludert de kildene vi følte var gode og troverdige. Noen eksempler der er SNL og FHI.

En svakhet ved informasjon publisert på Universitetet i Oslo's sider er at det ikke er spesifisert forfattere eller primærkilder, men på grunn av universitetets kredibilitet har vi allikevel valgt å bruke Universitetet i Oslo som en kilde.

For å lære mer og få en generell kunnskap om Covid-19-situasjonen søkte vi på WHO's hjemmeside. Vi kom da tilfeldig over en rapport om SARS-CoV-2s opphav som er skrevet av et team med forskere fra ulike deler av verden. WHO sin rapport er satt sammen av flere forskjellige publikasjoner. Vi vet ikke om disse er fagfellevurdert, men noen av dem har vi sett på Pubmed. Vi tenker at WHO ikke hadde brukt kilder som ikke var fagfellevurdert. WHO har også et ansvar som verdensledende helseorganisasjon om å spre trygg og riktig informasjon om pandemien til befolkningen.

Noen av forskningsartiklene har inkludert studier på dyr. Mange av studiene har hatt få dyr med i forsøket. Det vil være en svakhet da man får et veldig begrenset resultat og ikke helt troverdig ut fra den store populasjonen i samfunnet.

Tvilen om virusets opphav

Det er mange teorier ute og går om hvordan Covid-19 pandemien startet, der noen er mer sannsynlige enn andre. De fire teoriene vi har inkludert er de store hovedteoriene som har blitt diskutert mye rundt om i verden, både i media og enkeltmennesker imellom. Her diskuterer vi de forskjellige teoriernes validitet.

Overføring av SARS-CoV-2 fra flaggermus

Som vi har sett tidligere, er det liten tvil om at SARS-CoV-2 har sitt opphav hos viltlevende dyr. Med tidligere epidemier forårsaket av andre virus i coronavirusfamilien har vi sett at disse har et stort reservoar i viltlevende dyr, spesielt flaggermus. Som Guo et al., foreslår kan dette tyde på at SARS lignende CoV fra flaggermusen deler det samme opphavet som SARS-CoV-2.

Flaggermusens CoV-RaTG13 har en genetisk likhet til SARS-CoV-2 på 96,2%. Men flere detaljerte analyser viser at det er flere tiår med evolusjonær distanse mellom virusene. Det vil si at det har krevd mange generasjoner med mutasjoner av viruset hos flaggermusen, før viruset har fått den genetiske likheten til SARS-CoV-2. Det er også forsket på virusets evne til å binde seg til ACE2 reseptorer. Selv om mange betakoronavirus er blitt funnet hos flere flaggermusarter, er det bare et fåtall av de identifiserte S-proteinene som kan binde seg til hACE2 reseptorer. PCoV og flaggermusens CoV har en genetisk likhet til SARS-CoV-2, men overflateproteinene hos de andre virusene er ulik fra SARS-CoV-2s overflateproteiner, og derfor binder de til hACE2 med lav affinitet (WHO, 2021).

Gjennom undersøkelser på CoV hos flaggermus konkluderer forskere med at flaggermus mest sannsynlig er reservoaret til SARS-CoV-2, men ikke dets direkte opphav. Det er observert at flaggermusens CoV-RaTG13, som SARS-CoV-2 mest sannsynlig stammer fra, ikke bruker de samme ACE2 reseptorene som SARS-CoV-2 benytter seg av. CoV-RaTG13 har en sekvensforskjell i RBD som bare deler 89% i aminosyresekvensen med SARS-CoV-2. Dette tyder på at det CoV som vi i dag kaller SARS-CoV-2 har sitt opphav fra flaggermus, men at det har gjennomgått en forandring før det utviklet seg til SARS-CoV-2, mest sannsynlig ved rekombinasjoner og/eller mutasjoner fra CoV-RaTG13 (Yuen et al., 2020).

Det legges også frem en mulig bias innen forskningsmetodene som er brukt til den generelle forskningen på SARS-CoV-2. Det fokuseres mest på studie av flaggermus og pangolin som mulig opphavsdyr for SARS Cov-2, og resultatene kan da være falske på grunnlag av færre prøver fra andre mulige dyrearter.

Ifølge rapporten fra WHO kan denne skjevheten stamme fra de første studiene på flaggermus fra Kambodsja, Japan og Thailand hvor SARS-CoV-2 ble oppdaget. Det påpekes også en mistro til at møter og kontakt mellom mennesker og flaggermus er like reelt og vanlig som kontakt mellom mennesker og husdyr. Det kan da tenkes at det er større sannsynlighet at opprinnelsen til smitten tilhører en vert man ofte og tett omgås med, da dette øker sannsynligheten for smitte. Hovedteorien bygger seg derimot rundt ferskvaremarkedet i Kina hvor blant annet flaggermus blir solgt som en matvare. Det er ikke funnet bevis på flaggermusprodukter på markedet i Wuhan da Covid-19 brøt ut (WHO, 2021). I tillegg er det dokumentert at de fleste flaggermusartene som befinner seg i området av matmarkedet er i dvale rundt desember-tiden (Sun, J. et al., 2020), noe som gjør det vanskeligere å få tak i levende flaggermus til markedene.

Overføring av SARS-CoV-2 fra mellomvert

Vi har ikke funnet noen konkret definisjon på hva en mellomvert er. Vi innad i gruppen forsto begrepet mellomvert først som et dyr som er mottakelig for et smittsomt virus, uten at den selv utvikler kliniske symptomer, men som likevel kan spre viruset videre. Ut ifra vår første definisjon, ville vi tenkt at pangolin ikke var en mellomvert. Etter videre undersøkelser har vi funnet nye forklaringer på mellomvert, som viser at en mellomvert kan vise kliniske tegn på sykdom. Vi konkluderer derfor med at en pangolin kan være mellomvert i forhold til vår definisjon. Vi har også forstått det sånn at et dyr som er reservoar til CoV ikke utvikler kliniske symptom, de er kun bærer av viruset.

Det er gjort utallige studier rundt om i verden de siste to årene for å prøve å finne ut hvilket eller hvilke dyr som kan fungere som mellomvert for SARS-CoV-2. Så langt har vi sett at de fleste studier peker på pangolin som en ganske sikker kandidat som mellomvert på grunn av den genetiske likheten mellom PCoV og SARS-CoV-2, og bindingsaffiniteten mellom pangolinens ACE2 og SARS-CoV-2. Vi har også sett at PCoV har en høyere smitteevne enn flaggermusens CoV-RaTG13, som også styrker teorien om pangolin som mellomvert.

Vi tenker oss at pangolin som mellomvert er en sterk teori, men det finnes også en del uklarheter rundt denne teorien. Vi vet ikke hvordan viruset har forandret seg i pangolin slik at det har utviklet egenskaper til å smitte mennesker. Da det ennå er uklart, er forskningen på pangoliner viktig for å kunne finne flere mulige veier viruset kan ha gått mellom flaggermusen og andre mulige mellomverter. Ifølge Lytras et al., ble det også solgt mange andre ulike dyrearter på markedene i Kina, og noen av disse dyreartene har vist seg være mottakelig for SARS-CoV-2. Et av disse dyrene er mink, som forskere er redd kan utvikle seg til å bli et reservoar for SARS-CoV-2. En av teoriene er at de SARS-CoV-2 mottakelige dyrene kan ha ført smitten av Covid-19 videre til mennesket (Lytras et al., 2021). I starten av pandemien ble de raskt forsket på flaggermus og pangolin som mulig opphav og reservoar for viruset. Vi tenker at grunnen til at forskerne raskt så på disse som opphav til SARS-CoV-2 er deres kjente status som reservoar av CoV, og at flaggermus var med på å starte SARS og MERS epidemiene.

Som sett tidligere er det ingen dokumentert bevis på at levende flaggermus eller pangolin ble solgt som varer på markedet i Wuhan i starten på pandemien (WHO, 2021). Det utelukker ikke at pangolin og flaggermus ble solgt på andre uregistrerte ulovlige markeder. Det utelukker heller ikke at de ble solgt en tid før desember 2019, da virusets utvikling for å kunne smitte mennesket kan ha tatt tid. Som vi har forstått, ble pangolin fraktet levende til markedene, som for eksempel de malaysiske pangolinene som ble reddet fra et ulovlig marked i Kina. Det vil si at det er mange mennesker som har hatt direkte kontakt med pangoliner fra de blir fanget inn og senere til å bli solgt på markedet.

Som nevnt tidligere kan pangolin bli syk, få pustevansker, tape kroppsvekt og bli allment påkjent av SARS-CoV-2. Vi har ikke funnet noen konkrete bevis på at pangolin kan skille ut viruset. Noen dyr som har vist kliniske symptomer på SARS-CoV-2 infeksjon har kunnet skille ut viruset, derav antar vi at det til en viss grad er det samme for pangolin. Her kan vi anta at mange mennesker kan ha blitt smittet av pangolin. Det er dog ingen bevis ennå på at SARS-CoV-2 funnet i pangolin har blitt direkte overført til menneske.

Vi mener at alle dyrearter som ble solgt på matmarkedene i Kina burde ha blitt inkludert i studiene. På grunn av et høyt antall arter som ble solgt på markedet i

Wuhan er det veldig vanskelig å fastslå hvilken art som først førte smitten videre. Derfor mener vi at dette har skapt en skjevhet i forskningen om mulig opphav og mellomvert. Hadde det blitt lagt inn mer ressurser på studier av andre dyrearter i starten av pandemien, hadde vi kanskje sittet med et annet resultat enn det vi gjør i dag, når det kommer til mulige mellomverter.

Zoonotisk overføring fra kontaminerte mat- og frysevarer

Selv om spor av viruset er funnet i mat- og frysevarer, er det ingen bevis på at mennesker har blitt smittet på denne måten. Forskerne tilføyer at det er veldig usannsynlig å bli smittet fra et reservoar via håndtering og fortæring av mat. Flere bevis tyder også på at det som oftest kontaminerer mat med virus som kan smitte mennesket er forurenset vann fra kloakksystemet. Selv om vannet de fleste steder renses, vil det ikke kunne fjerne alle smittsomme agens, og dermed kontaminere matprodukter.

Denne teorien ble tiltenkt av forskere i starten på 2020, da viruset begynte å spre seg rundt i Kina. Det var tenkelig at smittekjeden startet på matmarkedet i Wuhan. I starten på 2020 ble det gjort funn av SARS-CoV-2 i matforpakninger. Det ble konkludert med at oral overføring av viruset, ved for eksempel inntak av mat, har mye lavere sannsynlighetsgrad enn overføring ved dråpesmitte. For å kunne undersøke dette temaet nærmere, trengs det å utføres flere kasus-kontroll studier på om virusutbrudd kan skyldes mat- og frysevarer som er kontaminert av SARS-CoV-2. Linker mellom produkter fra andre regioner som ble solgt på markedet burde også undersøkes nærmere for å forsterke konklusjonen om sannsynligheten på spekulasjonen (WHO, 2021).

Lytras S. et al. konkluderer med at smitten av SARS-CoV-2 til mennesker som har hatt kontakt med infiserte levende dyr, er den mest sannsynlige årsaken til Covid-19 pandemien. Om det kom fra de levende dyrene og salgsvarene på markedet i Wuhan er ennå usikkert (Lytras et al., 2021). Dette støtter opp under WHO sine teorier om at smitte av SARS-CoV-2 fra kontaminerte matvarer er lite sannsynlig.

Matmarkedene i Kina kommer sannsynligvis ikke til å avvikles fullstendig, selv ikke etter denne pandemien, da de har en stor økonomisk betydning for mange kinesere som lever av salg av matvarer på markedene. Dette ville krevd store politiske, økonomiske og kulturelle forandringer. Huanan markedet i Wuhan ble til tross av dette stengt av den kinesiske regjeringen den 26. januar 2020, etter at forskere kom ut med hypotesen om at markedet mest sannsynlig var episenteret for Covid-19 (Dina Fine Maron, 2020). Ifølge en artikkel i Reuters skrevet av Cate Cadell så var markedet fortsatt nedstengt 11. desember 2020 (Cate Cadell, 2020). Vi har ikke klart å finne noe informasjon som viser at Huanan markedet har åpnet opp igjen for salg. Den 24. februar ble det vedtatt av regjeringen i Kina at all salg og spising av ville dyr blir forbudt til følge av Covid-19, i et forsøk på å minke smittespredningen (Reuters, 2020). Regjeringen i Kina har altså prøvd å forhindre salg og spising av ville dyr, men det vil dog være vanskelig å holde oversikt over alle ulovlige markedene rundt om i landet, der salg av ville dyr mest sannsynlig kommer til å fortsette. Dette vil alltid være en trussel for at nye virus utvikler seg til å bli zoonotiske, som følge av at vi mennesker håndterer de ville dyrene. Det å fortsette overvåkingen av dyrene på markedene vil være en viktig del for å forebygge nye epidemier eller pandemier forårsaket av zoonotiske virus.

Lekkasje fra laboratorium

I begynnelsen på pandemien kom det inn bekymringsmeldinger angående sikkerheten i Wuhan CDC og risikoen for eventuell viruslekkasje. Det er ikke utenkelig, da lekkasjer fra laboratorium har skjedd før. For eksempel under den første SARS epidemien i 2004, ble det rapportert to uheldige lekkasjer fra et laboratorium i Beijing (Knight, 2021).

Det er ingen tegn på at SARS-CoV-2 eller lignende virus har eksistert i laboratorium før utbruddet av Covid-19 i desember 2019. Omfanget av koronavirus på laboratoriene i Wuhan var begrenset, dermed var risikoen for at et virus som SARS-CoV-2 tilfeldig skulle utvikles i laboratoriet ekstremt lav. Til felles for alle laboratoriene er at de har høy kvalitet på sikkerheten, fasiliteter med god ledelseskapasitet og

gode rutiner av sykdomshåndtering av ansatte. Som en del av denne sikkerhetsordningen blir de ansatte kontinuerlig monitorert for respiratoriske symptomer som kan tyde på smitte av virusene de jobber med. I månedene før utbruddet av Covid-19 var det ikke registrert noen slike symptomer. Wuhan CDC som ble flyttet hadde ingen rapporter om skade eller distraksjoner under flyttingen. Denne teorien i sin helhet blir sett på som veldig usannsynlig (Lytras et al., 2021).

Konklusjonen er at om viruset først hadde blitt konstruert på et laboratorium, ville det hatt spor etter menneskelig genmanipulering, som SARS-CoV-2 ikke har (Knight, 2021). Genmanipulering kan man se på som en artifiell rekombinasjon eller mutasjon av virusets genmateriale, hvor RNA- eller DNA- tråder blir klippet og limt sammen i nye systematiserte rekkefølger, eller fremmede blir limt til på spesifikke plasser (Martinsen et al., 2021). Det er gjort funn som viser at SARS-CoV-2, som er et betakoronavirus av stamme B, har et furinspaltested lokalisert i S-proteinet. Dette eksisterer ikke hos de andre betakoronavirusene av stamme B, inkludert SARS-CoV, som er nær slektning til SARS-CoV-2. Det finnes en teori om at dette furinspaltestedet har blitt inkorporert til SARS-CoV-2 for å gjøre det farligere og mer smittsomt. Det har vist seg at SARS-CoV-2 sitt furinspaltested har oppstått uavhengig mange ganger gjennom evolusjon. Dette tyder på at inkorporering av furinspaltestedet i SARS-CoV-2 ikke nødvendigvis er et resultat av menneskelig arbeid (Wu & Zhao, 2020).

Vi mener at dette styrker teorien om at SARS-CoV-2 kommer fra naturen og ikke er et resultat av et laboratorium forsøk og menneskelig manipulering.

Betydningen av rekombinasjon, mutasjon og ACE2

SARS-CoV-2 har egenskaper til å både mutere og rekombinere, og dette fører til at viruset kan endre seg raskt og nye varianter kan oppstå. Mutasjoner og rekombinasjoner som har oppstått i SARS-CoV-2 sitt genom gjør at S-proteinene lettere binder seg til ACE2 reseptorer hos ulike arter. Som vi har nevnt tidligere vil disse genetiske forandringene også gjøre at viruset lettere unngår vertens immunsystem, og vil gi viruset en evolusjonær fordel. Forandringene kan også gjøre

at det utvikler seg til mer smittsomme varianter og kan innebære tilpasning til nye verter og arter.

Det viser seg at arter som har ACE2 reseptorer som har en genetisk likhet til hACE2, er de artene som blir infisert av SARS-CoV-2 og utvikler kliniske symptomer. Det vi også har sett er at arter som mangler den genetiske likheten til hACE2 ikke er mottakelig for viruset. Dermed er dyrenes ACE2 reseptorer en viktig faktor til hvordan viruset kan smitte på tvers av forskjellige arter.

Dyrepleiernes rolle

Dyrepleiere er et av de første leddene en dyreeier møter på i en klinikk, både på telefon og i resepsjonen. Om en eier ringer inn og mistenker at dyret sitt (hund, katt og ilder) har fått Covid-19, er det viktig å føre inn anamnese. Anamnesen er sykdomshistorikken til dyret som beskriver alle symptomer tilhørende dette sykdomstilfellet.

Spørsmål til anamnesen kan være følgende:

- Har eier eller andre familiemedlemmer testet positivt for SARS-CoV-2 på PCR- eller hurtigtest?
- Har noen av familiemedlemmene, eller har de hatt symptomer på luftveisinfeksjon?
- Har andre mennesker med symptomer på luftveisinfeksjon vært i kontakt med katten?
- Har andre katter med tegn på luftveisinfeksjon vært i kontakt med katten?
- Spiser og drikker som normalt?
- Alder på katten (yngre katter blir lett smittet, mens eldre katter blir som oftest syke)?
- Oppkast og/eller diare?
- Nysing og/eller hosting?
- Pustebesvær?

Som sett fra tidligere så har spesielt katter og ilder en høy mottakelighet for SARS-CoV-2. Det gjør at dette skal bli tatt på alvor fra dyrehelsepersonell. Ved timeoppsett bør det skrives ned at det er mistanke om at dyret og mulig eieren kan ha SARS-CoV-2. Dette er for å forhindre videre spredning til ansatte, kunder eller dyr.

Dyrepleiernes rolle videre vil være å utføre eventuelle diagnostiske tester ordinert av veterinær, f.eks. blodprøvetaking og generell klinisk undersøkelse. Før infeksjonsstatus er avklart, skal all interaksjon med dyret utføres i fullt smittevernsutstyr, som vil si hette, munnbind, frakk og hansker. Hvis dyret skal stalles opp på klinikken, skal det isoleres fra andre pasienter til enhver tid. Færrest mulig personer bør håndtere dyret. Etter at dyret har reist hjem, skal buret vaskes og desinfiseres med Virkon, som dreper virus. Avfallet skal så håndteres korrekt. Det vil si at all kontaminert biologisk avfall skal sorteres fra annet avfall, oftest i gule poser. Nå som pandemien har roet seg og mange er vaksinerte, kan dog en noe enklere håndtering av dyret foregå, med noe mindre sikkerhet. Det vil være opp til hver og en klinikk og medarbeider hvordan man velger å håndtere situasjonen.

Mange eiere spør også om dyrene deres kan få Covid-19, og om de selv eventuelt kan bli smittet av dyret. Det vi kan si til eierne er at katt, hund og ilder kan få Covid-19, men at det ikke er noen rapporterte tilfeller i Norge ennå. I slike situasjoner er det viktig at dyrepleiere har god kunnskap om viruset og sykdommen viruset forårsaker for å kunne svare på eventuelle spørsmål. Vi må holde oss oppdatert på forskning rundt dyrearter som viser seg å være mottakelig for SARS-CoV-2. Dette er så vi kan gi riktig informasjon og utføre smittevern og håndtering av dyrene på korrekt måte.

Begrepet «En Helse» er viktig å vite om for dyrehelsepersonell. Veterinærinstituttet definerer begrepet som «sammenhengen mellom menneskers, dyrs og miljøets helse. Med andre ord ser man at menneskers helse også henger sammen med dyrevelferd, matsikkerhet og tilstanden i miljøet» (Veterinærinstituttet, 2021). Det handler om å ha en bred kunnskap om samspillet mellom smittestoffer, mellomverter, dyr som reservoarer og miljøet. Det er også viktig å se på tendenser til mutasjoner, kjennetegn på dyr-til-menneske og menneske-til-menneske smitte for å kunne bidra til å stoppe spredningen av Covid-19 (Ahmad & Hui, 2020; El Zowalaty & Järhult, 2020; Hassani & Khan, 2020; Konda et al., 2020; McNamara et al., 2020). Mange instanser må sammen jobbe videre med arbeidet i «En helse» for å forhindre videre

spredning av viruset, så som generell helsetjeneste, dyrehelsepersonell, folkhelseinstituttet, mattilsynet med flere. Vår rolle som dyrepleiere i arbeidet med "En helse" blir å bidra med å rapportere eventuelle zoonoser til riktig instans. Samarbeid med mattilsynet er en viktig del av dette.

Betydningen for dyr i Norge

Som vi har sett kan katt, hund, ilder og hamster, som er vanlige kjæledyr i Norge, bli smittet av SARS-CoV-2. Vi har så langt ikke funnet noe litteratur på at kjæledyr har blitt smittet av viruset i Norge. En årsak til dette kan være det gode vaksinasjonsprogrammet mot Covid-19 vi har hatt i Norge. Man kan tenke seg at dette har gjort at dyrene har blitt mer skjermet fra eksponering av viruset og forhindret at dyrene blir syke. Ifølge Mattilsynet er det ingen grunn til å tro at kjæledyr i Norge vil bli en del av smitekilden til SARS-CoV-2 (Mattilsynet, 2020). Allikevel er det omtalt i media at det er gjort funn av SARS-CoV-2 på slimhinnene hos hund ved hjelp av humane hurtigtester. Dette skaper unødvendig bekymring hos hundeeiere i Norge. Som vi nå vet er hunden lite mottakelig for SARS-CoV-2, og skiller i veldig lav grad ut infeksiosøst virus.

Det er viktig å fortsette overvåkingen av smitte og spredning av SARS-CoV-2 hos kjæledyr og villlevende dyr i Norge og verden. I tillegg til overvåking av mottakelige dyr er det også viktig å undersøke andre dyrearter som enda ikke er rapportert mottakelige, for å raskt kunne sette inn tiltak hvis nye arter skulle bli smittet. Den største trusselen er at viruset bygger opp et reservoar i den norske villlevende faunaen. Vi kom over en kronikk publisert på Veterinærinstituttets hjemmeside, hvor de diskuterer om pandemien kan ha oppstått fra og kan returneres til ville dyr. Veterinærinstituttet har begynt å overvåke ville hjortedyr for å få en bedre oversikt over SARS CoV-2s forekomst blant vilt i norsk fauna. Bakgrunnen for denne overvåkingen er flere studier gjort på hvithalehjort i USA, hvor mange hvithalehjørt har fått påvist SARS-CoV-2 med hjelp av forskjellige diagnostiske tester. Dette betyr at viruset er utbredt i populasjoner i frittlevende vilt, og dette er bekymringsverdig fordi forskere er redd for at SARS-CoV-2 skal utvikle et naturlig reservoar i de villlevende hjortedyrene, og at viruset kan mutere og danne farligere varianter som vil

kunne smitte tilbake til våre kjæledyr og mennesker (Goncalo Das Neves & Madslie, 2021).

Kunnskap om dyrereservoarene og smitteveier SARS-CoV-2 kan ta, vil være en viktig del i arbeidet med å forhindre videre spredning av viruset (Abdel-Moneim & Abdelwhab, 2020; El Zowalaty & Järhult, 2020). Vi mener at det er veldig viktig å forstå hvordan SARS-CoV-2 har klart å krysse artsbarrierer og bli overført til menneske fra dyr. Det å forstå mekanismen bak rekombinasjoner hos virus har også stor betydning i arbeidet med å forhindre nye pandemier. Hvis verdens forskere klarer å komme fram til den endelige sannheten om hvordan viruset oppsto, og veien fra opphavsdyret til menneske og andre dyrearter, kan dette bidra til å forebygge nye store pandemier.

Konklusjon

I denne litteraturstudien har vi forsøkt å svare på tre forskningsspørsmål om SARS-CoV-2 og virusets opphav og spredning.

Hva er SARS-CoV-2?

Her vil vi lære mer om hvordan SARS-CoV-2 er bygget opp og hva det er som gjør at det så lett endrer seg, og danner nye varianter.

SARS-CoV-2 er et +ssRNA virus som er avhengig av en vertscelle med kompatible reseptorer for å replikere. Denne typen virus har en høy mutasjon og rekombinasjonsrate. CoV har et protein som fungerer som en rettefunksjon og sørger for at viruset ikke muterer så ofte at det ikke blir levedyktige. Punktmutasjoner er vanlige og danner varige endringer i genomet. I tillegg til å mutere, kan virus rekombinere. Ved rekombinasjon vil genetisk materiale fra to eller flere virus som er nært beslektet utveksler genetisk materiale når de har infisert en vertscelle og danner nye virusvarianter. Dette har ført til flere varianter av SARS-CoV-2 rundt om i verden, som for eksempel Omikron og Delta. SARS-CoV-2 sitt S-protein binder seg til ACE2-reseptorer i vertscellen. Disse reseptorene fungerer som virusets inngangsport til

cellen. Celler uten ACE2-reseptorer er ikke mottakelig for SARS-CoV-2. Dyr som har ACE2-reseptorer som er ulike menneskets, kan ikke bli infisert av SARS-CoV-2.

Hvordan oppstod egentlig SARS-CoV-2?

Her vil vi finne ut hvor SARS-CoV-2 kom fra og hvordan det kunne finne veien fra opphavsdiret til mennesket.

Den endelige sannheten om hvordan SARS-CoV-2 oppstod er enda ikke funnet, men som vi har sett er det mange bevis som peker på at flaggermusens CoV har utviklet seg videre til å bli SARS-CoV-2. Vi har presentert de fire teoriene om opphavet og smittevei fra flaggermus til menneske. Disse hypotesene har sirkulert siden starten av 2020. Alle teoriene er blitt undersøkt og forsket på rundt om i verden. Teoriene er:

- Overføring av SARS-CoV-2 fra flaggermus til menneske.
- Overføring av SARS-CoV-2 fra mellomvert
- Smitte fra kontaminert mat og frysevarer
- Lekkasje fra laboratorium.

Forskere har konkludert med at de første smittetilfellene av SARS-CoV-2 hos mennesker mest sannsynlig kom fra matmarkedet i Wuhan. Det er dog ennå uvisst hvilket dyr som er virusets opprinnelige opphav. Det er veien fra de naturlige koronavirusreservoarene til matmarkedet som forskere ennå ikke kan finne noe definitive svar på. Den ledende teorien er at pangolin har fungert som en mellomvert mellom flaggermus og mennesket.

Hvilke dyrearter har blitt smittet av SARS-CoV-2?

Her vil vi finne ut av hvilke dyrearter som har blitt smittet med SARS-CoV-2 og som skiller det ut for videre smittespredning.

Det ble raskt oppdaget at Covid-19 var en zoonose. Forskere var derfor interessert i å finne ut hvorfor og hvordan SARS-CoV-2 kunne krysse artsbarrierer, og hvilke dyr som kunne bli smittet av SARS-CoV-2. Det har vist seg at SARS-CoV-2 binder seg

effektivt til ACE2 reseptorer hos noen varmblodige pattedyr. Det er mange arter som har blitt smittet med SARS-CoV-2, men de fire viktigste artene for oss som dyrepleiere er katt, hund, hamster og ilder. Dette er vanlige kjæledyr i Norge, og alle disse dyreartene har vist seg å være mottakelig for viruset. Katter har vist seg å være høyt disponert for å bli smittet av SARS-CoV-2, og viser tydelige kliniske symptomer ved infeksjon. Katter kan replikere og skille ut infeksiosøst virus, men det er fortsatt ingen registrerte tilfeller hvor katt har smittet mennesker med SARS-CoV-2. Det er derimot funnet tilfeller der menneske har smittet katt. Få hunder har blitt naturlig smittet med SARS-CoV-2, så det har blitt utført eksperimentelle smitteforsøk av hund, for å undersøke mottakeligheten for viruset. Det viser seg at hund har lav mottakelighet for SARS-CoV-2. De få som har blitt smittet har som regel ikke vist noen kliniske symptomer på infeksjon. Ildere bør også vurderes og prioriteres da mårdyr har vist seg å ha høy mottakelighet for SARS-CoV-2. Mink har vist seg å kunne smitte mennesker med sin variant av SARS-CoV-2, og da bør vi ikke se bort ifra at SARS-CoV-2 fra ildere også har den kapasiteten. Vi som dyrepleiere bør derfor ha et lite ekstra øye på disse fire artene hvis de kommer til klinikk med luftveissymptomer.

Takk til bidragsyttere

Tusen takk til vår veileder Mette Myrmel for god veiledning og inspirasjon gjennom oppgaven. Vi vil også gi en stor takk til enhetssjef, Folkehelsemyndigheten i Sverige, Sara Byfors, for gode tilbakemeldinger på oppgaven. Vi vil også rette en stor takk til venner og familie, og en liten ekstra takk til katten Steven og hunden Gizmo, som har vært våre følelsesmessige støttedyrt under skriveprosessen.

Summary

Title: SARS-CoV-2: Origin, properties, and transmission between different animal species

Authors: Vilde Edland, Amanda Nakken, Jenny Thuresson

Guidance Counsellor: Mette Myrmel, Department for paraclinical science, Professional group for virology

Ever since 2020, worldwide scientists have tried to figure out the origin of SARS-CoV-2. The infections started in China late 2019, and thereafter has spread globally. The spread of the virus was later classified as a pandemic in March 2020. The impact of this pandemic has led to major consequences, both for humans and animals, including the cull of entire populations of infected minks, in fear of further development of a virus reservoir. We have in this thesis tried to answer three questions: What is SARS-CoV-2, where and how did the virus emerge, and what other animals than humans can get infected. We have presented various kinds of species that can get infected, get sick and have the capacity for virus shedding for further transmission of the virus. From our results we have found that coronavirus from bats and pangolin has been prioritized by the scientists in the research of the origin of SARS-CoV-2 and is to this day the leading theory of the origin. We are reflecting and discussing our findings and biases in the research done on SARS-CoV-2, in addition to whether SARS-COV-2 has an impact on our pets in Norway. We are also shortly discussing the role of the veterinary nurse and the importance of transmission control in the clinical environment.

Referanser

- Abdel-Moneim, A. S. & Abdelwhab, E. M. (2020). Evidence for SARS-CoV-2 Infection of Animal Hosts. *Pathogens*, 9 (7). doi: 10.3390/pathogens9070529.
- Ahmad, T. & Hui, J. (2020). One Health approach and Coronavirus Disease 2019. *Hum Vaccin Immunother*, 16 (4): 931-932. doi: 10.1080/21645515.2020.1732168.
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26 (4): 450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
- Anima. (u.å.). *Forbyd minkavl permanent*. Tilgjengelig fra: <https://anima.dk/forbyd-minkavl-i-danmark> (lest 06.04.2022).
- Asadi, S., Bouvier, N., Wexler, A. S. & Ristenpart, W. D. (2020). The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci Technol*, 0 (0): 1-4. doi: 10.1080/02786826.2020.1749229.
- Bell, D., Robertson, S. & Hunter, P. R. (2004). Animal origins of SARS coronavirus: possible links with the international trade in small carnivores. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 359 (1447): 1107-14. doi: 10.1098/rstb.2004.1492.
- Bertzbach, L. D., Vladimirova, D., Dietert, K., Abdelgawad, A., Gruber, A. D., Osterrieder, N. & Trimpert, J. (2021). SARS-CoV-2 infection of Chinese hamsters (*Cricetulus griseus*) reproduces COVID-19 pneumonia in a well-established small animal model. *Transbound Emerg Dis*, 68 (3): 1075-1079. doi: 10.1111/tbed.13837.
- Blome, S., Franzke, K. & Beer, M. (2020). African swine fever - A review of current knowledge. *Virus Res*, 287: 198099. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198099.
- Brooke, G. N. & 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.
- Cate Cadell. (2020). One year on, Wuhan market at epicentre of virus outbreak remains barricaded and empty. Tilgjengelig fra: <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-wuhan-market-idINKBN28L0J1> (lest 13.04.2022).
- 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., et al. (2020). Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clin Infect Dis*, 71 (9): 2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.
- Chang, C. K., Sue, S. C., Yu, T. H., Hsieh, C. M., Tsai, C. K., Chiang, Y. C., Lee, S. J., Hsiao, H. H., Wu, W. J., Chang, W. L., et al. (2006). Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci*, 13 (1): 59-72. doi: 10.1007/s11373-005-9035-9.
- Chen, Y., Liu, Q. & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*, 92 (4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681.
- Cifuentes-Munoz, N., El Najjar, F. & Dutch, R. E. (2020). Viral cell-to-cell spread: Conventional and non-conventional ways. *Adv Virus Res*, 108: 85-125. doi: 10.1016/bs.aivir.2020.09.002.
- Coutard, B., Valle, C., de Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G. & Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*, 176: 104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
- Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17 (3): 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.

- de Haan, C. A., Vennema, H. & Rottier, P. J. (2000). Assembly of the coronavirus envelope: homotypic interactions between the M proteins. *J Virol*, 74 (11): 4967-78. doi: 10.1128/jvi.74.11.4967-4978.2000.
- Deng, J., Jin, Y., Liu, Y., Sun, J., Hao, L., Bai, J., Huang, T., Lin, D., Jin, Y. & Tian, K. (2020). Serological survey of SARS-CoV-2 for experimental, domestic, companion and wild animals excludes intermediate hosts of 35 different species of animals. *Transbound Emerg Dis*, 67 (4): 1745-1749. doi: 10.1111/tbed.13577.
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K. & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*, 33 (4). doi: 10.1128/cmr.00028-20.
- Dina Fine Maron. (2020). *Wet markets' likely launched the coronavirus. Here's what you need to know*. Tilgjengelig fra: <https://www.nationalgeographic.com/animals/article/coronavirus-linked-to-chinese-wet-markets> (lest 13.04.2022).
- do Vale, B., Lopes, A. P., Fontes, M. D. C., Silvestre, M., Cardoso, L. & Coelho, A. C. (2021). Bats, pangolins, minks and other animals - villains or victims of SARS-CoV-2? *Vet Res Commun*, 45 (1): 1-19. doi: 10.1007/s11259-021-09787-2.
- Dyresykehuset - hest. (2021). *Coronavirus hos hest*. Tilgjengelig fra: <https://www.nmbu.no/dyresykehuset/hest/Aktuelt/node/42297> (lest 04.04.2022).
- El Zowalaty, M. E. & Järhult, J. D. (2020). From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS-related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans - Call for a One Health approach. *One Health*, 9: 100124. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100124.
- Fehr, A. R. & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282: 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- FHI. (2010). *Sars (Severe Acute Respiratory Syndrome) - veileder for helsepersonell*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/sars-og-mers-alvorlige-coronavirusi/> (lest 07.04.2022).
- FHI. (2017). *MERS (Middle East Respiratory Syndrome) - veileder for helsepersonell*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/mers/> (lest 10.04.2022).
- Freuling, C. M., Breithaupt, A., Müller, T., Sehl, J., Balkema-Buschmann, A., Rissmann, M., Klein, A., Wylezich, C., Höper, D., Wernike, K., et al. (2020). Susceptibility of Raccoon Dogs for Experimental SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*, 26 (12): 2982-2985. doi: 10.3201/eid2612.203733.
- Garigliany, M., Van Laere, A. S., Clercx, C., Giet, D., Escriou, N., Huon, C., van der Werf, S., Eloit, M. & Desmecht, D. (2020). SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020. *Emerg Infect Dis*, 26 (12): 3069-3071. doi: 10.3201/eid2612.202223.
- Ge, X. Y., Li, J. L., Yang, X. L., Chmura, A. A., Zhu, G., Epstein, J. H., Mazet, J. K., Hu, B., Zhang, W., Peng, C., et al. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503 (7477): 535-8. doi: 10.1038/nature12711.
- Goncalo Das Neves, C. & Madslie, K. (2021). *Kronikk: Viktig at vi overvåker hvordan covid-19 sprer seg hos dyr*. Tilgjengelig fra: <https://www.vetinst.no/nyheter/kronikk-viktig-at-vi-overvaker-hvordan-covid-19-sprer-seg-hos-dyr> (lest 14.03.2022).
- Goraichuk, I. V., Arefiev, V., Stegnyy, B. T. & Gerilovych, A. P. (2021). Zoonotic and Reverse Zoonotic Transmissibility of SARS-CoV-2. *Virus Res*, 302: 198473. doi: 10.1016/j.virusres.2021.198473.

- Graham, R. L. & Baric, R. S. (2010). Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission. *J Virol*, 84 (7): 3134-46. doi: 10.1128/jvi.01394-09.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G. & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 203 (2): 631-7. doi: 10.1002/path.1570.
- Hasoksuz, M., Sreevatsan, S., Cho, K. O., Hoet, A. E. & Saif, L. J. (2002). Molecular analysis of the S1 subunit of the spike glycoprotein of respiratory and enteric bovine coronavirus isolates. *Virus Res*, 84 (1-2): 101-9. doi: 10.1016/s0168-1702(02)00004-7.
- Hassan, A. O., Case, J. B., Winkler, E. S., Thackray, L. B., Kafai, N. M., Bailey, A. L., McCune, B. T., Fox, J. M., Chen, R. E., Alsoussi, W. B., et al. (2020). A SARS-CoV-2 Infection Model in Mice Demonstrates Protection by Neutralizing Antibodies. *Cell*, 182 (3): 744-753.e4. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.011.
- Hassani, A. & Khan, G. (2020). Human-Animal Interaction and the Emergence of SARS-CoV-2. *JMIR Public Health Surveill*, 6 (4): e22117. doi: 10.2196/22117.
- Hasöksüz, M., Kiliç, S. & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*, 50 (Si-1): 549-556. doi: 10.3906/sag-2004-127.
- Holmes, E. C. (2003). Error thresholds and the constraints to RNA virus evolution. *Trends Microbiol*, 11 (12): 543-6. doi: 10.1016/j.tim.2003.10.006.
- Hu, B., Zeng, L. P., Yang, X. L., Ge, X. Y., Zhang, W., Li, B., Xie, J. Z., Shen, X. R., Zhang, Y. Z., Wang, N., et al. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog*, 13 (11): e1006698. doi: 10.1371/journal.ppat.1006698.
- Hurst, K. R., Koetzner, C. A. & Masters, P. S. (2009). Identification of in vivo-interacting domains of the murine coronavirus nucleocapsid protein. *J Virol*, 83 (14): 7221-34. doi: 10.1128/jvi.00440-09.
- Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J. & Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*, 92 (4): 433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
- Jo, W. K., de Oliveira-Filho, E. F., Rasche, A., Greenwood, A. D., Osterrieder, K. & Drexler, J. F. (2021). Potential zoonotic sources of SARS-CoV-2 infections. *Transbound Emerg Dis*, 68 (4): 1824-1834. doi: 10.1111/tbed.13872.
- Johansson, C. & Schwartz, S. (2013). Regulation of human papillomavirus gene expression by splicing and polyadenylation. *Nature Reviews Microbiology*, 11 (4): 239-251. doi: 10.1038/nrmicro2984.
- Kennedy, M. & Greenacre, C. B. (2005). General concepts of virology. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, 8 (1): 1-6. doi: 10.1016/j.cvex.2004.09.010.
- 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. A. B., et al. (2020). Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*, 27 (5): 704-709.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.023.
- Knight, D. (2021). COVID-19 Pandemic Origins: Bioweapons and the History of Laboratory Leaks. *South Med J*, 114 (8): 465-467. doi: 10.14423/smj.0000000000001283.
- Konda, M., Dodda, B., Konala, V. M., Naramala, S. & Adapa, S. (2020). Potential Zoonotic Origins of SARS-CoV-2 and Insights for Preventing Future Pandemics Through One Health Approach. *Cureus*, 12 (6): e8932. doi: 10.7759/cureus.8932.
- Lai, M. M. & Cavanagh, D. (1997). The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*, 48: 1-100. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60286-9.

- 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., et al. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583 (7815): 282-285. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.
- Larsen, H. D., Fonager, J., Lomholt, F. K., Dalby, T., Benedetti, G., Kristensen, B., Urth, T. R., Rasmussen, M., Lassaunière, R., Rasmussen, T. B., et al. (2021). Preliminary report of an outbreak of SARS-CoV-2 in mink and mink farmers associated with community spread, Denmark, June to November 2020. *Euro Surveill*, 26 (5). doi: 10.2807/1560-7917.Es.2021.26.5.210009.
- Lau, S. K., Woo, P. C., Li, K. S., Huang, Y., Tsoi, H. W., Wong, B. H., Wong, S. S., Leung, S. Y., Chan, K. H. & Yuen, K. Y. (2005). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (39): 14040-5. doi: 10.1073/pnas.0506735102.
- Letko, M., Marzi, A. & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*, 5 (4): 562-569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., et al. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426 (6965): 450-4. doi: 10.1038/nature02145.
- Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., Wang, H., Crameri, G., Hu, Z., Zhang, H., et al. (2005). Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310 (5748): 676-9. doi: 10.1126/science.1118391.
- Li, X., Zai, J., Zhao, Q., Nie, Q., Li, Y., Foley, B. T. & Chaillon, A. (2020). Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*, 92 (6): 602-611. doi: 10.1002/jmv.25731.
- Liu, P., Jiang, J. Z., Wan, X. F., Hua, Y., Li, L., Zhou, J., Wang, X., Hou, F., Chen, J., Zou, J., et al. (2020). Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog*, 16 (5): e1008421. doi: 10.1371/journal.ppat.1008421.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395 (10224): 565-574. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8.
- Luan, J., Jin, X., Lu, Y. & Zhang, L. (2020). SARS-CoV-2 spike protein favors ACE2 from Bovidae and Cricetidae. *J Med Virol*, 92 (9): 1649-1656. doi: 10.1002/jmv.25817.
- Lytras, S., Xia, W., Hughes, J., Jiang, X. & Robertson, D. L. (2021). The animal origin of SARS-CoV-2. *Science*, 373 (6558): 968-970. doi: 10.1126/science.abh0117.
- Mahdy, M. A. A., Younis, W. & Ewaida, Z. (2020). An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. *Front Vet Sci*, 7: 596391. doi: 10.3389/fvets.2020.596391.
- Manes, C., Gollakner, R. & Capua, I. (2020). Could Mustelids spur COVID-19 into a panzootic? *Vet Ital*, 56 (2): 65-66. doi: 10.12834/VetIt.2375.13627.1.
- Martinsen, L., Børresen-Dale, A.-L. & Dissen, E. (2021). Genteknologi. I: *Store Norske Leksikon*. Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/genteknologi> (lest 10.03.2022).
- Mattilsynet. (2020). *Kjæledyr og koronavirus*. Tilgjengelig fra: https://www.mattilsynet.no/Utbrudd_av_koronavirus/Dyr/kjæledyr_og_koronavirus.38033 (lest 07.03.2022).
- McAloose, D., Laverack, M., Wang, L., Killian, M. L., Caserta, L. C., Yuan, F., Mitchell, P. K., Queen, K., Mauldin, M. R., Cronk, B. D., et al. (2020). From People to Panthera: Natural SARS-CoV-2 Infection in Tigers and Lions at the Bronx Zoo. *mBio*, 11 (5). doi: 10.1128/mBio.02220-20.

- McNamara, T., Richt, J. A. & 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 (6): 393-405. doi: 10.1089/vbz.2020.2650.
- Menachery, V. D., Yount, B. L., Jr., Debbink, K., Agnihothram, S., Gralinski, L. E., Plante, J. A., Graham, R. L., Scobey, T., Ge, X. Y., Donaldson, E. F., et al. (2015). A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med*, 21 (12): 1508-13. doi: 10.1038/nm.3985.
- Menachery, V. D., Yount, B. L., Jr., Sims, A. C., Debbink, K., Agnihothram, S. S., Gralinski, L. E., Graham, R. L., Scobey, T., Plante, J. A., Royal, S. R., et al. (2016). SARS-like WIV1-CoV poised for human emergence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113 (11): 3048-53. doi: 10.1073/pnas.1517719113.
- Molenaar, R. J., Vreman, S., Hakze-van der Honing, R. W., Zwart, R., de Rond, J., Weesendorp, E., Smit, L. A. M., Koopmans, M., Bouwstra, R., Stegeman, A., et al. (2020). Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (*Neovison vison*). *Vet Pathol*, 57 (5): 653-657. doi: 10.1177/0300985820943535.
- Mubasher Bukhari. (2021). Two white tiger cubs in Pakistan likely died of COVID, zoo officials say. *Reuters*. Tilgjengelig fra: <https://www.reuters.com/business/environment/two-white-tiger-cubs-pakistan-likely-died-covid-zoo-officials-say-2021-02-13/> (lest 06.04.2022).
- Muñoz-Fontela, C., Dowling, W. E., Funnell, S. G. P., Gsell, P. S., Riveros-Balta, A. X., Albrecht, R. A., Andersen, H., Baric, R. S., Carroll, M. W., Cavaleri, M., et al. (2020). Animal models for COVID-19. *Nature*, 586 (7830): 509-515. doi: 10.1038/s41586-020-2787-6.
- 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., et al. (2020). Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*, 585 (7824): 268-272. doi: 10.1038/s41586-020-2324-7.
- Nelson, M. I., Viboud, C., Simonsen, L., Bennett, R. T., Gieseher, S. B., St George, K., Taylor, J., Spiro, D. J., Sengamalay, N. A., Ghedin, E., et al. (2008). Multiple reassortment events in the evolutionary history of H1N1 influenza A virus since 1918. *PLoS Pathog*, 4 (2): e1000012. doi: 10.1371/journal.ppat.1000012.
- Neuman, B. W., Kiss, G., Kunding, A. H., Bhella, D., Baksh, M. F., Connelly, S., Droese, B., Klaus, J. P., Makino, S., Sawicki, S. G., et al. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol*, 174 (1): 11-22. doi: 10.1016/j.jsb.2010.11.021.
- 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., 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 (23): 710-713. doi: 10.15585/mmwr.mm6923e3.
- Nie, J., Li, Q., Zhang, L., Cao, Y., Zhang, Y., Li, T., Wu, J., Liu, S., Zhang, M., Zhao, C., et al. (2021). Functional comparison of SARS-CoV-2 with closely related pangolin and bat coronaviruses. *Cell Discov*, 7 (1): 21. doi: 10.1038/s41421-021-00256-3.
- Nieto-Torres, J. L., DeDiego, M. L., Verdiá-Báguena, C., Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Fernandez-Delgado, R., Castaño-Rodríguez, C., Alcaraz, A., Torres, J., Aguilella, V. M., et al. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog*, 10 (5): e1004077. doi: 10.1371/journal.ppat.1004077.

- Opriessnig, T. & Huang, Y. W. (2020). Further information on possible animal sources for human COVID-19. *Xenotransplantation*, 27 (6): e12651. doi: 10.1111/xen.12651.
- 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., et al. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*, 25 (23). doi: 10.2807/1560-7917.Es.2020.25.23.2001005.
- Oude Munnink, B. B., Sikkema, R. S., Nieuwenhuijse, D. F., Molenaar, R. J., Munger, E., Molenkamp, R., van der Spek, A., Tolsma, P., Rietveld, A., Brouwer, M., 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.
- Pamuk, H. & Brunnstrom, D. (2020). U.S. summons Chinese envoy over Beijing's coronavirus comments. *Reuters*. Tilgjengelig fra: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronaviruschina-diplomacy-idUSKBN2102XW> (lest 03.03.2022).
- Perlman, S. & Netland, J. (2009). Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*, 7 (6): 439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147.
- Pervushin, K., Tan, E., Parthasarathy, K., Lin, X., Jiang, F. L., Yu, D., Vararattanavech, A., Soong, T. W., Liu, D. X. & Torres, J. (2009). Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. *PLoS Pathog*, 5 (7): e1000511. doi: 10.1371/journal.ppat.1000511.
- Pubmed. (u.å). *PubMed: Peer Review*. Tilgjengelig fra: <https://lib.dmu.edu/db/pubmed/peerreview> (lest 16.03.2022).
- Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M. & Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*, 9 (3). doi: 10.3390/pathogens9030231.
- Reuters. (2020). *China bans trade, consumption of wild animals due to coronavirus*. Tilgjengelig fra: <https://www.reuters.com/article/us-china-health-wildlife/china-bans-trade-consumption-of-wild-animals-due-to-coronavirus-idUSKCN20J069> (lest 13.04.2022).
- Richard, M., Kok, A., de Meulder, D., Bestebroer, T. M., Lamers, M. M., Okba, N. M. A., Fentener van Vlissingen, M., Rockx, B., Haagmans, B. L., Koopmans, M. P. G., et al. (2020). SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat Commun*, 11 (1): 3496. doi: 10.1038/s41467-020-17367-2.
- Robson, F., Khan, K. S., Le, T. K., Paris, C., Demirbag, S., Barfuss, P., Rocchi, P. & Ng, W. L. (2020). Coronavirus RNA Proofreading: Molecular Basis and Therapeutic Targeting. *Mol Cell*, 79 (5): 710-727. doi: 10.1016/j.molcel.2020.07.027.
- 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. M. A., et al. (2020). Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*, 368 (6494): 1012-1015. doi: 10.1126/science.abb7314.
- Salajegheh Tazerji, S., Magalhães Duarte, P., Rahimi, P., Shahabinejad, F., Dhakal, S., Singh Malik, Y., Shehata, A. A., Lama, J., Klein, J., Safdar, M., et al. (2020). Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to animals: an updated review. *J Transl Med*, 18 (1): 358. doi: 10.1186/s12967-020-02534-2.
- Scheel, T. K., Galli, A., Li, Y. P., Mikkelsen, L. S., Gottwein, J. M. & Bukh, J. (2013). Productive homologous and non-homologous recombination of hepatitis C virus in cell culture. *PLoS Pathog*, 9 (3): e1003228. doi: 10.1371/journal.ppat.1003228.
- Schoeman, D. & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*, 16 (1): 69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- Sharun, K., Tiwari, R., Patel, S. K., Karthik, K., Iqbal Yattoo, M., Malik, Y. S., Singh, K. P., Panwar, P. K., Harapan, H., Singh, R. K., et al. (2020). Coronavirus disease 2019

- (COVID-19) in domestic animals and wildlife: advances and prospects in the development of animal models for vaccine and therapeutic research. *Hum Vaccin Immunother*, 16 (12): 3043-3054. doi: 10.1080/21645515.2020.1807802.
- Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Huang, B., Liu, R., He, X., Shuai, L., Sun, Z., et al. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*, 368 (6494): 1016-1020. doi: 10.1126/science.abb7015.
- Sia, S. F., Yan, L. M., Chin, A. W. H., Fung, K., Choy, K. T., Wong, A. Y. L., Kaewpreedee, P., Perera, R., Poon, L. L. M., Nicholls, J. M., et al. (2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, 583 (7818): 834-838. doi: 10.1038/s41586-020-2342-5.
- Singh, D. & Yi, S. V. (2021). On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med*, 53 (4): 537-547. doi: 10.1038/s12276-021-00604-z.
- Sit, T. H. C., Brackman, C. J., Ip, S. M., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., To, E. M. W., Yu, V. Y. T., Sims, L. D., Tsang, D. N. C., Chu, D. K. W., et al. (2020). Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*, 586 (7831): 776-778. doi: 10.1038/s41586-020-2334-5.
- Siw Ellen Jakobsen. (2020). *Hvordan kan en flaggermus lage så mye virus-trøbbel?* Tilgjengelig fra: <https://ung.forskning.no/dyreverden-virus/hvordan-kan-en-flaggermus-lage-sa-mye-virus-trobbel/1655792> (lest 12.02.2022).
- Song, H. D., Tu, C. C., Zhang, G. W., Wang, S. Y., Zheng, K., Lei, L. C., Chen, Q. X., Gao, Y. W., Zhou, H. Q., Xiang, H., et al. (2005). Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (7): 2430-5. doi: 10.1073/pnas.0409608102.
- Statens veterinärmedicinska anstalt. (u.å.). Tilgjengelig fra: <https://www.sva.se/> (lest 03.04.2022).
- Sternberg, A. & Naujokat, C. (2020). Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci*, 257: 118056. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118056.
- Stout, A. E., André, N. M., Jaimes, J. A., Millet, J. K. & Whittaker, G. R. (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.
- Su, M., Chen, Y., Qi, S., Shi, D., Feng, L. & Sun, D. (2020). A Mini-Review on Cell Cycle Regulation of Coronavirus Infection. *Front Vet Sci*, 7: 586826. doi: 10.3389/fvets.2020.586826.
- Sun, J., He, W. T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, M. A., Tian, J., Zhou, J., et al. (2020). COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med*, 26 (5): 483-495. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
- Sun, S. H., Chen, Q., Gu, H. J., Yang, G., Wang, Y. X., Huang, X. Y., Liu, S. S., Zhang, N. N., Li, X. F., Xiong, R., et al. (2020). A Mouse Model of SARS-CoV-2 Infection and Pathogenesis. *Cell Host Microbe*, 28 (1): 124-133.e4. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.020.
- Svenska Jägarförbundet. (2012). *Mårdhund*. Tilgjengelig fra: <https://jagareforbundet.se/vilt/vilt-vetande2/artpresentation/daggdjur/mardhund/> (lest 23.03.2022).
- Takayama, K. (2020). In Vitro and Animal Models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol Sci*, 41 (8): 513-517. doi: 10.1016/j.tips.2020.05.005.
- Taucher, C., Berger, A. & Mandl, C. W. (2010). A trans-complementing recombination trap demonstrates a low propensity of flaviviruses for intermolecular recombination. *J Virol*, 84 (1): 599-611. doi: 10.1128/jvi.01063-09.

- Taxt, A. M., Grødeland, G., Lind, A. & Müller, F. (2020). *Status for vaksineutvikling mot covid-19*. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2020/09/kronikk/status-vaksineutvikling-mot-covid-19> (lest 13.04.2022).
- UIO. (2011). *Virion*. Tilgjengelig fra: <https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/v/virion.html> (lest 23.01.2022).
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., et al. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382 (16): 1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
- Veterinærinstituttet. (2021, 03.11.2021). Én helse i det 21. århundret 2021, Universitetet i Oslo, Gamle festsal.
- Vlasova, A. N., Zhang, X., Hasoksuz, M., Nagesha, H. S., Haynes, L. M., Fang, Y., Lu, S. & Saif, L. J. (2007). Two-way antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and group 1 animal CoVs is mediated through an antigenic site in the N-terminal region of the SARS-CoV nucleoprotein. *J Virol*, 81 (24): 13365-77. doi: 10.1128/jvi.01169-07.
- Wacharapluesadee, S., Tan, C. W., Maneeorn, P., Duengkae, P., Zhu, F., Joyjinda, Y., Kaewpom, T., Chia, W. N., Ampoot, W., Lim, B. L., et al. (2021). Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun*, 12 (1): 972. doi: 10.1038/s41467-021-21240-1.
- Walls, A. C., Tortorici, M. A., Frenz, B., Snijder, J., Li, W., Rey, F. A., DiMaio, F., Bosch, B. J. & Veisler, D. (2016). Glycan shield and epitope masking of a coronavirus spike protein observed by cryo-electron microscopy. *Nat Struct Mol Biol*, 23 (10): 899-905. doi: 10.1038/nsmb.3293.
- WHO. (2021). *Origins of the SARS-CoV-2 virus*. Rapport fra WHO 03/2021: World health organization. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/origins-of-the-virus> (lest 23.01.2022).
- WHO. (u.å-a). *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it*. Tilgjengelig fra: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (lest 28.02.2022).
- WHO. (u.å-b). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Tilgjengelig fra: <https://covid19.who.int/> (lest 11.12.2021).
- Wu, Y. & Zhao, S. (2020). Furin cleavage sites naturally occur in coronaviruses. *Stem Cell Res*, 50: 102115. doi: 10.1016/j.scr.2020.102115.
- Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J. J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., et al. (2020). Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, 583 (7815): 286-289. doi: 10.1038/s41586-020-2313-x.
- Xiao, X., Newman, C., Buesching, C. D., Macdonald, D. W. & Zhou, Z.-M. (2021). Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Scientific Reports*, 11 (1): 11898. doi: 10.1038/s41598-021-91470-2.
- Xiao, X., Newman, C., Buesching, C. D., Macdonald, D. W. & Zhou, Z. M. (2021). Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*, 11 (1): 11898. doi: 10.1038/s41598-021-91470-2.
- Ye, Z. W., Yuan, S., Yuen, K. S., Fung, S. Y., Chan, C. P. & Jin, D. Y. (2020). Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*, 16 (10): 1686-1697. doi: 10.7150/ijbs.45472.

- Yuen, K. S., Ye, Z. W., Fung, S. Y., Chan, C. P. & Jin, D. Y. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci*, 10: 40. doi: 10.1186/s13578-020-00404-4.
- 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? *Vet Rec*, 186 (8): 254. doi: 10.1136/vr.m740.
- Zhao, J., Cui, W. & Tian, B.-p. (2020). The Potential Intermediate Hosts for SARS-CoV-2. *Frontiers in Microbiology*, 11. doi: 10.3389/fmicb.2020.580137.
- Zhao, J., Cui, W. & Tian, B. P. (2020). The Potential Intermediate Hosts for SARS-CoV-2. *Front Microbiol*, 11: 580137. doi: 10.3389/fmicb.2020.580137.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579 (7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.



Norges miljø- og biovitenskapelig universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway

