

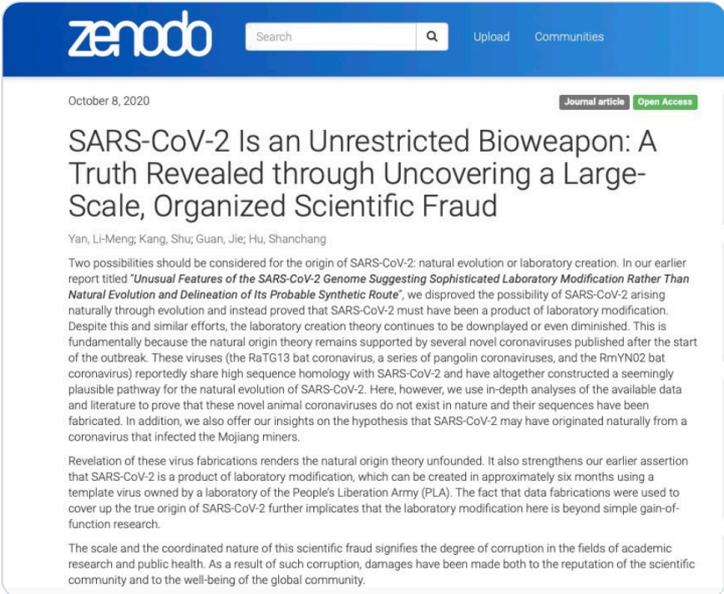
Traducción no oficial del Segundo reporte de la Dra. Li-Meng Yan

 **Dr. Li-Meng YAN**
@DrLiMengYAN1

My second scientific report is published in zenodo.

This is the only account in Twitter for Dr. Li-Meng YAN.

翻译推文



October 8, 2020 Journal article Open Access

SARS-CoV-2 Is an Unrestricted Bioweapon: A Truth Revealed through Uncovering a Large-Scale, Organized Scientific Fraud

Yan, Li-Meng; Kang, Shu; Guan, Jie; Hu, Shanchang

Two possibilities should be considered for the origin of SARS-CoV-2: natural evolution or laboratory creation. In our earlier report titled *"Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route"*, we disproved the possibility of SARS-CoV-2 arising naturally through evolution and instead proved that SARS-CoV-2 must have been a product of laboratory modification. Despite this and similar efforts, the laboratory creation theory continues to be downplayed or even diminished. This is fundamentally because the natural origin theory remains supported by several novel coronaviruses published after the start of the outbreak. These viruses (the RaTG13 bat coronavirus, a series of pangolin coronaviruses, and the RmYN02 bat coronavirus) reportedly share high sequence homology with SARS-CoV-2 and have altogether constructed a seemingly plausible pathway for the natural evolution of SARS-CoV-2. Here, however, we use in-depth analyses of the available data and literature to prove that these novel animal coronaviruses do not exist in nature and their sequences have been fabricated. In addition, we also offer our insights on the hypothesis that SARS-CoV-2 may have originated naturally from a coronavirus that infected the Mojiang miners.

Revelation of these virus fabrications renders the natural origin theory unfounded. It also strengthens our earlier assertion that SARS-CoV-2 is a product of laboratory modification, which can be created in approximately six months using a template virus owned by a laboratory of the People's Liberation Army (PLA). The fact that data fabrications were used to cover up the true origin of SARS-CoV-2 further implicates that the laboratory modification here is beyond simple gain-of-function research.

The scale and the coordinated nature of this scientific fraud signifies the degree of corruption in the fields of academic research and public health. As a result of such corruption, damages have been made both to the reputation of the scientific community and to the well-being of the global community.

上午9:11 · 2020年10月8日 · Twitter Web App

【Español】

Reporte Original en Inglés:

<https://zenodo.org/record/4073131#.X38RDi9h0zU>



El SARS-CoV-2 es un arma biológica sin restricciones:

Una verdad revelada al descubrir un fraude científico organizado a gran escala

Li-Meng Yan (MD, PhD)¹ , Shu Kang (PhD)¹ , Jie Guan (PhD)¹ , Shanchang Hu (PhD)¹

¹Rule of Law Society & Rule of Law Foundation, Nueva York, NY, EE.UU.

Correspondencia : team.lmyan@gmail.com

Abstracto

Se deben considerar dos posibilidades para el origen del SARS-CoV-2: la evolución natural o la creación de laboratorio. En nuestro informe anterior titulado “*Características inusuales del genoma del SARS-CoV-2 que sugieren una modificación de laboratorio sofisticada en lugar de la evolución natural y la delimitación de su ruta sintética probable*”, refutamos la posibilidad de que el SARS-CoV-2 surja naturalmente a través de la evolución y en su lugar probamos que el SARS-CoV-2 debe haber sido producto de una modificación de laboratorio. A pesar de este y otros esfuerzos similares, la teoría de la creación de laboratorio sigue siendo minimizada o incluso disminuida. Esto se debe fundamentalmente a que la teoría del origen natural sigue estando respaldada por varios coronavirus nuevos publicados después del inicio del brote. Estos virus (el coronavirus de murciélago RaTG13, una serie de coronavirus del pangolín y el coronavirus de murciélago RmYN02) comparten una alta homología de secuencia con el SARS-CoV-2 y han construido en conjunto una vía aparentemente plausible para la evolución natural del SARS-CoV-2. Aquí, sin embargo, utilizamos análisis en profundidad de los datos disponibles y la literatura para demostrar que estos nuevos coronavirus animales no existen en la naturaleza y sus secuencias han sido fabricadas. Además, también ofrecemos nuestros conocimientos sobre la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede haberse originado naturalmente a partir de un coronavirus que infectó a los mineros de Mojiang.

La revelación de estas fabricaciones de virus hace que la teoría del origen natural sea infundada. También refuerza nuestra afirmación anterior de que el SARS-CoV-2 es un producto de la modificación del laboratorio, que se puede crear en aproximadamente seis meses utilizando un virus modelo propiedad de un laboratorio del Ejército Popular de Liberación (EPL). El hecho de que se utilizaron fabricaciones de datos para encubrir el verdadero origen del SARS-CoV-2 implica aún más que la modificación de laboratorio aquí está más allá de la simple investigación de ganancia de función.

La escala y la naturaleza coordinada de este fraude científico significa el grado de corrupción en los campos de la investigación académica y la salud pública. Como resultado de dicha corrupción, se han producido daños tanto a la reputación de la comunidad científica como al bienestar de la comunidad mundial.

Es importante destacar que, si bien el SARS-CoV-2 cumple con los criterios de un arma biológica especificada por el EPL, su impacto está mucho más allá de lo que se concibe para un arma biológica típica. Además, los registros indican que la liberación de este patógeno armado debería haber sido intencional en lugar de accidental. Por lo tanto, definimos el SARS-CoV-2 como un arma biológica no restringida y la pandemia actual es el resultado de una guerra biológica no restringida. Además, sugerimos que se lleven a cabo investigaciones sobre el gobierno y las personas sospechosas y que los responsables rindan cuentas por este brutal ataque contra la comunidad mundial.

Introducción

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus y el agente causante de la pandemia de COVID-19. A pesar de su tremendo impacto, el origen del SARS-CoV-2, sin embargo, ha sido un tema de gran controversia. En nuestro primer informe titulado "Características inusuales del genoma del SARS-CoV-2 que sugieren una modificación de laboratorio sofisticada en lugar de una evolución natural y delineación de su ruta sintética probable"¹, usamos evidencia biológica y análisis en profundidad para demostrar que el SARS-CoV-2 debe ser un producto de laboratorio, que fue creado utilizando un virus de plantilla (ZC45/ZXC21) propiedad de laboratorios de investigación militar bajo el control del gobierno del Partido Comunista Chino (PCCh). Además, hay recursos y experiencia en el Instituto de Virología de Wuhan (WIV) y otras instituciones relacionadas controladas por el PCCh que permiten la creación de SARS-CoV-2 en aproximadamente seis meses.

Lo que no se ha descrito completamente en nuestros análisis anteriores son los detalles de los nuevos coronavirus animales publicados por los laboratorios controlados por el PCCh después del brote¹. Si bien ningún coronavirus informado antes de 2020 comparte más del 90% de identidad de secuencia con el SARS-CoV-2^{2,3}, estos nuevos coronavirus animales recientemente publicados (el coronavirus de murciélago RaTG13⁴, una serie de coronavirus de pangolín⁵⁻⁸ y el coronavirus de murciélago RmYN02⁹) todos comparten más del 90% de las identidades de secuencia con el SARS-CoV-2. Como resultado, estos virus similares al SARS-CoV-2 han llenado un vacío evolutivo y han servido como evidencia fundamental para la teoría de que el SARS-CoV-2 tiene un origen natural¹⁰⁻¹². En este informe, proporcionamos análisis genéticos y de otro tipo que, cuando se combinan con hallazgos recientes¹³⁻²¹, demuestran que estos nuevos coronavirus animales no existen en la naturaleza y que sus secuencias genómicas son el resultado de la fabricación.

1. Evidencia que demuestre que el virus RaTG13 es fraudulento y no existe en la naturaleza.

El 3 de Febrero de 2020, la Dra. Zhengli Shi y sus colegas publicaron un artículo en Nature titulado "*Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen en murciélagos*" (manuscrito enviado el 20 de enero)⁴, que fue una de las primeras publicaciones en identificar El SARS-CoV-2 como el patógeno que causa la enfermedad ahora ampliamente conocida como COVID-19. También se informó en este artículo sobre un nuevo coronavirus de murciélago llamado RaTG13, cuya secuencia genómica demostró ser 96,2% idéntica a la del SARS-CoV-2

La estrecha relación evolutiva entre RaTG13 y SARS-CoV-2, según lo sugerido por la alta identidad de secuencia, había llevado a la conclusión de que el SARS-CoV-2 tiene un origen natural. En consecuencia, estos sorprendentes hallazgos han convertido a este artículo en una de las publicaciones más citadas en el campo actualmente abrumado de la

investigación del coronavirus. Curiosamente, un artículo publicado por el Dr. Yong-Zhen Zhang y sus colegas sobre el mismo tema de Nature, que también descubrió el SARS-CoV-2 como el patógeno responsable de COVID-19, recibió muchas menos citas². Este último artículo no hizo mención a RaTG13². En cambio, Zhang y sus colegas demostraron que, evolutivamente, el SARS-CoV-2 estaba más cerca de dos coronavirus de murciélago, ZC45 y ZXC21, los cuales fueron descubiertos y caracterizados por laboratorios de investigación militar bajo el control del gobierno del PCCh³. Inmediatamente después de la publicación de este artículo, el gobierno del PCCh cerró el laboratorio del Dr. Zhang sin dar explicaciones²².

Desde su publicación⁴, el virus RaTG13 ha servido como evidencia fundamental para la teoría de que el SARS-CoV-2 debe tener un origen natural¹⁰. Sin embargo, nunca se ha aislado ni recuperado ningún virus vivo o un genoma intacto de RaTG13. Por lo tanto, la única prueba de la “existencia” de RaTG13 en la naturaleza es su secuencia genómica publicada en GenBank.

1.1 La secuencia de RaTG13 cargada en GenBank se puede fabricar

Para que la secuencia de un genoma viral se cargue con éxito en GenBank, los remitentes deben proporcionar tanto la secuencia genómica ensamblada (solo texto) como las lecturas de secuenciación sin procesar. Este último se utiliza para fines de verificación y control de calidad. Sin embargo, debido a la enorme cantidad de trabajo involucrado en el ensamblaje de lecturas sin procesar en genomas completos, no existe una curación suficiente para garantizar la exactitud o veracidad de los genomas virales cargados. Por lo tanto, una entrada en GenBank, que en este caso equivale a la existencia de una secuencia genómica viral ensamblada y sus lecturas de secuenciación asociadas, no es una prueba definitiva de que este genoma viral sea correcto o real.

La secuenciación de un genoma de ARN viral requiere la amplificación de segmentos del mismo mediante PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) como primer paso. Los productos de la RT-PCR, que son ADN de doble hebra, se enviarían posteriormente para su secuenciación. Las lecturas de secuenciación resultantes, cada una de las cuales idealmente revela la secuencia de un segmento del genoma, se utilizan para ensamblar el genoma del virus en estudio (Figura 1A). Normalmente, algunos segmentos del genoma pueden no estar cubiertos por la ronda inicial de secuenciación. Por lo tanto, se llevará a cabo el llenado de espacios, donde estos segmentos faltantes se amplificarán específicamente y los productos de ADN se secuenciarán posteriormente. Estos pasos se repiten hasta que se pueda ensamblar un genoma completo, idealmente con una profundidad adecuada para garantizar la precisión.

Sin embargo, este proceso deja espacio para posibles fraudes. Si uno tiene la intención de fabricar un genoma viral de ARN en GenBank, puede hacerlo siguiendo estos pasos: crear su secuencia genómica en una computadora, sintetizar segmentos del genoma en función de la secuencia, amplificar cada segmento de ADN mediante PCR y luego envíe los productos de PCR (también se pueden mezclar con material genético derivado del presunto huésped del virus para imitar una muestra de secuenciación auténtica) para secuenciar (Figura 1B). Las lecturas de secuenciación sin procesar resultantes se utilizarían, junto con la secuencia genómica creada, para establecer una entrada en GenBank. Una vez realizada, esta entrada sería aceptada como evidencia de la existencia natural del virus correspondiente. Claramente, una secuencia genómica viral y su entrada en GenBank se pueden fabricar si se planifica bien.

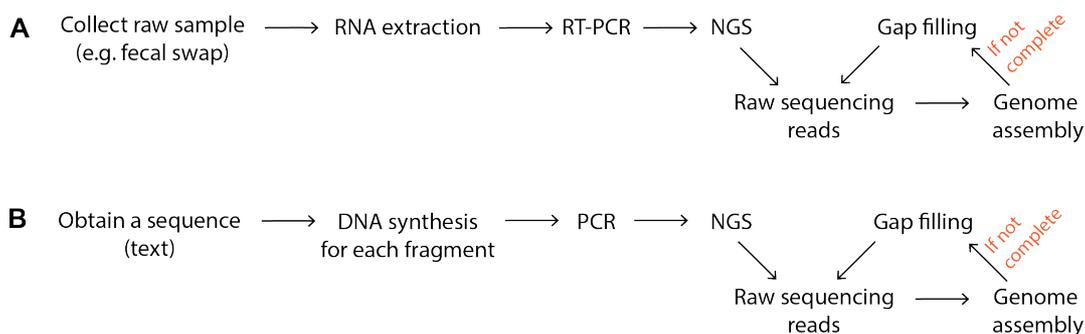


Figura 1. Ilustración de los pasos involucrados en la secuenciación y ensamblaje de genomas de coronavirus. A. El proceso normal . B. Una posible ruta de fabricación de un genoma viral creando primero una secuencia genómica y obteniendo lecturas de secuenciación sin procesar guiadas por ella. NGS: secuenciación de próxima generación.

La secuencia genómica completa de RaTG13 se envió por primera vez a GenBank el 27 de Enero de 2020. Las lecturas de secuenciación sin procesar estuvieron disponibles el 13 de Febrero de 2020 (NCBI SRA: SRP249482). Sin embargo, los datos de secuenciación para el llenado de huecos, que es indispensable para ensamblar un genoma completo, solo estuvo disponible el 19 de Mayo de 2020 (NCBI SRA: [SRX8357956](#)). El momento y el orden inverso de los eventos aquí son extraños y sospechosos.

Las lecturas de secuenciación sin procesar de RaTG13 tienen múltiples características anormales^{16,21}. A pesar de que la muestra se describe como un hisopo fecal, solo el 0,7% de las lecturas de secuenciación sin procesar son lecturas bacterianas, mientras que la abundancia de bacterias es típicamente del 70~90% cuando se secuenciaron otras muestras de hisopos fecales^{16,21}. Además, en la región identificable de ciertas lecturas de secuenciación, una gran mayoría de lecturas son secuencias eucariotas, lo que también es muy inusual en la secuenciación de muestras derivadas de intercambio fecal¹⁶. Dentro de estas lecturas eucariotas, el 30% de las secuencias no son de origen murciélago y, en cambio, se muestra que provienen de muchos tipos diferentes de animales, incluidos zorros, zorros voladores, ardillas, etc. Estas características anormales son significativas e indican que las lecturas de secuenciación sin procesar deben haberse obtenido por una ruta diferente a la normal (Figura 1).

No parece posible una verificación independiente de la secuencia RaTG13 porque, según la Dra. Zhengli Shi, la muestra bruta se ha agotado y nunca se aisló ni recuperó ningún virus vivo. En particular, esta información era conocida por un círculo central de virólogos desde el principio y aparentemente aceptada por ellos. Luego fue hecho público, meses después, por el Dr. Yanyi Wang, director general de la WIV, en una entrevista televisiva el 23 de Mayo de 2020²³. La Dra. Shi también confirmó esto públicamente en su entrevista por correo electrónico con Science en Julio de 2020²⁴.

Sin embargo, a juzgar por el protocolo publicado por Shi²⁵, el agotamiento de la muestra de intercambio fecal es muy poco probable. De acuerdo con este protocolo, la muestra de frotis fecal se mezclaría con 1ml de medio de transporte viral y se recolectaría el sobrenadante. Cada 140 ul del sobrenadante produciría 60 ul de ARN extraído²⁵. Para el paso siguiente, RT-PCR, se requieren 5 ul de esta solución que contiene ARN por reacción²⁵. Por lo tanto, a partir de una muestra de frotis fecal, se pudieron llevar a cabo al menos 80 reacciones de RT-PCR ($[1000/140] \times 60/5=86$). Tal cantidad es suficiente para soportar tanto la ronda inicial de secuenciación como la posterior PCR de llenado de huecos. Sería suficiente permitir también intentos razonables de aislar virus vivos, aunque el Dra. Shi afirmó que no se intentó aislar el virus²⁴.

Por lo tanto, el virus RaTG13 y su secuencia publicada son sospechosos y muestran signos de fabricación.

1.2 Otras sospechas asociadas con RaTG13

RaTG13 fue informado por la Dra. Zhengli Shi de WIV⁴. La Dra. Shi es miembro de la Academia Estadounidense de Microbiología y una de las virólogas chinas más destacados. Un artículo revisado por pares de su autoría y publicado en la principal revista *Nature*, por lo tanto, trajo un gran nivel de consuelo para la comunidad de investigación del coronavirus al aceptar RaTG13 como un verdadero coronavirus de murciélago nacido en la naturaleza. Como resultado, RaTG13, tras su publicación oportuna, sirvió como la evidencia fundamental para la teoría del origen natural del SARS-CoV-2.

Sin embargo, como se revela en la sección 1.1, la secuencia informada de RaTG13, que es la única prueba de la existencia del virus en la naturaleza, es problemática y muestra signos de fabricación.

Curiosamente, a pesar del papel fundamental de RaTG13 al revelar el origen del SARS-CoV-2, la información proporcionada para su descubrimiento fue sorprendentemente escasa y faltaron puntos clave (ubicación y fecha de recolección de muestras, conocimiento previo y publicación de este virus, etc.) :

*“Luego descubrimos que una región corta de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) de un coronavirus de murciélago (BatCoV RaTG13), que se detectó previamente en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan, mostró una alta identidad de secuencia con 2019-nCoV. Llevamos a cabo una secuenciación completa en esta muestra de ARN (número de acceso de GISAID, EPI_ISL_402131). El análisis Simplot mostró que el 2019-nCoV era muy similar en todo el genoma a RaTG13 (Fig. 1c), con una identidad de secuencia genómica general del 96,2%”.*⁴

Solo en la sección de fuente de la entrada del NCBI para RaTG13 (código de acceso de GenBank: MN996532.1), se pudo encontrar que la muestra original era un “hisopo fecal” recolectado el “24 de Julio de 2013”. Una mirada más cercana a la secuencia revela que RaTG13 comparte una identidad de secuencia de nucleótidos del 100% con un coronavirus de murciélago RaBtCoV/4991 en un segmento corto del gen de la ARN polimerasa (RdRp) dependiente de ARN de 440-pb. RaBtCoV/4991 fue descubierto por Shi y sus colegas y publicado en 2016²⁶. Como se describe en la publicación de 2016, solo se secuenció entonces un segmento corto de 440-pb de RdRp del virus RaBtCoV/4991. Dada la identidad del 100% en este segmento corto de genes entre RaBtCoV/4991 y RaTG13, el campo ha exigido una aclaración sobre si estos dos nombres se refieren al mismo virus o no. Sin embargo, la Dra. Shi no respondió a la solicitud ni abordó esta pregunta durante meses. La respuesta finalmente vino de Peter Daszak, presidente de EcoHealth Alliance y colaborador a largo plazo de Shi, quien afirmó que RaBtCoV/4991 era RaTG13²⁷.

RaBtCoV/4991 fue descubierto en la provincia de Yunnan, China. En 2012, seis mineros sufrieron una neumonía grave después de limpiar excrementos de murciélago en un pozo de mina en Mojiang, Yunnan, y tres de ellos murieron poco después^{28,29}. Aunque inicialmente se sospechó que un coronavirus de murciélago similar al SARS podría ser responsable de las muertes, no se aisló ni detectó ningún coronavirus en las muestras clínicas³⁰. Además, el registro de primera mano indica fracaso de la biopsia y ningún intento de autopsia³⁰, que son los estándares de oro en el diagnóstico de infecciones por coronavirus³⁰. Por tanto, el patógeno responsable de la muerte de los mineros sigue siendo un caso sin resolver³¹. (En la sección 1.6 se proporcionan análisis detallados de la hipótesis del paso de los mineros de Mojiang, que se basó en el caso de los mineros). A pesar del diagnóstico fallido, este patógeno desconocido despertó un gran interés en los virólogos de China. Tres equipos independientes, incluido el del Dr. Shi, realizaron un total de seis visitas

a este pozo de mina^{26,28,31}. El grupo Shi buscó particularmente la presencia de coronavirus de murciélago amplificando y luego secuenciando un segmento²⁹ RdRp de 440-pb, que es un procedimiento de rutina que sigue el grupo Shi en sus estudios de vigilancia. (Como se muestra en la sección 2.1 de nuestro primer informe 1, este segmento RdRp también se utiliza con frecuencia para análisis filogenéticos y es un objetivo atractivo para el descubrimiento de fármacos antivirales, que puede haber contribuido al diseño de incorporar un RdRp único en el genoma del SRAS-CoV-2) De los muchos coronavirus detectados, sólo RaBtCoV/4991 parecía pertenecer al grupo de coronavirus β de linaje B relacionados con el SARS²⁶.

El reporte de RaTG13 es sospechosa en tres aspectos.

Primero, la secuenciación completa del genoma de RaBtCoV/4991 no debería haberse retrasado hasta 2020. Dado el interés constante del grupo Shi en estudiar los coronavirus de murciélago similares al SARS y el hecho de que RaBtCoV/4991 es un coronavirus similar al SARS con una posible conexión con el muerte de los mineros, es muy poco probable que el grupo Shi se contente con secuenciar solo un segmento de 440-pb de RdRp y no persiga la secuenciación de la región que codifica el motivo de unión al receptor (RBM) del gen de la espiga. De hecho, el grupo Shi intenta habitualmente secuenciar el gen de pico una vez que la presencia de un coronavirus de murciélago similar al SARS se confirma mediante la secuenciación del segmento RdRp de 440-pb^{26,32}, aunque el éxito de tales esfuerzos a menudo se ve obstaculizado por la mala calidad de la muestra.

Como se citó anteriormente, en la publicación *Nature* 2020, Shi y sus colegas sugirieron enfáticamente que la secuenciación del genoma completo se realizó en 2020 después de que descubrieron el parecido entre RaTG13 y SARS-CoV-2 en el segmento⁴ de RdRp corto. Esto, si es cierto, sugiere que la calidad de la muestra no debería ser mala. Por tanto, no existe ningún obstáculo técnico para la secuenciación del genoma completo de RaBtCoV/4991. Claramente, la motivación perceptible del grupo Shi para estudiar este virus RaBtCoV/4991 y el hecho de que no se realizó una secuenciación del genoma durante un período de siete años (2013-2020) son difíciles de reconciliar y explicar.

Sin embargo, una revelación intrigante tuvo lugar en Junio de 2020. Específicamente, se encontraron nombres de archivos de las lecturas de secuenciación sin procesar para RaTG13 cargadas en la base de datos, lo que indica que estos experimentos de secuenciación se realizaron en 2017 y 2018³³. Probablemente respondiendo a esta revelación, en su entrevista por correo electrónico con Science²⁴, la Dra. Shi contradijo su propia descripción en la publicación de Nature⁴ y admitió que la secuenciación del genoma completo de RaTG13 se realizó en 2018.

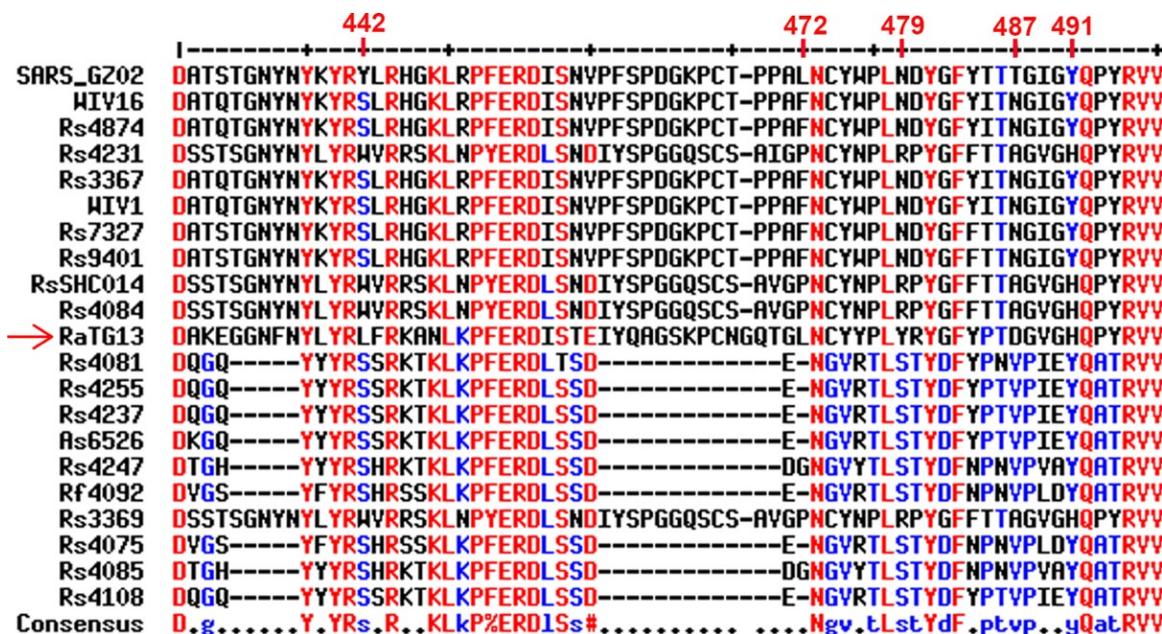


Figura 2. Alineación de secuencia que compara los RBM del SARS (arriba) y RaTG13 (flecha roja) con los RBM de los coronavirus de murciélago que la Dra. Zhengli Shi publicó en revistas de alto perfil entre 2013 y 2018^{25,32,34}. Los residuos de aminoácidos resaltados por Shi como críticos para unirse al receptor³² de ACE2 humano están marcados con texto rojo en la parte superior. La alineación se realizó utilizando el servidor web MultAlin (<http://multalin.toulouse.inra.fr/multalin/>).

En segundo lugar, RaTG13 tiene un RBM notable como lo sugiere su secuencia informada, y el grupo Shi no tiene motivos para retrasar su publicación hasta 2020. El segmento más crítico de un coronavirus similar al SARS es el RBM en la proteína Spike, ya que está completamente responsable de unirse al receptor ACE2 del huésped y, por lo tanto, determina el potencial del virus para infectar a los humanos. La RBM es también la región más variable porque se encuentra bajo una fuerte selección positiva cuando el virus pasa a un nuevo huésped. La alineación de la secuencia en este motivo crucial de RBM revela que el virus RaTG13 compite con los coronavirus de murciélago más respetados en términos de semejanza con el SARS (Figura 2). La RBM de RaTG13 no solo es completa en referencia a la del SARS, sino que también es sobresaliente en su preservación de cinco residuos percibidos por la Dra. Shi como clave en la unión de ACE2 humana (hACE2)³² (Figura 2, residuos etiquetados con textos rojos). En la posición 472, RaTG13 es el único coronavirus de murciélago que comparte un residuo de leucina (L) con el SARS, mientras que los otros cuatro residuos clave también se conservan en gran medida entre los dos virus. Es importante destacar que los patrones de conservación similares revelados en los coronavirus de murciélagos relacionados, Rs3367 y SHC014, llevaron a su publicación en Nature en 2013³². Además, los virus con secuencias de RBM menos "atractivas" (que tienen grandes lagunas y deficientes en la preservación de residuos clave, la mitad inferior de las secuencias en la Figura 2) también fueron publicados por la Dra. Shi en otras revistas de virología importantes entre 2013 y 2018^{25,34}. Por lo tanto, si la secuencia genómica de RaTG13 hubiera estado disponible desde 2018, es poco probable que este virus, que tiene una posible conexión con las muertes de los mineros en 2012 y tiene un RBM alarmante similar al del SARS, estaría almacenado durante dos años sin publicación. De acuerdo con este análisis, un estudio reciente demostró de hecho que el RBD de RaTG13 (producido a través de la síntesis de genes basada en su secuencia publicada) era capaz de unirse a hACE2³⁵.

En tercer lugar, el grupo Shi no ha informado de ningún trabajo de seguimiento sobre RaTG13. Al obtener la secuencia genómica de un coronavirus de murciélago similar al SARS, el grupo Shi investiga de forma rutinaria si el virus es capaz de infectar células humanas o no. Este patrón de actividades de investigación se ha mostrado repetidamente^{25,32,36-39}. Sin embargo, este patrón no se ve aquí a pesar de que RaTG13 tiene un RBM interesante y supuestamente es el emparejamiento más cercano evolutivamente al SARS-CoV-2.

Claramente, estos tres aspectos se desvían de las actividades normales de investigación y del pensamiento lógico, que son difíciles de conciliar o explicar. Deberían haber contribuido a la omisión intencional de información clave en los informes de RaTG13⁴.

Para las publicaciones de investigación biológica, no es ético que los autores cambien el nombre de un virus previamente publicado sin previo aviso o descripción. Tampoco es ético que los autores no citen su propia publicación en la que han caracterizado y notificado el mismo virus. Las violaciones, aquí por Shi y sus colegas, sobre el informe de RaTG13 son especialmente agravantes ya que el descubrimiento de RaTG13 fue fundamental para descubrir el origen del SARS-CoV-2. En el momento de la publicación, el SARS-CoV-2 ya había provocado muchas muertes en la ciudad de Wuhan y había mostrado un alarmante potencial de causar una pandemia. En su respuesta muy retrasada a *Science* publicada el 31 de Julio de 2020²⁴, la Dra. Shi finalmente comentó sobre el cambio de nombre y afirmó que cambiar el nombre a RaTG13 tenía la intención de reflejar mejor la hora y el lugar de la recolección de muestras (TG=Tongguan; 13=2013). Sin embargo, tal intención no parece justificar por qué el nombre anterior de RaBtCoV/4991 nunca se mencionó en el artículo⁴ de 2020 y por qué no citaron su propia publicación de 2016 donde se informó por primera vez sobre RaBtCoV/4991²⁶. La reciente aclaración de la Dra. Shi no alteró el hecho de que han violado las normas de información de la investigación biológica.

En resumen, una serie de sospechas se asociaron con la notificación de RaTG13, incluidas las violaciones de los principios de publicación científica, la inconsistencia en las descripciones de las fechas de secuenciación y la contradicción entre la secuenciación de su genoma en 2018 y la publicación en 2020 cuando este virus tenga un RBM sorprendente y una posible conexión con las muertes asociadas a la neumonía. A estas sospechas se suma el exquisito momento de su publicación, la naturaleza problemática de la secuencia informada y las lecturas de secuenciación sin procesar, y la afirmación de que no se deja ninguna muestra para verificación independiente. En conjunto, estos hechos justifican y legitiman la preocupación por la verdadera existencia del virus RaTG13 en la naturaleza y la veracidad de su secuencia genómica informada. También cuestionan la afirmación de que el virus RaBtCoV/4991 y RaTG13 son equivalentes.

1.3 Evidencia genética que demuestre la naturaleza fraudulenta de RaTG13

Esta evidencia se reveló después de un examen detenido de las secuencias de genes específicos, especialmente espiga, de virus relevantes. Específicamente, comparamos dos virus para las mutaciones sinónimos y no sinónimos en cada gen, y lo hicimos para dos pares de virus. El primer par son los coronavirus de murciélago ZC45 y ZXC21. El segundo par son SARS-CoV-2 y RaTG13. El fundamento para comparar estos dos pares entre sí es el siguiente. Primero, ZC45 y ZXC21, cada uno de los cuales comparte una identidad de secuencia genómica del 89% con el SARS-CoV-2, son los parientes más cercanos del SARS-CoV-2 y RaTG13. En segundo lugar, ZC45 y ZXC21 son 97% idénticos entre sí, mientras que SARS-CoV-2 y RaTG13 son 96% idénticos. No solo la identidad de secuencia en cada caso es comparable, sino que también la alta identidad de secuencia indica que, dentro de cada par, la diferencia de secuencia debe ser el resultado de mutaciones aleatorias durante la evolución, lo que garantiza que los análisis sinónimos y no sinónimos aquí sean apropiados y no complicado por eventos evolutivos abruptos (por ejemplo, recombinación). De hecho, la alineación de secuencias confirma tal escenario: en ambos casos, la curva es suave y la identidad de secuencia alta se mantiene en todo momento (Figura 3).

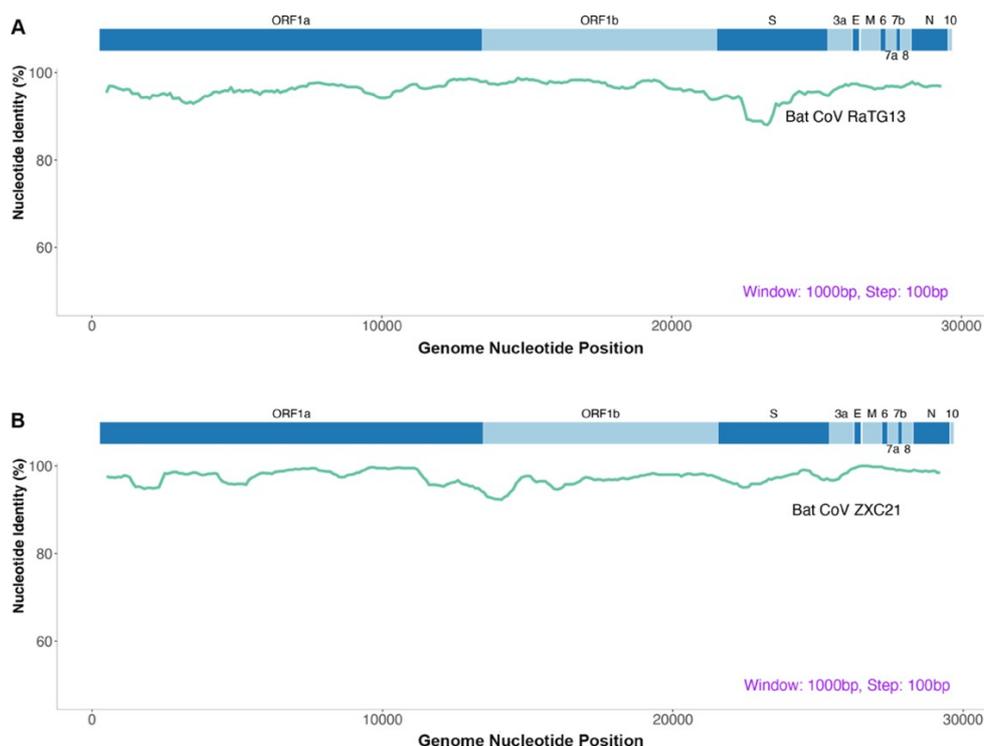


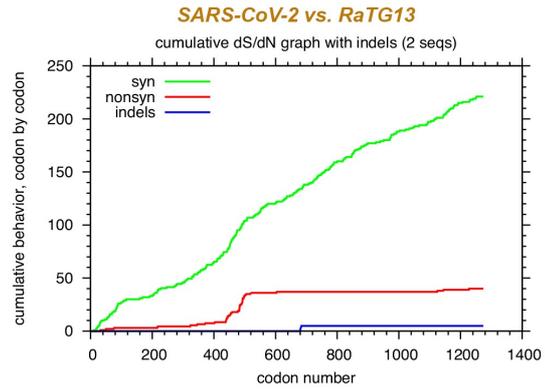
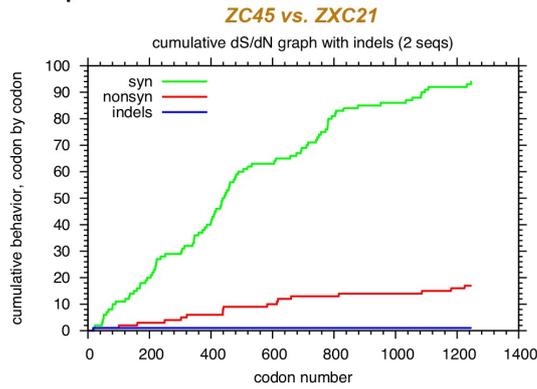
Figura 3. Los análisis de Simplot muestran que dos pares de coronavirus comparten identidades de secuencia alta. A. la secuencia genómica de RaTG13 se representa frente a la de SARS-CoV-2. B. La secuencia genómica de ZXC21 se representa frente a la de ZC45.

Los análisis detallados de sinónimos (syn, curva verde) y no sinónimos (no-syn, curva roja) se muestran en la Figura 4. Para cada gen, las acumulaciones de mutaciones syn y no-syn, respectivamente, se ilustran cuando se analizan los codones en orden secuencial. Para los genes de pico, entre ZC45 y ZXC21, la relación syn/no-syn es 5.5:1 (Figura 4A izquierda, 94 mutaciones syn y 17 mutaciones no-syn). En particular, las dos curvas avanzan de manera aproximadamente sincronizada. Estas características reflejan, hasta cierto punto, los rasgos evolutivos resultantes de mutaciones aleatorias durante la evolución en este subgrupo de β coronavirus del linaje B.

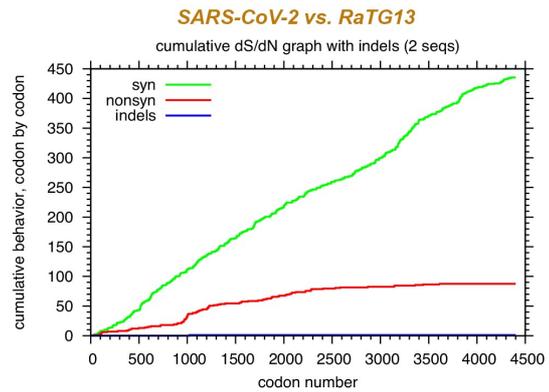
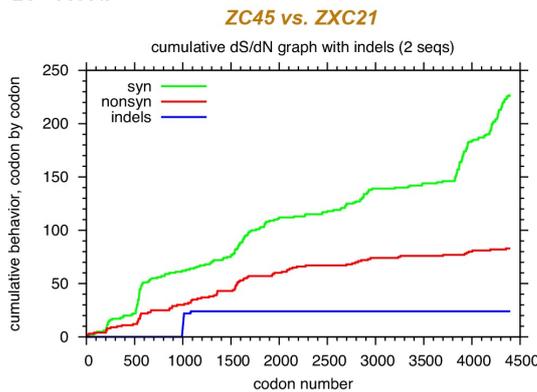
Sin embargo, el mismo análisis de los genes de pico de SARS-CoV-2 y RaTG13 reveló un escenario diferente (Figura 4B a la derecha). Aunque la relación general syn/no-syn es similar de 5.4:1 (221 mutaciones syn y 41 mutaciones no-syn), la sincronización entre las dos curvas es inexistente. En la segunda mitad de la secuencia, que tiene más de 700 codones (2100 nucleótidos) de ancho, la curva no-syn permanece plana cuando la curva syn asciende de manera continua y significativa.

El recuento de las mutaciones syn y no-syn de la región S2 (correspondientes a los residuos 684-1273 del pico de SARS-CoV-2) revela que, entre ZC45 y ZXC21, hay un total de 27 mutaciones syn y 5 mutaciones no syn, lo que arroja una relación de sincronización / no sincronización de 5.4:1. Por el contrario, para la misma región S2, entre SARS-CoV-2 y RaTG13, hay un total de 88 mutaciones syn y 2 mutaciones no-syn, lo que arroja una relación syn/no-syn de 44:1. Las proporciones syn/no-syn para S2, Spike completo y otras proteínas virales grandes (Orf1a, Orf1b y Nucleocapsid) se resumen en la Tabla 1. Si bien las proporciones son comparables entre los dos grupos para todas las demás proteínas, las proporciones para el La proteína S2 es significativamente diferente.

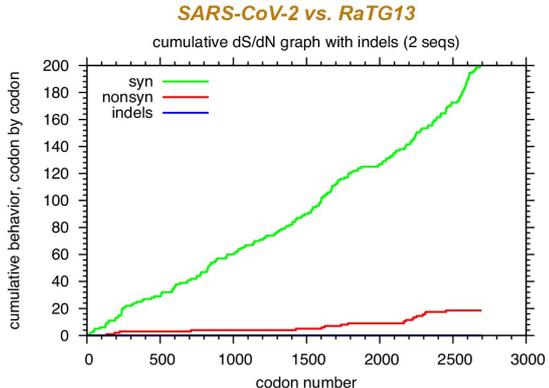
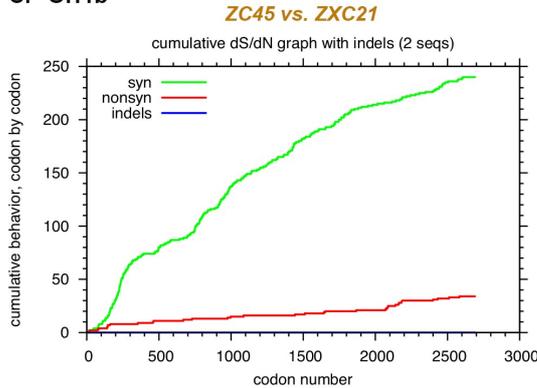
A. Spike



B. Orf1a



C. Orf1b



D. N

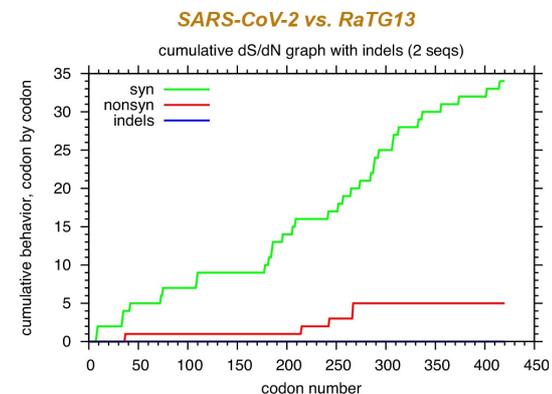
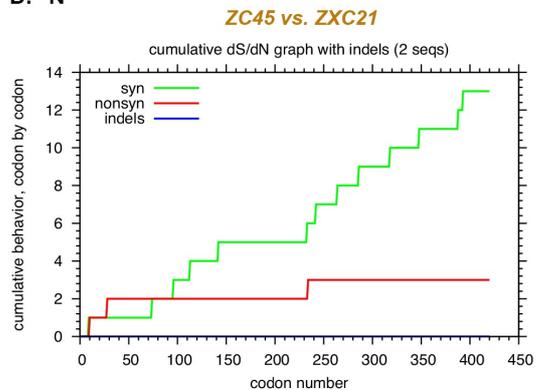


Figura 4. Distribución anormal de mutaciones sinónimas y no sinónimas en Spike revelada por la comparación entre RaTG13 y SARS-CoV-2. Se analizan mutaciones sinónimas y no sinónimas entre coronavirus estrechamente relacionados en proteínas virales grandes: A. Spike (S), B. Orf1a, C. Orf1b y D. Nucleocapsid (N). En cada panel, el gráfico de la izquierda es la comparación entre los dos coronavirus de murciélago ZC45 (MG772933) y ZXC21 (MG772934), mientras que el gráfico de la derecha es la comparación entre el SARS-CoV-2 (NC_045512) y RaTG13 (MN996532). En cada gráfico, se representa el

crecimiento acumulativo de mutaciones sinónimas (curva verde), mutaciones no sinónimas (curva roja) y deleciones en el marco (curva azul), respectivamente. La alineación de la secuencia inicial se realizó utilizando EMBOSS Needle, que fue seguida por la alineación de codones en www.hiv.lanl.gov. Se realizaron análisis de sinónimos no sinónimos utilizando SNAP también en www.hiv.lanl.gov⁴⁰.

Tabla 1. Proporciones de mutaciones syn / no syn observadas en diferentes proteínas virales

<i>Protein</i>	<i>ZC45 vs. ZXC21</i>	<i>SARS-CoV-2 vs. RaTG13</i>
S2	5.4:1	44.0:1
Spike	5.5:1	5.4:1
Orf1a	2.7:1	5.0:1
Orf1b	7.1:1	10.8:1
N	4.3:1	6.8:1

Los análisis detallados de sincronización / no sincronización para Orf1a, Orf1b y N se muestran en la Figura 4B-D. También es digno de mención que, similar a la de Spike, se observa la sincronización aproximada entre dos curvas para la proteína Orf1a en la comparación ZC45 y ZXC21 (Figura 4B izquierda) pero no en la comparación SARS-CoV-2 y RaTG13 (Figura 4B derecha).

La proteína S2 mantiene la formación de recortadores de la espiga y, tras sucesivas escisiones para exponer el péptido de fusión, media la fusión de la membrana y la entrada celular. Aunque la proteína S2 está más conservada evolutivamente que la S1, la presión de purificación extremadamente alta en S2 como sugiere la muy alta relación syn / no syn es anormal. De hecho, se sabe que Orf1b es la proteína más conservada en los coronavirus y, sin embargo, la relación syn/non-syn para ella es de solo 10.8:1 cuando se comparan SARS-CoV-2 y RaTG13, mucho más baja que la relación de 44:1 observado para S2 (Tabla 1). Además, dado que RaTG13 y SARS-CoV-2 infectan especies diferentes, no se debe esperar una selección de alta purificación en S2 cuando estos dos virus se comparan entre sí.

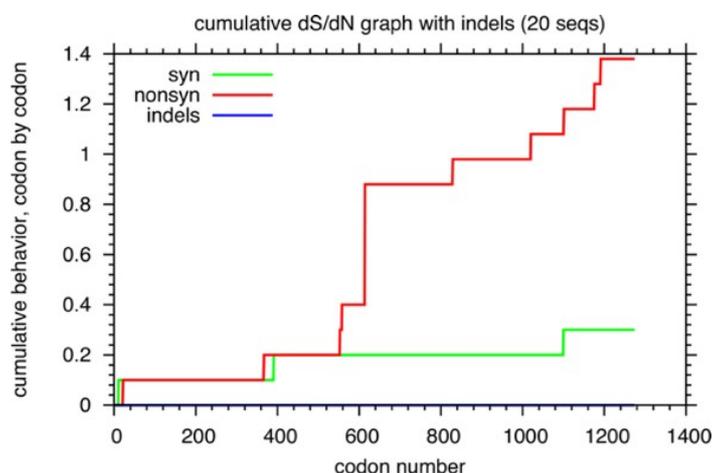


Figura 5. Se observa selección positiva, no selección purificadora, para Spike en veinte secuencias de SARS-CoV-2 seleccionadas al azar. Los números de acceso a GenBank se muestran en la Figura 6. Las fechas de recolección de estos virus van desde diciembre de 2019 hasta julio de 2020.

De acuerdo con la noción anterior, un análisis syn / non-syn realizado para la proteína Spike de veinte secuencias de SARS-CoV-2 seleccionadas al azar mostró que S2 estaba bajo selección positiva, no selección purificadora, durante los últimos ocho meses de humano a transmisión humana (Figura 5). Para los veinte aislados de SARS-CoV-2, se observan mutaciones de aminoácidos en cinco ubicaciones diferentes en S2 (Figura 6). Además, un estudio reciente que analizó 2.954 genomas de SARS-CoV-2 reveló que se han observado mutaciones en 25 ubicaciones diferentes de la proteína S241, lo que demuestra además que las mutaciones de aminoácidos se toleran en S2 y que no se debe observar una alta presión de purificación para S2. Evidentemente, la relación syn / no syn de 44:1 revelada entre el SARS-CoV-2 y RaTG13 en la región S2 es anormal (Tabla 1) y una violación de los principios de la evolución natural.

Una interpretación lógica de esta observación es que el **SARS-CoV-2 y RaTG13 no pueden relacionarse entre sí a través de la evolución natural y al menos uno debe ser artificial**. Si uno es producto de la evolución natural, el otro no debe serlo. También es posible que ninguno de ellos exista de forma natural.

Si RaTG13 es un virus real que realmente existe en la naturaleza, entonces el SARS-CoV-2 debe ser artificial.

Sin embargo, la realidad es que el SARS-CoV-2 está físicamente presente y apareció por primera vez antes de la notificación de RaTG134. Esto luego llevaría a la conclusión de que RaTG13 es artificial, un escenario consistente con la abrumadora sospecha de que este virus no existe en la naturaleza y su secuencia ha sido fabricada.

La posibilidad restante es, por supuesto, que tanto el SARS-CoV-2 como el RaTG13 sean artificiales: uno ha sido creado físicamente y el otro existe solo en forma de secuencia fabricada.

Es muy probable que la secuencia del genoma de RaTG13 se haya fabricado modificando ligeramente la secuencia de SARS-CoV-2 para lograr una identidad de secuencia global del 96,2%. Durante este proceso, se debe haber realizado mucha edición para la región de RBM del S1/Spike porque la RBM codificada determina la interacción con ACE2 y, por lo tanto, otros la examinarían en profundidad. Un RBM demasiado similar al de SARS-CoV-2 sería problemático porque: 1) RaTG13 podría concebirse como un producto de la investigación de ganancia de función; 2) no dejaría espacio para un huésped intermedio y, sin embargo, se cree que tal huésped existe ya que el pico/RBM necesita adaptarse primero en un entorno donde el receptor ACE2 es homólogo a hACE2. Además, la modificación de la secuencia de la RBM también es beneficiosa, ya que RaTG13 parecería ser capaz de infectar a los seres humanos tan eficientemente como lo hace el SARS-CoV-2, lo que aumenta la preocupación de una fuga de laboratorio. Para eliminar tales preocupaciones, se introdujeron muchas mutaciones no-syn en la región RBM.

Es importante destacar que el análisis syn/non-syn se utiliza con frecuencia, a menudo a nivel de ORF / proteína, para caracterizar la historia evolutiva de un virus⁴²⁻⁴⁴. Al editar el RBM, los expertos que realicen esta operación deben ser conscientes de la necesidad de mantener una relación syn/non-syn razonable para toda la proteína pico. Sin embargo, para lograrlo, los expertos deben haber limitado estrictamente el número de mutaciones no syn en la mitad S2 de pico, lo que terminó aplanando la curva (Figura 4A derecha).

1.4 El dominio de unión al receptor (RBD) de RaTG13 no se une a ACE2 de los murciélagos en herradura (Rhinolophidae)

De acuerdo con la conclusión anterior de que RaTG13 no existe en la naturaleza y su secuencia fue fabricada, un estudio reciente mostró que el RBD (dominio de unión al

receptor) de RaTG13 no podía unirse a los receptores ACE2 de dos tipos diferentes de murciélagos en herradura, *Rhinolophus macrotis* y *Rhinolophus pusillus*⁴⁵. Aunque el receptor ACE2 de *Rhinolophus affinis* (el supuesto anfitrión de RaTG13) no se probó, es poco probable que ACE2 de *R. affinis* diferiría significativamente de los de sus parientes cercanos y sería capaz de unirse al RaTG13 RBD.

Por lo tanto, este resultado implica que RaTG13 no podría infectar a los murciélagos de herradura, lo que contradice la afirmación hecha por Shi y sus colegas de que el virus se detectó y descubrió en murciélagos de herradura. Esto también es consistente con la conclusión anterior de que la secuencia genómica de RaTG13 se fabrica y presumiblemente se edita por computadora, lo que implica que el RBM/RBD sugerido por la secuencia del gen correspondiente puede no ser funcional para unirse al receptor ACE2 del huésped reivindicado.

1.5 Conclusión y postulación del proceso de fabricación

En conclusión, la evidencia presentada tanto aquí como de la literatura reciente demuestra colectivamente que RaTG13 no existe en la naturaleza y que su secuencia ha sido fabricada.

Si el virus RaBtCov/4991 es equivalente a RaTG13, RaBtCoV/4991 también debe ser fraudulento.

Aparentemente, en el proceso real de fabricación de la secuencia, *la secuencia publicada del segmento RdRp corto de RaBtCoV/4991 fue completamente heredada para el RaTG13*. De esta manera, podrían afirmar que RaTG13 era RaBtCoV/4991, que, según el registro, se descubrió en 2013²⁶. Si se hubiera descrito que RaTG13 se descubrió justo en el momento del brote de COVID-19, se generarían mayores sospechas, ya que seguimiento el origen evolutivo de un virus zoonótico es difícil y suele tardar años o décadas. Como se describe en la sección 2.1 de nuestro informe anterior¹, la fabricación de RaTG13 debería haberse planificado y ejecutado en coordinación con la creación del laboratorio de SARS-CoV-2.

Este enfoque también es seguro porque, a excepción del segmento *RdRp* de 440-pb, nunca se ha publicado ninguna otra información de secuencia para el resto del genoma RaBtCoV/4991.

Vale la pena señalar que, debido a las razones detalladas en la sección 1.2, todavía prefirieron oscurecer la historia de RaTG13. Sin embargo, también deben haber anticipado que sus violaciones de las normas de publicación invitarían a consultas o solicitudes de aclaraciones, cuyo número, sin embargo, debería ser limitado y manejable. RaBtCoV/4991 funcionaría entonces como una capa adicional de seguridad para ellos al enfrentar tales consultas y/o solicitudes.

Sobre la base de la secuencia *RdRp* de 440-pb heredada de RaBtCoV/4991, el resto del genoma de RaTG13 probablemente se fabricó editando ligeramente la secuencia de SARS-CoV-2. Una vez finalizada la secuencia genómica, los fragmentos de ADN podrían sintetizarse individualmente de acuerdo con la secuencia fabricada y editada y luego usarse como plantillas para PCR. Luego, el ADN amplificado se mezclaría con cierta materia prima para darle a la muestra un aspecto natural (imitando lo que está presente en una RT-PCR real, que se realiza utilizando ARN extraído de hisopos fecales como plantillas). Posteriormente, esta muestra se enviaría para secuenciar. Las lecturas de secuenciación sin procesar resultantes podrían luego cargarse junto con la secuencia genómica inventada en *GenBank* para crear una entrada para el genoma RaTG13.

1.6 La hipótesis de Mojiang Miner Passage (MMP) es fatalmente defectuosa

Recientemente, ha surgido una teoría que propuso que el SARS-CoV-2 se derivó del paso viral en los pulmones de los mineros infectados de Mojiang en 2012⁴⁶. Específicamente, los autores creen que el virus RaBtCoV/4991 era de hecho RaTG13 y era el virus que causaba neumonía en los mineros en 2012. Mientras que dentro de los pulmones de los mineros, el virus RaTG13 había evolucionado ampliamente, imitando un proceso de paso viral, y finalmente se convirtió en SARS-CoV-2. En este proceso, el RBD del virus experimentó una fuerte selección positiva, a través de la cual se volvió óptimo en la unión de hACE2. Además, el sitio de escisión de furina en la región de unión S1/2 de Spike se había adquirido mediante recombinación entre el gen de la espiga viral y el gen que codifica la proteína ENaC humana, que tiene una secuencia de escisión de furina muy parecida a la del SARS-CoV-2. El producto final de este pasaje fue el SARS-CoV-2, que los investigadores aislaron de las muestras de los mineros y lo llevaron al WIV. Los autores han denominado esta hipótesis como hipótesis del Pasaje del Minero de Mojiang (MMP)⁴⁶.

Sin embargo, esta hipótesis de MMP tiene fallas fatales.

En primer lugar, no se pudo definir ni confirmar el patógeno viral que causó la enfermedad en los mineros. Según el expediente, bien documentado en una Tesis de Maestría redactada por el médico a cargo, se analizaron muestras de dos pacientes (frotis de garganta y sangre) en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de la Región Militar de Chengdu entre el 15 de Mayo y el mes de Mayo. El 20 de Febrero de 2012 y, sin embargo, no se detectó ninguno de los virus sospechosos, incluido el SARS30. Además, el estándar de oro en el diagnóstico clínico de neumonía causada por coronavirus es la biopsia y/o la autopsia seguida de la confirmación por RT-PCR o el aislamiento del virus. Sin embargo, se intentaron tres pruebas de biopsia pero fallaron³⁰. Se solicitaron pruebas de autopsia y, sin embargo, todas las familias de los mineros fallecidos las rechazaron³⁰. Ante tal fracaso, tanto la Tesis de Maestría como posteriormente la Tesis Doctoral, que también abordó este tema aunque de manera indirecta, describieron la causa de la neumonía como un caso no resuelto^{30,31}.

En segundo lugar, las pruebas de anticuerpos realizadas a los mineros no apoyan el SARS o la infección por coronavirus similar al SARS. Según la tesis de maestría, se analizaron muestras de dos mineros para detectar anticuerpos contra el SARS³⁰. La fecha de inicio de los síntomas para un minero (caso 3, falleció) fue alrededor del 13 de abril de 2012. El otro minero (caso 4, tuvo síntomas severos y aún se recuperó) presentó síntomas alrededor del 16 de Abril de 2012. Pruebas de anticuerpos, que se recomendaron más tarde por el Dr. Nanshan Zhong, se realizaron en el WIV el 19 de Junio de 2012. Sin embargo, las dos muestras analizadas solo dieron positivo para IgM³⁰. No se reportaron IgG positivos o anticuerpos totales³⁰. Tampoco se informó el título de anticuerpos. Es importante destacar que si la neumonía grave fue causada por infecciones por coronavirus, para el momento de las pruebas de anticuerpos el 19 de Junio de 2012, se deben detectar tanto IgM como IgG/anticuerpo total. De hecho, IgG/anticuerpo total debería ser mucho más abundante y más fácil de detectar⁴⁷. Por otro lado, las pruebas de IgM con frecuencia dan como resultado falsos positivos⁴⁸. Por lo tanto, el hecho de que solo IgM, y no IgG/anticuerpo total, dieron positivo sugiere que los resultados descritos fueron probablemente falsos positivos y que las infecciones no deberían haber sido causadas por el SARS o un coronavirus similar al SARS.

Es de destacar que la disertación de doctorado posterior³¹ mostró graves discrepancias con la tesis de maestría en las descripciones de las mismas pruebas clínicas:

1. La tesis doctoral describió que se enviaron muestras de cuatro mineros (frotis de garganta y sangre) al Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de la

Región Militar de Chengdu para realizar pruebas de ácido nucleico. Sin embargo, la Tesis de Maestría indicó que solo se tomaron muestras de dos mineros³⁰.

2. La disertación de doctorado describió muestras de cuatro mineros que se analizaron para detectar anticuerpos anti-SARS en el WIV y todos fueron IgG positivos. Sin embargo, la Tesis de Maestría indicó que en el WIV solo se analizaron muestras de dos mineros y que ambos solo dieron positivo en IgM³⁰.

Es importante destacar que la Tesis de Maestría fue escrita en 2013 en Yunnan por el médico que estaba a cargo de los seis mineros hospitalizados³⁰. La tesis de doctorado, sin embargo, se escribió en 2016 en Beijing basándose únicamente en la historia clínica. El autor de la Tesis no tuvo participación directa en el tratamiento de los mineros, ni en ninguna de las pruebas descritas³¹. Por lo tanto, es muy probable que el autor de la tesis doctoral no verificara los datos clínicos que presentó, lo que hace de esta tesis doctoral una fuente de información poco fiable sobre el caso de los mineros de Mojiang.

En tercer lugar, si el SARS-CoV-2 ya estuviera presente en el cuerpo del minero en 2012, ciertamente habría causado una epidemia o incluso una pandemia en ese momento. Dada la extremadamente alta transmisibilidad del SARS-CoV-2, sería imposible que los médicos, enfermeras, familiares de los mineros, etc. hubieran evitado contraer el virus sin la protección del equipo de protección personal adecuado. Si efectivamente ocurrió una epidemia en 2012, no podría haber pasado desapercibida dada la alta transmisibilidad y letalidad (tres de los seis pacientes con neumonía murieron a pesar de la intensa atención médica que se les brindó).

Cuarto, como se muestra en las secciones 1.1-1.5, la secuencia de RaTG13 está claramente fabricada y el virus no existe en la naturaleza. El virus RaBtCoV/4991, que se detectó en 2013, no es el virus RaTG13 que se define por su secuencia genómica informada. Nunca se ha informado de una secuencia genómica completa de RaBtCoV/4991, probablemente debido a la mala calidad de la muestra, lo que ocurre a menudo porque el genoma del ARN se descompone fácilmente. Es muy probable que no se comparta una alta homología entre el virus RaBtCoV/4991 real y el SARS-CoV-2. Este juicio se basa en el hecho de que ningún virus informado antes de 2020 comparte más del 90% de identidad de secuencia con el SARS-CoV-2 a pesar de los extensos estudios de vigilancia de coronavirus durante las últimas dos décadas. Por lo tanto, incluso si RaBtCoV/4991 fue el patógeno responsable de la neumonía de los mineros, la teoría de que ha evolucionado en el pulmón de una sola persona al SARS-CoV-2 está mucho más allá de ser razonable.

En quinto lugar, es imposible que la proteína Spike del virus obtenga un sitio de división de furina único en la unión S1/S2 mediante la recombinación con el gen que codifica la proteína ENaC de la célula huésped (ENaC lleva un sitio de división de furina muy parecido al visto en SARS-CoV-2). Esto se debe a que la recombinación requiere un nivel significativo de similitud de secuencia entre los dos genes participantes y, sin embargo, no existe tal similitud entre el coronavirus Spike y la ENaC humana. La base molecular para la recombinación es inexistente. *(Aunque la recombinación entre ENaC y coronavirus Spike es imposible, es sospechoso que una proteína viral y una proteína huésped compartan la misma secuencia para sus sitios de escisión de furina. Sin embargo, es posible que la secuencia del sitio de escisión de furina en ENaC⁴⁹, que se conoce desde 199750, podría haberse utilizado en el diseño del sitio de escisión de furina en el pico de SARS-CoV-2. Tal diseño puede considerarse sofisticado ya que ENaC coexpresa con ACE2 en muchos tipos diferentes de células⁴⁹.)*

En sexto lugar, si el SARS-CoV-2 ha evolucionado a partir de RaBtCoV/4991 en los pulmones del minero, se vería, desde todos los aspectos, como un virus natural. En ese

caso, no habría necesidad de realizar la fabricación de secuencias para RaTG13 y para los otros coronavirus nuevos (partes 2 y 3) para falsificar un origen natural para el SARS-CoV-2.

Finalmente, como se reveló en nuestro informe anterior¹, existe evidencia en el genoma del SARS-CoV-2, lo que indica que la manipulación genética es parte de la historia del SARS-CoV-2.

2. Evidencia que demuestre que los coronavirus del pangolín publicados recientemente son fraudulentos y no existen en la naturaleza.

Si bien se informó que RaTG13 comparte una identidad de secuencia alta con el SARS-CoV-2 y, por lo tanto, insinuó un origen natural del SARS-CoV-2, quedaron sin respuesta preguntas importantes:

- No se ha encontrado ningún huésped intermedio, aunque se creía que existía uno y funcionaba como reservorio del virus antes de que se propagara a los humanos.
- A pesar del parecido genómico general de los dos virus, el RBD (particularmente el RBM dentro de él) de RaTG13 difiere significativamente del de SARS-CoV-2. El origen evolutivo del SARS-CoV-2 RBD, que es óptimo en la unión de hACE2, no quedó claro.
- Un sitio crítico de escisión de furina, que está presente en la unión S1/S2 del pico de SARS-CoV-2 y responsable de la mayor infectividad y patogenicidad viral⁵¹⁻⁵⁷, está ausente en RaTG13 (así como en todos los β coronavirus del linaje B conocidos⁵⁸). El origen evolutivo de este sitio de división de furina también siguió siendo un misterio.

No mucho después de que surgieran estas preguntas, varios laboratorios publicaron nuevos coronavirus supuestamente encontrados en pangolines malayos que fueron sacados de contrabando desde Malasia y confiscados por la costumbre china⁵⁻⁸. Aunque estos nuevos coronavirus comparten identidades de secuencia generales relativamente más bajas (~90%) con el SARS-CoV-2 en comparación con RaTG13 (96,2% idéntico al SARS-CoV-2), el RBD de los coronavirus de pangolín se parece mucho al SARS-CoV-2 RBD (97,4% idéntico). En la región RBM más crítica, todos los aminoácidos excepto uno son idénticos entre los coronavirus de pangolín y el SARS-CoV-2⁵⁻⁸. Estas observaciones llevaron a los autores a concluir 1) que los pangolines son probablemente el hospedador intermediario para la transferencia zoonótica de SARS-CoV-2^{5,7} y 2) que un coronavirus ancestro similar a RaTG13 podría haber adquirido el RBD de un coronavirus pangolín mediante recombinación a eventualmente se convertirá en SARS-CoV-2⁵⁻⁸.

Aquí, en la parte 2 del informe, describimos la evidencia de la literatura y proporcionamos análisis genéticos para demostrar que estos nuevos coronavirus de pangolín son el resultado de la fabricación.

2.1 Se utilizó un solo lote de muestras de pangolín en todos los estudios y los datos de secuenciación depositados mostraron una gran contaminación y signos de fabricación.

En Octubre de 2019, un equipo formado por tres investigadores de dos instituciones (Instituto de Recursos Biológicos Aplicados de Guangdong y Zoológico de Guangzhou) informó, por primera vez, la detección de infecciones por coronavirus en pangolines que supuestamente fueron contrabandeados desde Malasia y confiscados en la provincia de Guangdong. en Marzo de 2019⁵⁹. Se secuenciaron 21 muestras de pangolín y cinco resultaron positivas para infecciones por coronavirus (Tabla 2: pulmón 2, 7, 8, 9 y 11), aunque también se informó infección por virus Sendai. Sin embargo, ni las secuencias de los coronavirus ni los datos de secuenciación sin procesar se pusieron a disposición del

público durante un período de tres meses. Los datos brutos (NCBI BioProject PRJNA573298) finalmente se publicaron el 22 de Enero de 2020 después de que comenzara el brote de COVID-19, mientras que la fecha de envío del artículo fue el 30 de Septiembre de 2019 y la fecha de publicación fue el 24 de octubre de 2019⁵⁹.

Entre Marzo y Mayo de 2020, se publicaron cuatro estudios aparentemente independientes, todos los cuales informaron sobre nuevos coronavirus de pangolín y sus secuencias genómicas ensambladas⁵⁻⁸. Sin embargo, después de una mirada más cercana, encontramos que los cuatro estudios derivaron secuencias virales del mismo conjunto de muestras de pangolín reportadas por primera vez en la publicación de octubre de 2019⁵⁹, lo cual ha sido confirmado por un artículo reciente¹³.

En un estudio⁶, Liu et al. (los mismos autores de la publicación de Octubre de 2019⁵⁹) reensamblaron el genoma de un coronavirus de pangolín reuniendo dos muestras del estudio original de 2019 y una muestra obtenida de otro pangolín malayo rescatado en Julio de 2019. Sin embargo, aunque los autores declararon que cuanto más Los datos de secuenciación en bruto recientes se habían depositado en la base de datos del NCBI⁶, no pudimos encontrar estos datos utilizando el número de acceso (2312773) proporcionado. Otros han informado de la misma dificultad¹³. Por lo tanto, no se puede verificar si el conjunto de datos de Julio de 2019 realmente existe y ha contribuido al ensamblaje del genoma informado.

En otros dos estudios, Lam et al.⁵ y Zhang et al.⁸ reensamblaron cada uno el genoma de un coronavirus de pangolín utilizando solo el conjunto de datos publicado del estudio de Octubre de 2019⁵⁹. Lam y col. también informó la detección de coronavirus de pangolines malayos de contrabando que fueron confiscados en la provincia de Guangxi⁵, aunque estos virus mostraron identidades de secuencia más bajas para el SARS-CoV-2 tanto a nivel del genoma completo (~86%) como en la región crítica de RBD. Cabe señalar que este estudio se realizó como una colaboración entre el grupo del Dr. Yi Guan de la Universidad de Hong Kong y el grupo del Dr. Wuchun Cao de la Academia de Ciencias Médicas Militares (AMMS), Beijing, China⁵. De alguna manera, todos los autores afiliados al AMMS fueron excluidos de la lista de autores cuando el artículo fue enviado por primera vez⁶⁰, aunque sus nombres finalmente aparecieron en la versión final de la publicación⁵.

En el cuarto estudio, Xiao et al. afirmó haber examinado muestras de tejido de pangolines enfermos y obtenido datos de secuenciación sin procesar para el ensamblaje posterior⁷. Sin embargo, no describieron cómo se adquirieron las muestras. En su Tabla 3 de datos extendidos, enumeraron los datos de secuenciación del metagenoma utilizados en el estudio⁷, que, sorprendentemente, no coinciden con los datos reales que cargaron en la base de datos (Tabla 2). Las muestras M1, M5, M6, M10 y Z1 se pueden encontrar en los datos que depositaron, pero no M2, M3, M4 y M8. Además, Xiao et al. aparentemente eran inconsistentes con los informes de estas lecturas de secuenciación sin procesar. Para las muestras M1, M6, pangolin³ y pangolin⁵, contaron los números de extremos emparejados, que reflejan el número real de fragmentos de ADN secuenciados en la biblioteca. Para el resto de las muestras, los autores contaron números de lecturas en su lugar (en la secuenciación de Illumina, hay dos lecturas por fragmento). Para las muestras M2, M3, M4 y M8 en este último grupo⁷, cuando los números de lecturas se convirtieron en números de extremos emparejados (divididos por 2), cada uno de ellos coincide perfectamente con lung07, lung02, lung08 y lung11, respectivamente, de octubre Estudio de 2019⁵⁹ (Tabla 2). Claramente, Xiao et al. utilizaron los datos publicados en un estudio anterior pero no revelaron esta información necesaria en su publicación⁷. De hecho, presentaron intencionalmente el "número de lecturas" en un formato diferente para presumiblemente hacer que los lectores pasen por alto el hecho de que se utilizó el mismo conjunto de datos de secuenciación.

Es de destacar que el estudio de Xiao et al. también se realizó en colaboración con la AMMS. Antes de la publicación del manuscrito, este trabajo fue publicado por primera vez en una rueda de prensa^{61,62}. Como se reveló en esta conferencia, cuatro investigadores principales contribuyeron al trabajo y uno de ellos fue el Dr. Ruifu Yang de AMMS. Sin embargo, como sucedió con el Dr. Cao y sus colegas de AMMS en Lam et al. estudio⁵, el nombre del Dr. Yang fue excluido en el manuscrito presentado por Xiao et al.⁶³. Sin embargo, a diferencia del otro caso, el nombre del investigador de AMMS no volvió a aparecer en la publicación final⁷. También es digno de mención que los dos investigadores principales de AMMS aquí, el Dr. Yang y el Dr. Cao, son colaboradores a largo plazo y la mayor parte de su trabajo de colaboración se refería a análisis genéticos del SARS-CoV⁶⁴⁻⁶⁷.

Entre los cuatro estudios, solo dos ensamblaron genomas completos mediante el llenado de espacios mediante PCR^{6,7}. Sin embargo, ninguno de los grupos puso a disposición sus secuencias de llenado de huecos¹³, lo que imposibilitó la verificación independiente. En particular, la publicación retrasada de la secuenciación sin procesar se lee mucho después de que la publicación de secuencias genómicas también se haya producido en el informe de RaTG13.

A los problemas anteriores se sumaba la mala calidad de los datos de secuenciación sin procesar, que se han descrito recientemente^{13,14,20}. También analizamos la composición de las lecturas de secuenciación de las bibliotecas depositadas. Al realizar un análisis de taxonomía en la base de datos NCBI SRA, también encontramos que las muestras de Liu et al.⁶ que son positivas para las lecturas de coronavirus son todas positivas para las lecturas que se asignan al genoma humano (Tabla 2). En gran contraste, el resto de las muestras, que son negativas para lecturas virales, tampoco tienen lecturas humanas detectadas. La misma correlación se encuentra en los datos presentados por Xiao et al.⁷. Aunque las muestras M5 (pangolín 6) y M6 (pangolín 2) son negativas para lecturas humanas, estas dos muestras tienen muy pocas lecturas virales, lo que difícilmente contribuiría al ensamblaje del genoma viral. Claramente, la contaminación humana no debe deberse a la manipulación de muestras, ya que ninguna de las muestras negativas para coronavirus, que deben haberse manipulado de manera similar, contiene dicha contaminación. La coexistencia constante de lecturas virales y lecturas humanas es muy sospechosa.

Tabla 2. Análisis de los datos de secuenciación sin procesar depositados por Liu et al.⁶ y Xiao et al.⁷

Coronavirus positive?	Name	Accession #	Note	Total PE: paired-end reads R: individual reads	Reads	Coronavirus Reads	Pangolin Reads Percentage	Human Reads Percentage	Human sample weight: human/(human+pangolin)
<i>Liu et al. 2019</i>	Lung01	SRR10168393		22,900,426(PE)			49%	0%	0%
	YES	Lung02	SRR10168392	M3 in Xiao et al. 2020	39,738,679(PE)	14	44%	4%	8%
		Lung03	SRR10168381		12,967,281(PE)			49%	0%
		Lung04	SRR10168385		19,038,817(PE)			62%	0%
	YES	Lung07	SRR10168378	M2 in Xiao et al. 2020	19,045,923(PE)	302	54%	3%	5%
	YES	Lung08	SRR10168377	M4 in Xiao et al. 2020	16,414,925(PE)	1100	45%	2%	4%
	YES	Lung09	SRR10168376		18,067,615(PE)	36	10%	23%	70%
	YES	Lung11	SRR10168375	M8 in Xiao et al. 2020	22,220,187(PE)	12	71%	1%	1%
		Lung12	SRR10168374		9,275,501(PE)			68%	0%
		Lung13	SRR10168373		16,491,648(PE)			81%	0%
		Lung19	SRR10168391		19,986,780(PE)			36%	0%
		Lymph01	SRR10168390		18,903,834(PE)			49%	0%
		LymphA01	SRR10168389		20,045,443(PE)			60%	0%
		Spleen01	SRR10168388		11,527,782(PE)			86%	0%
		Spleen02	SRR10168387		15,350,468(PE)			61%	0%
		Spleen03	SRR10168386		19,055,973(PE)			43%	0%
		Spleen04	SRR10168385		19,038,817(PE)			54%	0%
		Spleen08	SRR10168384		15,975,904(PE)			78%	0%
		Spleen11	SRR10168383		15,273,939(PE)			61%	0%
	Spleen12	SRR10168382		12,590,769(PE)			84%	0%	
	Spleen19	SRR10168380		16,068,654(PE)			91%	0%	
YES	M1 (Pangolin 9)	SRR11119759		107,267,359(PE)	496	48%	17%	26%	
<i>Xiao et al. 2020</i>	M2		Lung07 in Liu et al. 2019	38,091,846(R)					
	M3		Lung02 in Liu et al. 2019	79,477,358(R)					
	M4		Lung08 in Liu et al. 2019	32,829,850(R)					
	YES	M5 (Pangolin 6)	SRR11119762		547,302,862(R)	56	83%	0%	0%
	YES	M6 (Pangolin 2)	SRR11119766		232,433,120(PE)	10	97%	0%	0%
		M8		Lung11 in Liu et al. 2019	44,440,374(R)				
		M10(Pangolin1)	SRR11119767		227,801,882(R)			75%	0%
		Z1 (Pangolin 4)	SRR11119764		444,573,526(R)			52%	0%
		pangolin 3	SRR11119765	Uploaded but not analyzed	212,161,250(PE)			97%	0%
		pangolin 5	SRR11119763	Uploaded but not analyzed	196,761,202(PE)			89%	0%

Estas observaciones levantan banderas rojas no solo sobre la credibilidad de las secuencias ensambladas, sino también sobre la autenticidad de estos nuevos coronavirus de pangolín. También es digno de mención que las fechas de envío de manuscritos para los cuatro estudios fueron entre el 7 de Febrero y el 18 de Febrero⁵⁻⁸, lo que sugiere que sus publicaciones podrían haber sido coordinadas.

2.2 No se detectó coronavirus en un extenso estudio de vigilancia de pangolines malayos.

Si bien se describió que estos coronavirus de pangolín similares al SARS-CoV-2 se detectaban en pangolines malayos de contrabando⁵⁹, un estudio reciente refutó enérgicamente la presencia de tales coronavirus de pangolín en la naturaleza. Un equipo dirigido por el Dr. Daszak examinó 334 muestras de pangolines, que se recolectaron en Malasia y Sabah entre agosto de 2009 y marzo de 2019⁶⁸. Sorprendentemente, no hay coronavirus ni ninguna de las otras familias de virus (filoviridae, flaviviridae, orthomyxoviridae y paramyxoviridae), se detectaron en cualquiera de estas muestras. Esto está en marcado contraste con la publicación de octubre de 2019 donde, según informes, se detectaron tanto la infección por coronavirus como la infección por el virus Sendai en los pangolines malayos de contrabando⁵⁹, lo que finalmente condujo al descubrimiento y la publicación de los nuevos coronavirus de pangolín⁵⁻⁸. El hallazgo de Lee et al.⁶⁸ se suma significativamente a las sospechas existentes y corrobora la posibilidad de que estos coronavirus de pangolín no existan en la naturaleza y sus secuencias podrían haber sido fabricadas.

2.3 El RBD de los coronavirus de pangolín notificados se une mal al pangolín ACE2.

Si los coronavirus de pangolín realmente existen y recientemente se han extendido para infectar a los humanos, su proteína Spike, especialmente el RBD dentro de Spike, debería unirse al pangolín ACE2 (pACE2) de manera más eficiente que al hACE2. Sin embargo, hallazgos recientes han contradicho esta teoría. En un estudio *in silico*, Piplani et al. calcularon, siguiendo un modelo estructural de homología, las energías de unión implicadas en la asociación entre el pico de SARS-CoV-2 y ACE2 de humanos o de varios animales⁶⁹. Curiosamente, se demostró que la interacción más favorable que hace SARS-CoV-2 Spike es con hACE2, pero no con ACE2 de pangolín o cualquier otro huésped intermedio sospechoso. Además, otro estudio reveló, utilizando un sólido ensayo de unión *in vitro*, que el RBD de SARS-CoV-2 se une mucho más fuerte (más de 9 veces) a hACE2 que a pACE245. Aunque el RBD de los coronavirus de pangolín no es 100% idéntico al del SARS-CoV-2, los RBM de los dos virus, que es el segmento más esencial responsable de las interacciones ACE2, difieren solo en un aminoácido⁵⁻⁸. Por lo tanto, la escasa eficacia de unión observada entre el RBD de SARS-CoV-2 y pACE245 infiere que el RBD de los coronavirus de pangolín informados debe unirse a pACE2 de manera bastante ineficaz. De hecho, un estudio muy reciente confirmó el caso: el RBD del coronavirus del pangolín se une a pACE2 diez veces más débil que a hACE2⁷⁰. Estas observaciones refutan una vez más la afirmación de que los pangolines son el probable huésped intermediario del SARS-CoV-2. Más importante aún, los dos últimos estudios sugieren fuertemente que estos virus podrían no ser capaces de establecer infecciones en pangolines, lo que aumenta significativamente la sospecha de que las secuencias publicadas de los coronavirus de pangolín pueden haber sido fabricadas y estos virus no existen en la naturaleza.

2.4 Evidencia genética que demuestra la naturaleza fraudulenta de los coronavirus del pangolín

Evolutivamente, dentro del genoma del coronavirus, el RBD de Spike está bajo la selección positiva más fuerte, ya que necesita adaptarse para unirse a un nuevo receptor cada vez que el virus cruza la barrera de la especie y entra en un nuevo huésped. En los β coronavirus del linaje B, el segmento más esencial para el reconocimiento del receptor es el RBM, que determina completamente la unión con ACE2. Sorprendentemente, cuando se compara la secuencia RBM del virus del pangolín MP789⁶ con la del SARS-CoV-2, no se observa una selección positiva (Figura 7A). En cambio, el análisis reveló una selección purificadora muy fuerte con 24 mutaciones syn y solo una mutación no-syn. En contraste, cuando dos coronavirus de murciélago relacionados, BM48-31⁷¹ y BtKY72⁷², se comparan de manera similar, se observa una fuerte selección positiva como se esperaba (Figura 7B). Aquí, aunque hay 25 mutaciones syn, que es comparable a la de MP789 y SARS-CoV-2, el número de mutaciones no-syn es 30 (Figura 7B). Evidentemente, la diferencia de especies entre pangolines y humanos es mayor que entre los huéspedes de BM48-31 y BtKY72, que son dos especies diferentes de murciélagos. Por lo tanto, se debe esperar una mayor selección positiva entre MP789 y SARS-CoV-2 que entre BM48-31 y BtKY72. La fuerte selección purificadora observada entre MP789 y SARS-CoV-2 es, por lo tanto, contradictoria con los principios de la evolución natural.

cantidad significativa de mutaciones syn en el RBM. La anomalía revelada en la Figura 7A y la Tabla 3 probablemente se debió a estas operaciones fraudulentas.

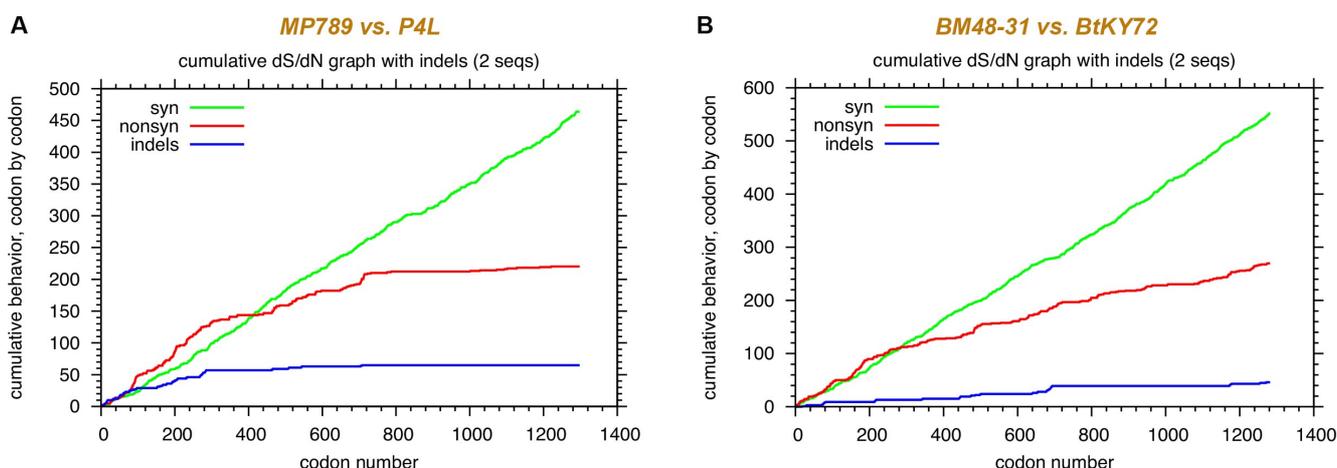


Figura 8. Distribución anormal de mutaciones sinónimas y no sinónimas en Spike asociadas con coronavirus de pangolín. A. Comparación entre MP789 y P4L (MT040333.1). B. Comparación entre los dos coronavirus de murciélago BM48-31 y BtKY72.

Tabla 4. Proporciones de mutaciones syn / no syn observadas en diferentes proteínas virales según lo revelado por comparaciones por pares que involucran a coronavirus de pangolín y murciélago

Protein	MP789 vs. P4L	BM48-31 vs. BtKY72
S2	23.0:1	4.7:1
Spike	2.1:1	2.0:1
Orf1a	2.4:1	1.8:1
Orf1b	7.6:1	5.8:1
N	2.1:1	2.1:1

Análisis similares de syn/non-syn en el pico general revelaron además la naturaleza fraudulenta de estos nuevos coronavirus de pangolín. Aquí comparamos dos coronavirus de pangolín representativos MP7896 (un aislado de Guangdong) y P4L⁵ (un aislado de Guangxi) ya que las secuencias genómicas dentro de cada grupo de aislados comparten identidades de secuencia muy altas¹³. Como se muestra en la Figura 8A, similar al patrón anormal observado entre RaTG13 y SARS-CoV-2 (Figura 4A derecha), las curvas syn y no-syn exhiben trayectorias drásticamente diferentes y la curva non-syn se aplanaba abruptamente en la mitad S2 de la secuencia.

A modo de comparación, también analizamos los genes de *pico* de dos coronavirus de murciélago similares al SARS, BM48-31 y BtKY72. Los dos coronavirus de pangolín, MP789 y P4L, son idénticos en un 85,2% en el genoma general, mientras que los coronavirus de murciélago BM48-31 y BtKY72 son idénticos en un 82,4%. Por tanto, la comparación aquí es apropiada. El análisis de los dos virus de murciélago muestra que las dos curvas crecen naturalmente de una manera relativamente concertada sin que se observe un aplanamiento excesivo de la curva roja (Figura 8B).

El recuento del número de mutaciones syn y no syn en cada par de comparaciones ilustra aún más las características no naturales asociadas con los coronavirus de pangolín (Tabla 4). Si bien no se espera que la proteína S2 esté más conservada que Orf1b, la relación syn/no-syn para S2 observada en la comparación entre MP789 y P4L es anormalmente alta (207 mutaciones syn y 9 mutaciones no-syn; syn/non-syn = 23:1), que supera con creces lo observado para Orf1b (7.6:1).

Como los dos coronavirus de murciélago aquí fueron descubiertos en la naturaleza de forma independiente por grupos de investigación fuera de China^{71,72}, las características que se muestran en la Figura 8B probablemente representan el rasgo evolutivo aproximado de dos coronavirus en este nivel de divergencia general. De acuerdo con la lógica descrita anteriormente, el gran contraste entre la Figura 8A y 8B y la relación anormal syn / non-syn de 23:1 (Tabla 4) demuestran además que, entre MP789 y P4L, al menos uno es artificial, aunque creemos ambos grupos de coronavirus de pangolín representados por MP789 y P4L, respectivamente, no son naturales y son fabricados.

2.5. Resumen y discusión

Se utilizó una única fuente de muestras para todos los estudios (algunos falsamente independientes⁷) que informaron sobre nuevos coronavirus de pangolín. Los formatos de las lecturas de secuenciación se manipularon con la clara intención de ocultar el hecho de que se utilizó el mismo conjunto de datos en diferentes estudios. Los datos de secuenciación sin procesar faltan para ciertas piezas críticas, de mala calidad y sospechosas en términos de las cantidades y tipos de contaminaciones presentes. El RBD codificado por la secuencia informada de coronavirus de pangolín no pudo unirse a pACE2 de manera eficiente. Como lo revelaron los análisis syn / non-syn, las secuencias de las regiones RBM y S2 de estos coronavirus pangolín exhiben características que son inconsistentes con la evolución natural. Finalmente, no se detectó ningún coronavirus en un gran estudio de vigilancia de una década de pangolines malayos. Estas observaciones y pruebas convergen para demostrar que estos coronavirus de pangolín reportados recientemente no existen en la naturaleza y sus secuencias deben haber sido fabricadas.

Cabe señalar que la característica de sincronización / no sincronización anormal revelada para S2 en la comparación entre MB789 y P4L (Figura 8A) se parece mucho a la que se muestra en la comparación entre RaTG13 y SARS-CoV-2 (Figura 4A derecha). A juzgar por este patrón recurrente, creemos que las fabricaciones de secuencias en ambos casos (RaTG13 y coronavirus pangolín) probablemente fueron realizadas por la misma persona o grupo, cuya concepción errónea de la evolución del gen de la espiga persistió en múltiples prácticas de este tipo y resultó en la aspecto antinatural de las curvas y números sin / no sincrónico (Figura 4, Tabla 1, Figura 8 y Tabla 4).

3. Evidencia que revela la naturaleza fraudulenta del nuevo coronavirus de murciélago RmYN02

Si bien las publicaciones de los coronavirus de pangolín fabricados aparentemente podrían haber cumplido las búsquedas científicas de un huésped intermedio para la zoonosis del SARS-CoV-2, así como de un origen evolutivo de su RBD, seguía siendo sospechoso e inexplicable cómo el SARS-CoV-2 podría haber adquirido el sitio de escisión de furina (-PRRAR/VS-) en la unión S1/2 a través de la evolución natural. Es evidente que, aunque se ha encontrado un sitio de escisión de furina en ciertos otros linajes de coronavirus en la unión S1/2, los β coronavirus del linaje B carecen claramente de la capacidad de desarrollar este motivo en esta ubicación de forma natural⁵⁸.

A principios de Junio, se informó⁹ sobre otro nuevo coronavirus de murciélago, el RmYN02, que comparte una identidad de secuencia del 93,3% con el SARS-CoV-2 y parece ser el segundo coronavirus de murciélago más cercano al SARS-CoV-2 (el más cercano es supuestamente RaTG13). Este hallazgo agrega otro miembro más al sublinaje en rápido crecimiento de los coronavirus similares al SARS-CoV-2 (Figura 9), que ha estado completamente vacante y prácticamente inexistente antes de la pandemia actual. Además, lo que es más importante, RmYN02 lleva una secuencia única -PAA- en la unión S1/S2, que

se asemeja remotamente a la secuencia *-PRRA-* insertada en la misma ubicación en el pico SARS-CoV-2. A pesar de que *-PAA-* en RmYN02 solo se parece parcialmente a la inserción *-PRRA-* en SARS-CoV-2 y no parece ser una inserción real si se alinea correctamente¹⁸, los autores afirmaron que la ocurrencia natural de *-PAA-* en RmYN02 demuestra que la secuencia *-PRRA-* muy probablemente podría adquirirse e “insertarse” en la misma ubicación en el genoma del SARS-CoV-2 a través de la evolución natural⁹.

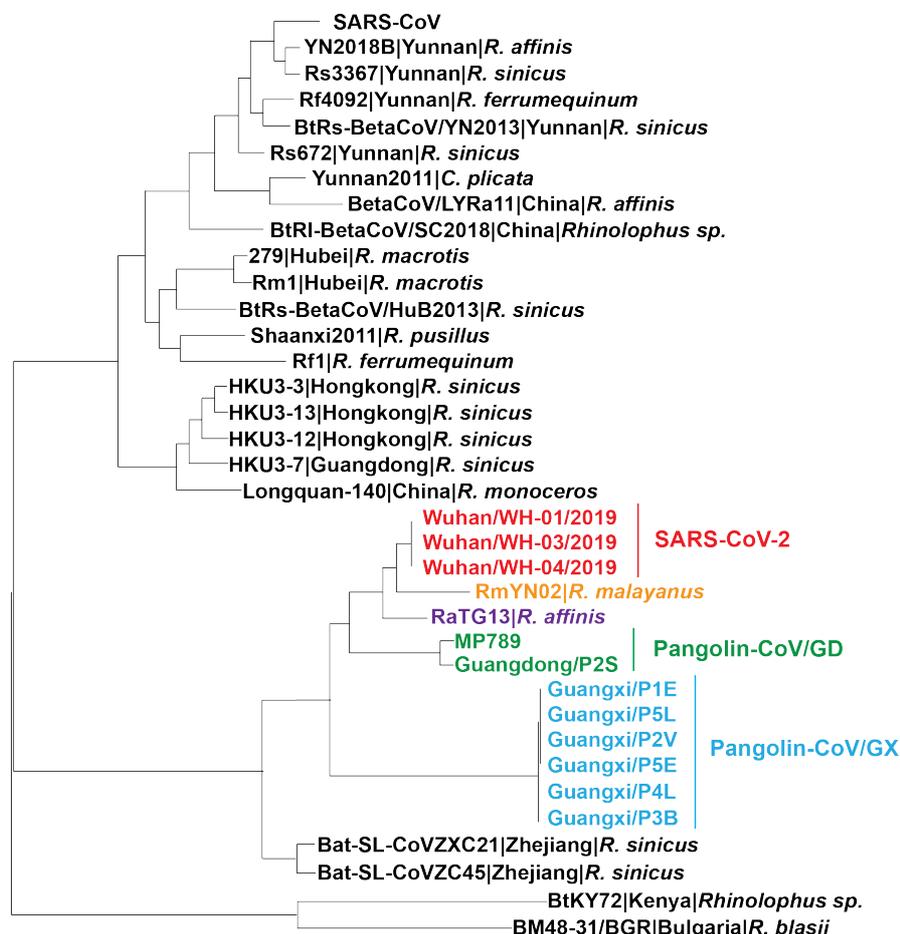


Figura 9. Análisis filogenético de SARS-CoV-2 y virus representativos del subgénero sarbecoronavirus.
Figura redibujada de Zhou et al⁹. Todos los virus de color se informaron después del brote de COVID-19.

Es sospechoso el hecho de que se utilizó una alineación deficiente para hacer un argumento fuerte y desproporcionado a favor de un origen evolutivo del sitio de división de furina, que parecía ser la última pieza faltante del rompecabezas. Además, a pesar de la importancia de la secuencia de picos de RmYN02 para respaldar la conclusión central de la publicación, las lecturas de secuenciación sin procesar para el pico no están disponibles, aunque los autores declararon lo contrario en el artículo⁹. Esta es otra repetición del patrón que se ha exhibido en los informes de coronavirus de pangolín y RaTG13, donde la secuencia genómica se publicaría primero y las lecturas de secuenciación sin procesar no estarían disponibles meses después.

Dado que los laboratorios controlados por el PCCh se han involucrado repetidamente en la fabricación de coronavirus para alimentar las piezas faltantes del rompecabezas, la sospecha anterior abre la posibilidad de que el virus RmYN02 también podría haberse fabricado. A juzgar por el hecho de que su identidad de secuencia con el SARS-CoV-2 (93,3%) es menor que la que existe entre RaTG13 y SARS-CoV-2 (96,2%), sospechamos

que la secuencia de RmYN02 podría haberse fabricado modificando la secuencia de RaTG13. Este enfoque podría garantizar fácilmente que la distancia evolutiva entre RmYN02 y SARS-CoV-2 sea mayor que entre RaTG13 y SARS-CoV-2. También asegura que RmYN02 y RaTG13 parecerían ser evolutivamente cercanos, de acuerdo con la afirmación de que ambos infectan murciélagos aunque de diferentes especies.

Por lo tanto, comparamos los genes de pico de RmYN02 y RaTG13 en la cantidad y distribución de mutaciones syn y no-syn. La divergencia severa en la porción S1 entre las dos secuencias virales no permitió que las secuencias S1 estuvieran alineadas adecuadamente con los codones. Por tanto, sólo se analizó la mitad S2 (Figura 10). Para los 200 codones iniciales de S2, ambos tipos de mutaciones se acumulan de manera constante y gradual. Sin embargo, para los 378 codones finales, una vez más, la curva no-syn se aplanan y el crecimiento concertado de las dos curvas ha desaparecido. En esta región, hay 57 mutaciones syn y solo una mutación no syn. La relación syn/no-syn de 57:1 para una región tan ancha como 378 codones (1344 nucleótidos) es severamente inconsistente con lo que se observa de forma natural (Figura 4A izquierda y Figura 8B)⁴¹.

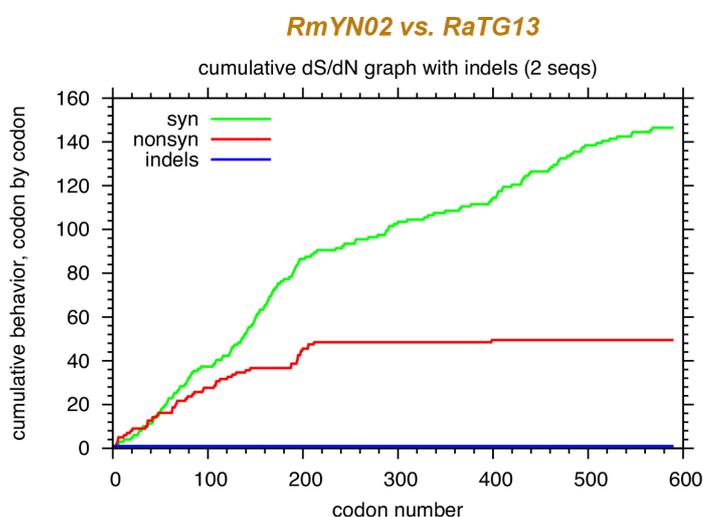


Figura 10. Análisis de mutaciones sinónimas y no sinónimas en S2 entre RmYN02 y RaTG13. Se observa el cambio brusco de trayectoria de la curva de mutación no sinónima (roja) y su posterior aplanamiento.

Lógicamente, entre RaTG13 y RmYN02, al menos uno debe ser artificial. Aquí, sin embargo, estamos convencidos de que ambos virus son artificiales. Como se muestra en la parte 1, la secuencia de RaTG13 debe haber sido fabricada. Por lo tanto, el hecho de que los últimos 378 codones del S2 de RmYN02 sean idénticos, con la excepción de uno, al de RaTG13 demuestra que la secuencia de RmYN02 también debe ser artificial. Esto también prueba nuestra sospecha anterior de que la secuencia RaTG13 debería haberse utilizado como plantilla para la fabricación de la secuencia RmYN02. RaTG13 se publicó a finales de enero⁴, mientras que RmYN02 se publicó a principios de junio (manuscrito enviado en Abril)⁹. Por lo tanto, hay suficiente tiempo en el medio para que se lleve a cabo la fabricación de la secuencia.

Al introducir cambios de nucleótidos para crear la aparente divergencia entre los dos virus, los expertos pueden haber restringido demasiado los cambios de aminoácidos en esta parte de Spike. Nuevamente, el cambio abrupto de trayectoria de la curva no sincrónica y su aplanamiento excesivo más adelante en la secuencia probablemente reflejen su sobreestimación de la presión de selección purificadora en S2. El hecho de que este patrón anormal se haya observado en los tres casos (Figura 4A derecha, 8A y 10) reitera el punto planteado en la sección 2.5 de que todas las fabricaciones de secuencias pueden haber sido realizadas por la misma persona o grupo.

4. Discusión y comentarios finales

4.1 Todos los coronavirus fabricados comparten una identidad de secuencia de aminoácidos del 100% en la proteína E con ZC45 y ZXC21

La evidencia aquí indica claramente que los nuevos coronavirus publicados recientemente por los laboratorios controlados por el CCP son todos fraudulentos y no existen en la naturaleza. Una prueba final de esta conclusión es el hecho de que todos estos virus comparten una identidad de secuencia de aminoácidos del 100% en la proteína E con los coronavirus de murciélago ZC45 y ZXC21, que, como se reveló en nuestro informe anterior¹, debería ser la plantilla / columna vertebral utilizada para la creación de SARS-CoV-2 (Figura 11). A pesar de su función conservada en el ciclo de replicación viral, la proteína E es tolerante y permisiva con las mutaciones de aminoácidos¹. Por lo tanto, es imposible que la secuencia de aminoácidos de la proteína E permanezca sin cambios cuando el virus supuestamente ha cruzado la barrera de especies varias veces (entre diferentes especies de murciélagos, de murciélagos a pangolines y de pangolines a humanos). La identidad del 100% observada aquí, por lo tanto, demuestra además que se han fabricado las secuencias de estos nuevos coronavirus recientemente publicados.

	1	10	20	30	40	50	60	70	75	
Bat_CoV_ZC45	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
Bat_CoV_ZXC21	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
SARS-CoV-2	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
Pangolin_CoV	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
PCoV_GX-P5E	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
PCoV_GX-P3B	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
PCoV_GX-P2V	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
PCoV_GX-P5L	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
PCoV_GX-P1E	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
PCoV_GX-P4L	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
MP789	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
RnYN02	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
RaTG13	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									
Consensus	MYSFYSEETGTLIVNSVLLFLAFVYVLLVTLAILTALRLCAYCCNIYVNSLVKPSFYVYSRVKKNLNSSRVPDLLV									

Figura 11. Todos los nuevos coronavirus publicados recientemente por los laboratorios controlados por CCP comparten una identidad de secuencia de aminoácidos del 100% en la proteína E con ZC45 y ZXC21. Números de acceso adicionales de virus: SARS -CoV-2 (NC_045512.2), Pangolin-CoV (EPI_ISL_410721), P5E (MT040336.1), P3B (MT072865.1), P2V (MT072864.1), P5L (MT040335.1) y P1E (MT040334.1).

Uno de los objetivos principales de estas fabricaciones era ocultar la conexión entre el SARS-CoV-2 y ZC45/ZXC21. Por lo tanto, desde su perspectiva, los virus fabricados deberían parecerse al SARS-CoV-2 más que el ZC45 y el ZXC21. Debido a que ZC45 y ZXC21 ya comparten una identidad del 100% con el SARS-CoV-2 en la proteína E, los virus fabricados también se hicieron para adoptar esta secuencia completamente.

4.2 Implicaciones importantes de este fraude científico organizado a gran escala

Si el SARS-CoV-2 es de origen natural, no se necesitarían fabricaciones para sugerirlo. El informe actual, por lo tanto, corrobora nuestro informe anterior y demuestra además que el SARS-CoV-2 es un producto de laboratorio¹. Como se reveló¹, la creación de SARS-CoV-2 es conveniente siguiendo conceptos y técnicas establecidos, algunos de los cuales (por ejemplo, la digestión con enzimas de restricción) se consideran clásicos y aún así son preferidos ampliamente, incluso por expertos en el campo^{35,73}. Un componente clave de la creación, el virus de plantilla ZC45/ZXC21, es propiedad de los laboratorios de investigación militar³.

Es importante destacar que, como se revela aquí, múltiples laboratorios e instituciones de investigación se han involucrado en la fabricación y el encubrimiento^{4-9,59}. Está claro que esta fue una operación orquestada por el gobierno del PCC.

Además, se obtuvieron lecturas de secuenciación sin procesar para RaTG13, que eran parte integral de la fabricación, en 2017 y 2018^{24,33}. Además, el manuscrito que informa de las infecciones falsificadas por coronavirus de los pangolines malayos se envió para su publicación en septiembre de 2019⁵⁹. Evidentemente, el encubrimiento se había planeado e iniciado antes del brote de COVID-19. Por lo tanto, la liberación del virus debe ser una ejecución planificada y no un accidente.

4.3 El SARS-CoV-2 es un arma biológica sin restricciones

Aunque no es fácil para el público aceptar el SARS-CoV-2 como un arma biológica debido a su letalidad relativamente baja, este virus de hecho cumple los criterios de un arma biológica como lo describe el Dr. Ruifu Yang. Además de su nombramiento en la AMMS, el Dr. Yang también es un miembro clave del *Grupo Consultivo de Respuesta al Bioterrorismo Nacional y Militar de China* y había participado en la investigación del programa de armas biológicas iraquí como miembro de la *Comisión Especial de las Naciones Unidas (UNSCOM)* en 1998. . En 2005, el Dr. Yang especificó los criterios para que un patógeno calificara como arma biológica⁷⁴:

1. Es significativamente virulento y puede causar bajas a gran escala
2. Es muy contagioso y se transmite fácilmente, a menudo a través de las vías respiratorias en forma de aerosoles. El escenario más peligroso sería que permita la transmisión de persona a persona.
3. Es relativamente resistente a los cambios ambientales, puede soportar el transporte y es capaz de soportar la liberación dirigida.

Todo lo anterior se ha cumplido con el SARS-CoV-2: se ha cobrado cientos de miles de vidas, ha provocado numerosas hospitalizaciones y ha dejado a muchas con secuelas y diversas complicaciones; se propaga fácilmente por contacto, gotitas y aerosoles a través de las vías respiratorias y es capaz de transmitirse de un ser humano a otro⁷⁵⁻⁷⁷, el último de los cuales fue encubierto inicialmente por el gobierno del PCCh y la OMS y fue revelado por primera vez por la Dra. Li-Meng Yan el 19 de Enero de 2020 en *Lude Press*⁷⁸; es insensible a la temperatura (a diferencia de la gripe estacional) y permanece viable durante un largo período de tiempo en muchas superficies y a 4°C (por ejemplo, la mezcla de hielo/agua)^{79,80}.

A las propiedades anteriores se suma su alta tasa de transmisión asintomática, lo que hace que el control del SARS-CoV-2 sea extremadamente desafiante. Además, la transmisibilidad, morbilidad y mortalidad del SARS-CoV-2 también provocó pánico en la comunidad mundial, alteración de los órdenes sociales y diezmado de la economía mundial. El alcance y el poder destructivo del SARS-CoV-2 no tienen precedentes.

Claramente, el SARS-CoV-2 no solo cumple sino que también supera los estándares de un arma biológica tradicional.

Por lo tanto, debe definirse como **un arma biológica sin restricciones**.

4.4 La pandemia actual es un ataque a la humanidad

La evidencia científica y los registros indican que la pandemia actual no es el resultado de la liberación accidental de un producto de ganancia de función, sino un ataque planificado con un arma biológica no restringida. Por lo tanto, la pandemia actual debe considerarse correspondientemente como resultado de la **guerra biológica irrestricta**.

En tales circunstancias, la población infectada está siendo utilizada, inconscientemente, como vector de la enfermedad para facilitar la propagación de la infección. Las primeras víctimas del ataque fueron los chinos, especialmente los de la ciudad de Wuhan. En la etapa inicial, la propagación oculta en Wuhan también podría haber servido para otro propósito: la verificación final de la funcionalidad del arma biológica, un aspecto importante de la cual es la eficiencia de transmisión de persona a persona. Tras el éxito de este último paso, es posible que se haya habilitado la liberación dirigida del patógeno.

Dada la presencia global del SARS-CoV-2 y la probabilidad de su persistencia a largo plazo, es apropiado decir que este ataque fue contra la humanidad en su conjunto y ha puesto en riesgo su destino.

4.5 Es necesario tomar medidas para combatir la pandemia actual y salvar el futuro de la humanidad.

Dado el papel del PCCh aquí, es de suma importancia que el PCCh sea responsable de sus acciones. Además, el mundo necesita averiguar qué otras variantes del SARS-CoV-2 existen en los laboratorios controlados por el PCC, ya sea que el SARS-CoV-2 o su(s) variante(s) todavía se estén liberando activamente, ya sea que reinfección de SARS-CoV-2 conduce a un empeoramiento de los resultados debido a una inmunidad ineficaz y/o mejora dependiente de anticuerpos (ADE)⁸¹⁻⁸³, y si otros patógenos armados son propiedad del PCCh como resultado de su exceso, estimulado por el estado esfuerzos para recolectar nuevos patógenos animales y estudiar su potencial en zoonosis^{3,25,26,28,32,36,37,84-114}.

También es de suma importancia que todos los conocimientos ocultos sobre el SARS-CoV-2 salgan a la luz lo antes posible. Como se ilustra en nuestro informe anterior, aunque se utilizó un virus de plantilla, la creación de SARS-CoV-2 debe haber implicado la introducción de cambios en la secuencia de la plantilla a través de la síntesis de ADN (pasos 1 y 4 en la parte 2 de nuestro informe anterior)¹. Esta práctica se puede guiar de forma segura mediante la alineación de múltiples secuencias de las secuencias de coronavirus del SARS y similares al SARS disponibles. Se ha ilustrado el proceso de esta práctica¹¹⁵, y se introducirían mutaciones syn y mutaciones de aminoácidos (no-syn) en posiciones / regiones variables. Desde la perspectiva de los científicos responsables, estos cambios son necesarios porque, de lo contrario, la naturaleza manipulada del virus y su conexión con su plantilla sería evidente. Sin embargo, lo que es más importante, los cambios introducidos también podrían haber alterado las funciones de los diversos componentes virales, lo que podría ser por diseño o no intencionado. No obstante, queda por responder si los cambios introducidos podrían ser responsables de las diversas complicaciones duraderas que experimentan muchos pacientes con COVID-19 y qué barreras podrían plantear estos cambios para el desarrollo de vacunas eficaces y otras terapias antivirales. Es razonable creer que los laboratorios responsables bajo el control del PCCh se han dedicado a esta investigación durante un largo período de tiempo y, por lo tanto, mantienen en posesión una cantidad considerable de conocimiento oculto sobre el SARS-CoV-2. Algunos de los conocimientos pueden proporcionar respuestas a preguntas que deben abordarse con urgencia en el combate global contra COVID-19. Ese conocimiento oculto debería estar disponible para el mundo de inmediato.

Los que también deben rendir cuentas son los individuos y grupos dentro de ciertas organizaciones e instituciones en los campos de la salud pública y la investigación académica, quienes deliberadamente y en colaboración facilitaron la campaña de desinformación del PCCh y engañaron al mundo. El 18 y 19 de Enero de 2020, la Dra. Li-Meng Yan, entonces de forma anónima, reveló por primera vez que el SARS-CoV-2 es de origen de laboratorio^{78,116}. Inmediatamente después, el 20 de Enero, la Dra. Zhengli Shi envió su manuscrito a *Nature* e informó sobre el primer virus fabricado, RaTG134. Desde

entonces, se han producido muchas fabricaciones de virus y todas ellas se publicaron como artículos revisados por pares en las principales revistas científicas⁴⁻⁹. Posteriormente, sobre la base de dichos informes, científicos destacados y organizaciones internacionales han publicado artículos de opinión influyentes que promueven la teoría del origen natural en estas y otras plataformas de alto perfil^{10,117-120}.

En contraste con la promoción rigurosa de la teoría del origen natural, estas y otras revistas han impuesto una estricta censura a los manuscritos que discuten un posible origen de laboratorio del SARS-CoV-2^{18,121}. Nuestro informe anterior¹, que fue uno de esos manuscritos y se publicó como artículo preimpreso, también enfrentó críticas infundadas disfrazadas de revisiones de pares imparciales de dos grupos de científicos dirigidos por los Dres. Robert Gallo y Nancy Connell, respectivamente^{122,123} (nuestras respuestas punto a punto se están preparando y se publicarán pronto). Como resultado de estos esfuerzos de colaboración, el público se ha alejado en gran medida de la verdad sobre COVID-19 y SARS-CoV-2, lo que ha provocado juicios erróneos, acciones demoradas y mayores sufrimientos en la comunidad mundial. Es imperativo investigar a los científicos, laboratorios, instituciones y colaboradores relevantes responsables de la creación del SARS-CoV-2 y de las fabricaciones/encubrimiento. También es imperativo investigar a las personas relevantes en la OMS, en las revistas científicas relevantes, en las agencias de financiamiento relevantes y en otros organismos relevantes, que han facilitado la creación de SARS-CoV-2 y el encubrimiento científico de su verdadero origen mientras se tiene plena conciencia de la naturaleza de estas operaciones. Por último, también es necesario investigar cuáles de los científicos involucrados en la promoción de la teoría del origen natural fueron engañados por el fraude científico y cuáles estaban en connivencia con el gobierno del PCCh.

Ha llegado el momento en que el mundo se enfrenta a la verdad del COVID-19 y emprende acciones para salvar el futuro de la humanidad.

Agradecimientos

Agradecemos a Daoyu Zhang por compartir con nosotros la observación de la distribución anormal de mutaciones no sinónimas entre RaTG13 Spike y SARS-CoV-2. Agradecemos a Francisco de Asis por revelar los nombres de archivo de las lecturas de secuenciación sin procesar para RaTG13. También agradecemos a otras personas, incluidos científicos anónimos, por descubrir varios hechos asociados con el origen del SARS-CoV-2.

Referencias

1. Yan, L.-M., Kang, S., Guan, J. & Hu, S. Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. *Zenodo.org (preprint)*, <http://doi.org/10.5281/zenodo.4028830> (2020).
2. Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265-269 (2020).
3. Hu, D. et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats. *Emerg Microbes Infect* **7**, 154 (2018).
4. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
5. Lam, T.T. et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* (2020).
6. Liu, P. et al. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog* **16**, e1008421 (2020).
7. Xiao, K. et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* (2020).
8. Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID- 19 Outbreak. *Curr Biol* **30**, 1578 (2020).
9. Zhou, H. et al. A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Curr Biol* **30**, 2196-2203 e3 (2020).
10. Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C. & Garry, R.F. The proximal origin of SARS- CoV-2. *Nat Med* **26**, 450-452 (2020).
11. Boni, M.F. et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol* (2020).
12. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7> (2020).
13. Chan, Y.A. & Zhan, S.H. Single source of pangolin CoVs with a near identical Spike RBD to SARS- CoV-2. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.184374> (2020).
14. Hassanin, A. The SARS-CoV-2-like virus found in captive pangolins from Guangdong should be better sequenced. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.077016> (2020).
15. Lin, X. & Chen, S. Major Concerns on the Identification of Bat Coronavirus Strain RaTG13 and Quality of Related Nature Paper. *Preprints*, 2020060044 (2020).
16. Rahalkar, M. & Bahulikar, R. The Abnormal Nature of the Fecal Swab Sample used for NGS Analysis of RaTG13 Genome Sequence Imposes a Question on the Correctness of the RaTG13 Sequence. *Preprints.org*, 2020080205 (2020).
17. Rahalkar, M.C. & Bahulikar, R.A. Understanding the Origin of 'BatCoV RaTG13', a Virus Closest to SARS-CoV-2. *Preprints*, 2020050322 (2020).
18. Segreto, R. & Deigin, Y. Is considering a genetic-manipulation origin for SARS-CoV-2 a conspiracy theory that must be censored? *Preprint (Researchgate)* DOI: 10.13140/RG.2.2.31358.13129/1 (2020).
19. Seyran, M. et al. Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2. *J Med Virol* (2020).
20. Zhang, D. The Pan-SL-CoV/GD sequences may be from contamination. *Preprint (zenodo.org)*, DOI: 10.5281/zenodo.3885333 (2020).
21. Zhang, D. Anomalies in BatCoV/RaTG13 sequencing and provenance. *Preprint (zenodo.org)*, <https://zenodo.org/record/3987503#.Xz9GzC-z3GI> (2020).
22. Lab That First Shared Novel Coronavirus Genome Still Shut Down by Chinese Government. *Global Biodefense*, <https://globalbiodefense.com/headlines/chinese-lab-that-first-shared-novel-coronavirus-genome-shut-down/> (2020).
23. CGTN Exclusive: Director of Wuhan Institute of Virology says 'let science speak'. *CGTN*, <https://news.cgtn.com/news/2020-05-23/Exclusive-with-head-of-Wuhan-Institute-of-Virology-Let-science-speak-QJeOjOZt4Y/index.html> (2020).
24. Cohen, J. Wuhan coronavirus hunter Shi Zhengli speaks out. *Science*, <https://science.sciencemag.org/content/369/6503/487> (2020).
25. Hu, B. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new

- insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog* **13**, e1006698 (2017).
26. Ge, X.Y. et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virology* **31**, 31-40 (2016).
 27. Courtney-Guy, S. Chinese scientists 'found closest relative of coronavirus seven years ago'. <https://metro.co.uk/2020/07/05/chinese-scientists-found-closest-relative-coronavirus-seven-years-ago-12948668/> (2020).
 28. Wu, Z. et al. Novel Henipa-like virus, Mojiang Paramyxovirus, in rats, China, 2012. *Emerg Infect Dis* **20**, 1064-6 (2014).
 29. Qiu, J. How China's 'Bat Woman' Hunted Down Viruses from SARS to the New Coronavirus. *Scientific American*, <https://www.scientificamerican.com/article/how-chinas-bat-woman-hunted-down-viruses-from-sars-to-the-new-coronavirus1/> (2020).
 30. Li, X. The Analysis of Six Patients With Severe Pneumonia Caused By Unknown Viruses. *Master's Thesis*, <https://www.documentcloud.org/documents/6981198-Analysis-of-Six-Patients-With-Unknown-Viruses.html> (2013).
 31. Huang, C. Novel Virus Discovery in Bat and the Exploration of Receptor of Bat Coronavirus HKU9. *PhD Dissertation (in Chinese)*, National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention (2016).
 32. Ge, X.Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* **503**, 535-8 (2013).
 33. Names of the RaTG13 Amplicon Sequences. <https://graph.org/RaTG13-Amplicon-Names-07-03> (2020).
 34. Zeng, L.P. et al. Bat Severe Acute Respiratory Syndrome-Like Coronavirus WIV1 Encodes an Extra Accessory Protein, ORFX, Involved in Modulation of the Host Immune Response. *J Virol* **90**, 6573-6582 (2016).
 35. Shang, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* **581**, 221-224 (2020).
 36. Ren, W. et al. Difference in receptor usage between severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and SARS-like coronavirus of bat origin. *J Virol* **82**, 1899-907 (2008).
 37. Yang, X.L. et al. Isolation and Characterization of a Novel Bat Coronavirus Closely Related to the Direct Progenitor of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* **90**, 3253-6 (2015).
 38. Luo, C.M. et al. Discovery of Novel Bat Coronaviruses in South China That Use the Same Receptor as Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol* **92**, DOI: 10.1128/JVI.00116-18 (2018).
 39. Wang, N. et al. Characterization of a New Member of Alphacoronavirus with Unique Genomic Features in Rhinolophus Bats. *Viruses* **11**, <https://doi.org/10.3390/v11040379> (2019).
 40. Korber, B. HIV Signature and Sequence Variation Analysis. *Computational Analysis of HIV Molecular Sequences Chapter 4*, 55-72 (2000).
 41. Shijulal Nelson-Sathi, P.U., E Sreekumar, R Radhakrishnan Nair, Iype Joseph, Sai Ravi Chandra Nori, Jamiema Sara Philip, Roshny Prasad, KV Navyasree, Shikha Ramesh, Heera Pillai, Sanu Ghosh, TR Santosh Kumar, M. Radhakrishna Pillai. Structural and Functional Implications of Non-synonymous Mutations in the Spike protein of 2,954 SARS-CoV-2 Genomes. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.071811> (2020).
 42. Li, X. et al. Emergence of SARS-CoV-2 through Recombination and Strong Purifying Selection. *Science Advances* **6**, eabb9153 (2020).
 43. Wang, H., Pipes, L. & Nielsen, R. Synonymous mutations and the molecular evolution of SARS-Cov-2 origins. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.052019> (2020).
 44. Tang, X. et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review* **7**, 1012-1023 (2020).
 45. Mou, H. et al. Mutations from bat ACE2 orthologs markedly enhance ACE2-Fc neutralization of SARS- CoV-2. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178459> (2020).
 46. Latham, J. & Wilson, A. A Proposed Origin for SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Independent Science News*, <https://www.independentsciencenews.org/commentaries/a-proposed-origin-for-sars-cov-2- and-the-covid-19-pandemic/> (2020).
 47. Liu, Z.L. et al. Antibody Profiles in Mild and Severe Cases of COVID-19. *Clin Chem* **66**, 1102-1104 (2020).
 48. Hicks, J. et al. Serologic cross-reactivity of SARS-CoV-2 with endemic and seasonal

- Betacoronaviruses.
medRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137695> (2020).
49. Anand, P., Puranik, A., Aravamudan, M., Venkatakrishnan, A.J. & Soundararajan, V. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC. *Elife* **9**, e58603 (2020).
 50. Vallet, V., Chraïbi, A., Gaeggeler, H.P., Horisberger, J.D. & Rossier, B.C. An epithelial serine protease activates the amiloride-sensitive sodium channel. *Nature* **389**, 607-10 (1997).
 51. Claas, E.C. et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* **351**, 472-7 (1998).
 52. Ito, T. et al. Generation of a highly pathogenic avian influenza A virus from an avirulent field isolate by passaging in chickens. *J Virol* **75**, 4439-43 (2001).
 53. Watanabe, R. et al. Entry from the cell surface of severe acute respiratory syndrome coronavirus with cleaved S protein as revealed by pseudotype virus bearing cleaved S protein. *J Virol* **82**, 11985-91 (2008).
 54. Belouzard, S., Chu, V.C. & Whittaker, G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 5871-6 (2009).
 55. Sun, X., Tse, L.V., Ferguson, A.D. & Whittaker, G.R. Modifications to the hemagglutinin cleavage site control the virulence of a neurotropic H1N1 influenza virus. *J Virol* **84**, 8683-90 (2010).
 56. Kido, H. et al. Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta* **1824**, 186-94 (2012).
 57. Cheng, J. et al. The S2 Subunit of QX-type Infectious Bronchitis Coronavirus Spike Protein Is an Essential Determinant of Neurotropism. *Viruses* **11**, doi: 10.3390/v111100972 (2019).
 58. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H. & Pohlmann, S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell* **78**, 779-784 e5 (2020).
 59. Liu, P., Chen, W. & Chen, J.P. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses* **11**, doi: 10.3390/v11110979 (2019).
 60. Tommy Tsan-Yuk Lam, M.H.-H.S., Hua-Chen Zhu, Yi-Gang Tong, Xue-Bing Ni, Yun-Shi Liao, Wei Wei, William Yiu-Man Cheung, Wen-Juan Li, Lian-Feng Li, Gabriel M Leung, Edward C. Holmes, Yan-Ling Hu, Yi Guan. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *bioRxiv*, doi.org/10.1101/2020.02.13.945485 (2020).
 61. University, S.C.A. 华南农大发现穿山甲为新型冠状病毒潜在中间宿主 (South China Agricultural University Found that Pangolins Are The Possible Intermediate Host of SARS-CoV-2). www.edu.cn, http://www.edu.cn/ke_yan_yu_fa_zhan/gao_xiao_cheng_guo/gao_xiao_zi_xun/202002/t20200207_1710_427.shtml (2020).
 62. 华南农业大学：穿山甲为新型冠状病毒潜在中间宿主 (South China Agricultural University: Pangolins Are The Possible Intermediate Host of SARS-CoV-2). *IFENG NEWS*, <https://news.ifeng.com/c/7tr8u2sAQFc> (2020).
 63. Kangpeng Xiao, J.Z., Yaoyu Feng, Niu Zhou, Xu Zhang, Jie-Jian Zou, Na Li, Yaqiong Guo, Xiaobing Li, Xuejuan Shen, Zhipeng Zhang, Fanfan Shu, Wanyi Huang, Yu Li, Ziding Zhang, Rui-Ai Chen, Ya-Jiang Wu, Shi-Ming Peng, Mian Huang, Wei-Jun Xie, Qin-Hui Cai, Fang-Hui Hou, Yahong Liu, Wu Chen, Lihua Xiao, Yongyi Shen. Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins. *bioRxiv*, doi.org/10.1101/2020.02.17.951335 (2020).
 64. Bi, S. et al. Complete genome sequences of the SARS-CoV: the BJ Group (Isolates BJ01-BJ04). *Genomics Proteomics Bioinformatics* **1**, 180-92 (2003).
 65. Qin, E. et al. A genome sequence of novel SARS-CoV isolates: the genotype, GD-Ins29, leads to a hypothesis of viral transmission in South China. *Genomics Proteomics Bioinformatics* **1**, 101-7 (2003).
 66. Qin, E. et al. A complete sequence and comparative analysis of a SARS-associated virus (Isolate BJ01). *Chin Sci Bull* **48**, 941-948 (2003).
 67. Zhu, X. et al. Genetic variation of the human alpha-2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection. *PLoS One* **6**, e23730 (2011).
 68. Lee, J. et al. No evidence of coronaviruses or other potentially zoonotic viruses in Sunda pangolins (*Manis javanica*) entering the wildlife trade via Malaysia. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.158717> (2020).
 69. Piplani, S., Singh, P.K., Winkler, D.A. & Petrovsky, N. In silico comparison of spike protein-ACE2 binding affinities across species; significance for the possible origin of the SARS-CoV-2 virus.

- arXiv*, arXiv:2005.06199 (2020).
70. Wrobel, A.G. et al. Structure and binding properties of Pangolin-CoV Spike glycoprotein inform the evolution of SARS-CoV-2. *Research Square*, DOI: 10.21203/rs.3.rs-83072/v1 (2020).
 71. Drexler, J.F. et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol* **84**, 11336-49 (2010).
 72. Tao, Y. & Tong, S. Complete Genome Sequence of a Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus from Kenyan Bats. *Microbiol Resour Announc* **8**(2019).
 73. Hou, Y.J. et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell* **182**, 429-446 e14 (2020).
 74. 生物恐怖袭击——并非杞人忧天 (Bioterrorism Attack —Not An Unfounded Concern). 保健时报 (*Health Times*), <http://www.bjsbnet.com/Article/InArticle/BJSB200505120031> (2005).
 75. COVID-19 Overview and Infection Prevention and Control Priorities in non-US Healthcare Settings. *cdc.org*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview/index.html#:~:text=COVID%2D19%20is%20primarily,inhaled%20into%20the%20lungs> (2020).
 76. Sia, S.F. et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* (2020).
 77. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission. *cdc.org*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html> (2020).
 78. The Morning Show (with An Hong and Ai Li) on Jan 19th, 2020. *Lude Press (YouTube)*, <https://www.youtube.com/watch?v=CLTjg03CPEs> (2020).
 79. Chin, A.W.H. et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* **1**, e10 (2020).
 80. van Doremalen, N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* **382**, 1564-1567 (2020).
 81. Eroshenko, N. et al. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. *Nat Biotechnol* **38**, 789-791 (2020).
 82. Bowen, T. Nevada State Public Health Lab-led team studying COVID-19 reinfection. *News & Events (University of Nevada, Reno, School of Medicine)*, <https://med.unr.edu/news/archive/2020/covid-19-reinfection> (2020).
 83. Kam, Y.W. et al. Antibodies against trimeric S glycoprotein protect hamsters against SARS-CoV challenge despite their capacity to mediate FcγRII-dependent entry into B cells in vitro. *Vaccine* **25**, 729-40 (2007).
 84. Ren, W. et al. Full-length genome sequences of two SARS-like coronaviruses in horseshoe bats and genetic variation analysis. *J Gen Virol* **87**, 3355-9 (2006).
 85. Yuan, J. et al. Intraspecies diversity of SARS-like coronaviruses in *Rhinolophus sinicus* and its implications for the origin of SARS coronaviruses in humans. *J Gen Virol* **91**, 1058-62 (2010).
 86. Ge, X.Y. et al. Detection of alpha- and betacoronaviruses in rodents from Yunnan, China. *Virology* **14**, 98 (2017).
 87. Luo, Y. et al. Longitudinal Surveillance of Betacoronaviruses in Fruit Bats in Yunnan Province, China During 2009-2016. *Virology* **33**, 87-95 (2018).
 88. Wang, Y. Preliminary investigation of viruses carried by bats on the southeast coastal area (东南沿海地区蝙蝠携带病毒的初步调查研究). *Master's Thesis* (2017).
 89. Wu, Z. et al. Detection of Hantaviruses and Arenaviruses in three-toed jerboas from the Inner Mongolia Autonomous Region, China. *Emerg Microbes Infect* **7**, 35 (2018).
 90. Menachery, V.D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* **21**, 1508-13 (2015).
 91. Yang, X.L. et al. Characterization of a filovirus (Mengla virus) from *Rousettus* bats in China. *Nat Microbiol* **4**, 390-395 (2019).
 92. Waruhiu, C. et al. Molecular detection of viruses in Kenyan bats and discovery of novel astroviruses, caliciviruses and rotaviruses. *Virology* **32**, 101-114 (2017).
 93. Ge, X.Y. et al. Fugong virus, a novel hantavirus harbored by the small oriental vole (*Eothenomys eleusis*) in China. *Virology* **13**, 27 (2016).
 94. Yang, X.L. et al. Isolation and identification of bat viruses closely related to human, porcine and mink orthoreoviruses. *J Gen Virol* **96**, 3525-3531 (2015).
 95. Hu, B. et al. Detection of diverse novel astroviruses from small mammals in China. *J Gen Virol*

- 95**, 2442- 2449 (2014).
96. Yang, X., Zhang, Y., Ge, X., Yuan, J. & Shi, Z. A novel totivirus-like virus isolated from bat guano. *Arch Virol* **157**, 1093-9 (2012).
 97. Zhao, L. et al. Characterization of a Novel Tanay Virus Isolated From Anopheles sinensis Mosquitoes in Yunnan, China. *Front Microbiol* **10**, 1963 (2019).
 98. Xia, H. et al. First Isolation and Characterization of a Group C Banna Virus (BAV) from Anopheles sinensis Mosquitoes in Hubei, China. *Viruses* **10**, doi: 10.3390/v10100555 (2018).
 99. Wang, Y., Xia, H., Zhang, B., Liu, X. & Yuan, Z. Isolation and characterization of a novel mesonivirus from Culex mosquitoes in China. *Virus Res* **240**, 130-139 (2017).
 100. Li, L.L. et al. Detection and characterization of a novel hepacivirus in long-tailed ground squirrels (*Spermophilus undulatus*) in China. *Arch Virol* **164**, 2401-2410 (2019).
 101. Zhou, Z. et al. Complete genome sequences of two crimean-congo hemorrhagic Fever viruses isolated in china. *Genome Announc* **1**, doi: 10.1128/genomeA.00571-13 (2013).
 102. Lau, S.K. et al. Complete genome analysis of three novel picornaviruses from diverse bat species. *J Virol* **85**, 8819-28 (2011).
 103. Woo, P.C. et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* **86**, 3995- 4008 (2012).
 104. Zuo, S.Q. et al. A new hantavirus from the stripe-backed shrew (*Sorex cylindricauda*) in the People's Republic of China. *Virus Res* **184**, 82-6 (2014).
 105. Zuo, S. et al. Detection of Quang Binh virus from mosquitoes in China. *Virus Res* **180**, 31-8 (2014).
 106. He, B. et al. Group A Rotaviruses in Chinese Bats: Genetic Composition, Serology, and Evidence for Bat- to-Human Transmission and Reassortment. *J Virol* **91**, doi: 10.1128/JVI.02493-16 (2017).
 107. Feng, Y. et al. Isolation and full-length genome analysis of mosquito-borne Manzanilla virus from Yunnan Province, China. *BMC Res Notes* **8**, 255 (2015).
 108. Xu, L. et al. Novel hantavirus identified in black-bearded tomb bats, China. *Infect Genet Evol* **31**, 158-60 (2015).
 109. He, B. et al. Hepatitis virus in long-fingered bats, Myanmar. *Emerg Infect Dis* **19**, 638-40 (2013).
 110. Sun, H. et al. Prevalence and genetic characterization of *Toxoplasma gondii* in bats in Myanmar. *Appl Environ Microbiol* **79**, 3526-8 (2013).
 111. Yang, R. Progress in research concerning *Yersinia pestis* and its significance in military medicine. in *semanticscholar.org* <https://www.semanticscholar.org/paper/Progress-in-research-concerning-Yersinia-pestis-and-Rui-fu/69c3be6d683dce8e992086d8c92c8119c039260c> (2012).
 112. He, B. et al. Characterization of a novel G3P[3] rotavirus isolated from a lesser horseshoe bat: a distant relative of feline/canine rotaviruses. *J Virol* **87**, 12357-66 (2013).
 113. He, B. et al. Identification of a novel Orthohepadnavirus in pomona roundleaf bats in China. *Arch Virol* **160**, 335-7 (2015).
 114. Hu, T. et al. Characterization of a novel orthoreovirus isolated from fruit bat, China. *BMC Microbiol* **14**, 293 (2014).
 115. Becker, M.M. et al. Synthetic recombinant bat SARS-like coronavirus is infectious in cultured cells and in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 19944-9 (2008).
 116. LuDe. *Twitter*, https://twitter.com/ding_gang/status/1218547052084441088 (2020).
 117. Calisher, C. et al. Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting COVID-19. *Lancet* **395**, e42-e43 (2020).
 118. Liu, S.L., Saif, L.J., Weiss, S.R. & Su, L. No credible evidence supporting claims of the laboratory engineering of SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect* **9**, 505-507 (2020).
 119. Collins, F. Genomic Study Points to Natural Origin of COVID-19. *NIH Director's Blog*, <https://directorsblog.nih.gov/2020/03/26/genomic-research-points-to-natural-origin-of-covid-19/> (2020).
 120. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (2020).
 121. Robinson, C. Journals censor lab origin theory for SARS-CoV-2. (<https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19475-journals-censor-lab-origin-theory-for-sars-cov-2>, 2020).



122. Warmbrod, K.L., West, R.M., Connell, N.D. & Gronvall, G.K. In Response: Yan et al Preprint Examinations of the Origin of SARS-CoV-2. *John Hopkins Center for Health Security*, https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2020/200921-in-response-yan.pdf (2020).
123. Koyama, T., Luring, A., Gallo, R. & Reitz, M. Reviews of "Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route". *Rapid Reviews COVID-19*, <https://rapidreviewscovid19.mitpress.mit.edu/pub/78we86rp/release/2> (2020).