Roditori sinantropici e *Coronavirus*

Sommario

Introduzione 1
Coronavirus 2
Tabella 1 *Coronavirus* e patologie correlate 3
Roditori sinantropici e *Coronavirus* 4
Tabella 2. *Coronavirus* e roditori 6
Conclusioni 7

Introduzione

I roditori sono presenti in tutto il mondo, con la sola eccezione del continente Antartico e occupano una grande varietà di nicchie ecologiche. Esistono 2552 specie di roditori (Islam et al. 2021; Wilson and Reeder 1993). Un numero ridotto di queste specie, dette sinantropiche, condivide gli spazi di vita dell'uomo, ricchi di cibo e di ricoveri.

I più comuni roditori sinantropici in Europa sono *Rattus rattus* (ratto nero o ratto dei tetti), *Rattus Norvegicus* (ratto grigio o ratto delle chiaviche), *e Mus domesticus* (topo domestico).

I roditori della famiglia Muridae hanno il più alto tasso di mutazioni tra i mammiferi e una grande attitudine riproduttiva, caratterizzata da un elevato numero di nati per anno. Queste caratteristiche portano a veloci adattamenti a nuove condizioni e hanno determinato il loro affermarsi in quasi tutti gli ambienti urbani (Macdonald, 1984). Il successo ottenuto soprattutto nelle aree antropizzate fa sì che i loro escreti possano imbrattare i luoghi di vita dell'uomo (p.e. derrate alimentari, superfici di appoggio e di lavoro) e venire a contatto con gli animali domestici da compagnia e da reddito. Per questi motivi risulta di particolare importanza il ruolo che essi possono assumere nella trasmissione di malattie infettive all'uomo e ad altri animali.

Negli ultimi decenni i *Coronavirus* sono stati protagonisti di epidemie umane di particolare gravità per sintomatologia e mortalità elevate con diffusione estesa a buona parte del mondo.

Nel 2002, durante l'epidemia denominata SARS-CoV che ebbe origine in Cina, nella provincia di Guangdong, i pipistrelli furono identificati come animali serbatoio (Bolles et al. 2011).

Nella epidemia del 2012 denominata MERS-Coronavirus (MERS-CoV) si evidenziò il ruolo dei cammelli e dei pipistrelli nella trasmissione della malattia (Corman et al. 2014).

Nell'epidemia del 2019, denominata SARS-CoV-2, si evidenziò il ruolo dei pipistrelli e dei pangolini (Xiao et al. 2020).

L'importanza di alcuni animali nelle recenti epidemie è stata, pertanto, in parte chiarita. In presenza di più specie di *Coronavirus* può verificarsi il fenomeno della ricombinazione genica che può portare alla produzione di nuove varianti adatte alla trasmissione ad altre specie, compreso l'uomo (spillover). Risulta, quindi, di particolare importanza indagare su altri animali, quali i roditori sinantropici, che possono essere in contatto, seppur indiretto, con l'uomo e che formano popolazioni particolarmente numerose nei centri urbani. A conferma di ciò, uno studio recente (Wei et al. 2021) afferma che lo spettro molecolare delle mutazioni acquisite dal progenitore della variante Omicron è significativamente diverso da quello del virus che si è sviluppato nei pazienti umani ma è simile a quello che si è sviluppato nei topi.

Coronavirus

I *Coronavirus* appartengono all'ordine dei Nidovirales, sotto ordine Coronavirinae, famiglia Coronaviridae e sottofamiglia Orthocoronavirinae. Quest'ultima si suddivide in 4 generi: *Alphacoronavirus* (*αCoV*)*, Betacoronavirus* (*βCoV*)*, Gammacoronavirus* (*γCoV*)*,* e *Deltacoronavirus (δCoV*) I *Betacoronavirus* si suddividono a loro volta nei lineage A, B, C, D (ICTV https://ictv.global/taxonomy).

I *Coronavirus* hanno un singolo filamento di RNA a polarità positiva, con envelope e genoma poliadenilato composto da un numero di nucleotidi compreso tra 24.500 e 31.800.

Al microscopio i virioni appaiono rivestiti da una formazione simil-corona (da cui il nome) dovuta a proiezioni strutturali della proteina spike che è responsabile del riconoscimento dei recettori e del legame e della fusione con la membrana cellulare (Gei et al 2017).

L'infezione da coronavirus possono riguardare gli uccelli e molte specie di mammiferi e la relativa sintomatologia può diversificarsi asseconda degli organi e degli apparati colpiti (apparato gastroenterico, apparato respiratorio, sistema nervoso centrale).

In tabella 1 sono riportate le più comuni malattie da coronavirus negli animali e nell'uomo

Tabella 1 *Coronavirus* e patologie correlate

Alphacoronavirus	*Betacoronavirus*	*Gammacoronavirus*	*Deltacoronavirus*
• Peritonite infettiva felina (*FCoV*) • Gastroenterite trasmissibile dei suini (**TGEV**) • Diarrea epidemica dei suini (PEDV) • Infezioni respiratorie del suino da *Coronavirus* (*PRCV*) • Enterite da *Coronavirus* del cane (*CCoV*) • Infezioni respiratorie da *Coronavirus* umano (*HCoV-229E*) • Infezioni respiratorie da *Coronavirus umano* (*HCoV-NL63*) • *Coronavirus* dei pipistrelli *(*Bat CoV*)*	• Infezioni respiratorie da *Coronavirus* umano *(HCoV-OC43)* • Infezioni respiratorie da *Coronavirus* umano *(HCoV-HKU1)* • Enterite da *Coronavirus* umano *(HECoV-4408)* • Infezioni respiratorie da *Coronavirus* del bovino *(BCoV)* • Infezioni respiratorie da *Coronavirus del cane (CRCoV)* • Infezioni enteriche da *Coronavirus* nel cavallo *(ECoV)* • *Encefalite emoagglutinante del suino (PHEV)* • *Epatite murina (MHV)* • *Sindrome respiratoria del*	• Bronchite infettiva aviare *(IBV)* • Enteriti da *Coronavirus* nel tacchino*(TCoV)*	• Enteriti da *Deltacoronavirus* del maiale *(PDCoV)*

	medio oriente(MERS-CoV) • *Sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus (SARS-CoV)* • *Sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus* 2 *(SARS-CoV-2)* • *Coronavirus* dei pipistrelli *(Bat CoV)*		

Roditori sinantropici e *Coronavirus*

Nel 1949 è stato isolato il primo *Coronavirus* (virus dell'epatite murina, MHV) nel topo domestico (*Mus musculus*) (Cheever et al. 1949) e nel 1970 è stata isolata una sua variante nei ratti (*Rattus norvegicus*) (Parker et al. 1970).

MHV è un virus altamente contagioso, frequentemente isolato nei topi di laboratorio. Si trasmette per aerosol o per contatto diretto per un periodo di circa 30 giorni dopo l'infezione che può decorrere in maniera subclinica o causare epatite, encefalite, nefrite, enterocolite (Besselsen et al. 2002).

Nel 2015, è stato identificato un nuovo *Coronavirus* in *Rattus norvegicus* appartenente al genere *Alphacoronavirus,* denominato Lucent Rn rat coronavirus (LRNV).

Attualmente i coronavirus isolati nei roditori appartengono a 2 sottogeneri: *Luchacoviruses* (*Alpha coronavirus*) e *Embecoviruses* (*Betacoronavirus*) (Stout et al 2021).

Di particolare interesse risulta il fatto che i *Coronavirus* sono stati frequentemente isolati nei roditori commercializzati per il consumo umano (Huong et al. 2020).

La rilevanza del ruolo dei roditori è confermata dal fatto che HCoVs OC43 e HKU1 derivano da coronavirus dei roditori (Corman et al. 2018) così come HKU23, isolato nei cammelli, presenta frammenti ricombinanti della stessa derivazione (So et al. 2019).

Nella tabella 2 sono descritte le prevalenze dei *Coronavirus*, riportate in alcuni studi, riferite a roditori sinantropici, roditori destinati al consumo umano e piccoli roditori delle aree sub urbane ed agricole di vari paesi.

Tabella 2. Coronavirus e roditori

Roditore	Coronavirus genere	Matrice	Coronavirus Specie	Prevalenza	Luogo geografico	Letteratura
Rattus norvegicus	*αCoV* e *βCoV*	Tamponi orali e intestinali	*RCoV-GCCDC3, RCoV-GCCDC5 e RCoVGCCDC4*	33/145	Cina	Li et al. 2021
Mus musculus	*βCoV*	Contenuto intestinale	*Murine coronavirus*	11/150	Spagna (Canarie)	Monastiri et al. 2021
***Rattus* sp.**	*βCoV*	Organi vari da animali macellati per consumo	*Murine coronavirus* 209 *Longquan aa coronavirus* 56 di cui 26 coinfettati	239/702	Vietnam	Huong et al. 2020
Deomys ferrugineus	*αCoV*	Contenuto intestinale e tamponi orali	/	1/1	Repubblica democratica del Congo e Repubblica del Congo	Kumakamba et al. 2020
Malacomys longipes	*αCoV*	Contenuto intestinale e tamponi orali	/	1/38	Repubblica democratica del Congo e Repubblica del Congo	Kumakamba et al. 2020
Rattus exulans	*βCoV*	Tamponi orali e rettali	/	8/851	Laos	McIver et al. 2020
Menetes berdmorei	*βCoV*	Tamponi orali e rettali	/	2/851	Laos	McIveret al. 2020
Rattus andamanensis	*βCoV*	Contenuto gastroenterico	*Embecovirus*	1/1	Cina	Wang et al. 2020
Rattus tanenzumi	*βCoV*	Contenuto gastroenterico	*Embecovirus*	2/59	Cina	Wang et al. 2020
Apodemus spp.	*βCoV*	Contenuto intestinale	/	16/206	Francia	Monchatre-Leroy et al. 2017
Myodes glareolus	*βCoV*	Contenuto intestinale	/	5/80	Francia	Monchatre-Leroy et al. 2017
Apodemus chevrieri	*αCoV βCoV*	Contenuto intestinale	/	21/98		Gei et al. 2017
Eothenomys fidelis	*αCoV*	Contenuto intestinale	/	1/62		Gei et al 2017
Apodemus ilex	*βCoV*	Contenuto intestinale	/	1/17		Gei et al. 2017
Rattus norvegicus	*αCoV βCoV*	Fegato	/	5/95	Regno Unito	Tsoleridis et al.2016
Microtus agrestis		Fegato	/	3/11	Regno Unito	Tsoleridis et al. 2016
Rattus norvegicus	*βCoV*	Pool tratto gastroenterico	/	3/359	Cina	Lau et al. 2015
Apodemus agrarius	*βCoV*	Contenuto intestinale	/	10/444	Cina	Wang et al. 2015
Niviventer confucianus	*βCoV*	Contenuto intestinale	/	1/85	Cina	Wang et al. 2015
Rattus norvegicus	*αCoV βCoV*	Contenuto intestinale	/	4/262	Cina	Wang et al. 2015
Rattus losea	*βCoV*	Contenuto intestinale	/	14/301	Cina	Wang et al. 2015
Rattus tanenzumi	*βCoV*	Contenuto intestinale	/	1/53	Cina	Wang et al. 2015

Conclusioni

Negli ultimi anni è stata documentata la trasmissione di *Coronavirus* dagli animali all'uomo a causa del così detto fenomeno del salto di specie (spillover). Durante le epidemie di SARS-CoV (2002), MERS-CoV (2012) e SARS-CoV-2 (2019) vari animali sono stati chiamati in causa (pipistrelli, cammelli, pangolini, ecc.).

Particolare attenzione deve comunque essere prestata a quegli animali che sono in diretta relazione con l'uomo quali per esempio gli animali da compagnia e i roditori sinantropici. Questi ultimi frequentano molti spazi occupati dall'uomo e li contaminano con i loro escreti.

La presenza di *Coronavirus* nei topi domestici quali causa di malattia è nota sin dal 1949, quando fu descritta l'epatite murina (Cheever et al. 1949). Negli anni successivi sono state scoperte altre specie di *Coronavirus* nei roditori con prevalenze particolarmente elevate in quelli destinati a consumo alimentare (Huong et al. 2020).

A ciò si aggiunga quanto descritto in alcuni autori sull'origine di HCoVs OC43, HKU1 HKU23 dai *Coronavirus* dei roditori (Corman et al. 2018; So et al. 2019).

Si ritiene pertanto che negli anni a venire debbano essere tenuti in debita considerazione eventuali spillover di *Coronavirus* dai roditori all'uomo. Nuovi studi possono rivelarsi utili, così come particolare attenzione dovrà essere dedicata al controllo delle popolazioni di topi e ratti.

Bibliografia

Besselsen, D. G., Wagner, A. M., & Loganbill, J. K. (2002). Detection of rodent coronaviruses by use of fluorogenic reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Comparative medicine*, *52*(2), 111-116.

Bolles, M., Donaldson, E., & Baric, R. (2011). SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission. *Current opinion in virology*, *1*(6), 624-634.

Cheever, F. S., Daniels, J. B., Pappenheimer, A. M., & Bailey, O. T. (1949). A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin: I. Isolation and biological properties of the virus. The Journal of experimental medicine, 90(3), 181.

Corman, V. M., Ithete, N. L., Richards, L. R., Schoeman, M. C., Preiser, W., Drosten, C., & Drexler, J. F. (2014). Rooting the phylogenetic tree of middle East respiratory syndrome coronavirus by characterization of a conspecific virus from an African bat. *Journal of virology*, *88*(19), 11297-11303.

Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., & Drosten, C. (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Advances in virus research*, *100*, 163-188.

Gei, X. Y., Yang, W. H., Zhou, J. H., Li, B., Zhang, W., Shi, Z. L., & Zhang, Y. Z. (2017). Detection of alpha-and betacoronaviruses in rodents from Yunnan, China. Virology journal, 14(1), 1-11.

Huong, N. Q., Nga, N. T. T., Long, N. V., Luu, B. D., Latinne, A., Pruvot, M., ... & Olson, S. H. (2020). Coronavirus testing indicates transmission risk increases along wildlife supply chains for human consumption in Viet Nam, 2013-2014. *PloS one*, *15*(8), e0237129.

Islam, M. M., Farag, E., Mahmoudi, A., Hassan, M. M., Atta, M., Mostafavi, E., ... & Mkhize-Kwitshana, Z. (2021). Morphometric Study of Mus musculus, Rattus norvegicus, and Rattus rattus in Qatar. Animals, 11(8), 2162.

Kumakamba, C., Niama, F. R., Muyembe, F., Mombouli, J. V., Kingebeni, P. M., Nina, R. A., ... & Lange, C. E. (2020). Coronavirus surveillance in Congo basin wildlife detects RNA of multiple species circulating in bats and rodents. *BioRxiv*.

Lau, S. K., Woo, P. C., Li, K. S., Tsang, A. K., Fan, R. Y., Luk, H. K., ... & Yuen, K. Y. (2015). Discovery of a novel coronavirus, China Rattus coronavirus HKU24, from Norway rats supports the murine origin of Betacoronavirus 1 and has implications for the ancestor of Betacoronavirus lineage A. Journal of virology, 89(6), 3076-3092.

Li, X., Wang, L., Liu, P., Li, H., Huo, S., Zong, K., ... & Gao, G. F. (2021). A Novel Potentially Recombinant Rodent Coronavirus with a Polybasic Cleavage Site in the Spike Protein. *Journal of Virology*, *95*(22), e01173-21.

Lin, C. N., Chan, K. R., Ooi, E. E., Chiou, M. T., Hoang, M., Hsueh, P. R., & Ooi, P. T. (2021). Animal Coronavirus Diseases: Parallels with COVID-19 in Humans. *Viruses*, *13*(8), 1507.

Macdonald, D., 1984. The Encyclopedia of Mammals, vol. 2. George Allen and Unwin, London.

McIver, D. J., Silithammavong, S., Theppangna, W., Gillis, A., Douangngeun, B., Khammavong, K., ... & Lange, C. E. (2020). Coronavirus surveillance of wildlife in the Lao People's Democratic Republic detects viral RNA in rodents. *Archives of virology*, *165*(8), 1869-1875.

Monastiri, A., Martín-Carrillo, N., Foronda, P., Izquierdo-Rodríguez, E., Feliu, C., López-Roig, M., ... & Serra-Cobo, J. (2021). First coronavirus active survey in rodents from the Canary Islands. Frontiers in Veterinary Science, 8, 708079.

Monchatre-Leroy, E., Boué, F., Boucher, J. M., Renault, C., Moutou, F., Ar Gouilh, M., & Umhang, G. (2017). Identification of alpha and beta coronavirus in wildlife species in France: bats, rodents, rabbits, and hedgehogs. *Viruses*, *9*(12), 364.

Parker, J. C., Cross, S. S., & Rowe, W. P. (1970). Rat coronavirus (RCV): a prevalent, naturally occurring pneumotropic virus of rats. *Archiv für die gesamte Virusforschung*, *31*(3), 293-302.

So, R. T., Chu, D. K., Miguel, E., Perera, R. A., Oladipo, J. O., Fassi-Fihri, O., ... & Peiris, M. (2019). Diversity of Dromedary Camel Coronavirus HKU23 in African Camels Revealed Multiple Recombination Events among Closely Related Betacoronaviruses of the Subgenus Embecovirus. Journal of Virology, 93(23).

Stout, A. E., Millet, J. K., Stanhope, M. J., & Whittaker, G. R. (2021). Furin cleavage sites in the spike proteins of bat and rodent coronaviruses: Implications for virus evolution and zoonotic transfer from rodent species. *One Health*, *13*, 100282.

Tsoleridis, T., Onianwa, O., Horncastle, E., Dayman, E., Zhu, M., Danjittrong, T., ... & McClure, C. P. (2016). Discovery of novel alphacoronaviruses in European rodents and shrews. *Viruses*, *8*(3), 84.

Wang, W., Lin, X. D., Guo, W. P., Zhou, R. H., Wang, M. R., Wang, C. Q., ... & Zhang, Y. Z. (2015). Discovery, diversity and evolution of novel coronaviruses sampled from rodents in China. Virology, 474, 19-27.

Wang, W., Lin, X. D., Zhang, H. L., Wang, M. R., Guan, X. Q., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). Extensive genetic diversity and host range of rodent-borne coronaviruses. *Virus evolution*, *6*(2), veaa078.

Wei, C., Shan, K. J., Wang, W., Zhang, S., Huan, Q., & Qian, W. (2021). Evidence for a mouse origin of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *Journal of genetics and genomics*, *48*(12), 1111-1121.

Wilson, D.E. and D.E. Reeder, eds. 1993. Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference, 2nd edition. Smithsonian Institution Press, Washington, D. C.1206 p.

Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J. J., ... & Shen, Y. (2020). Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*, *583*(7815), 286-289.

Z.,