


















## Article

# SARS-CoV-2 Mutant Spectra at Different Depth Levels Reveal an Overwhelming Abundance of Low Frequency Mutations

Brenda Martínez-González <sup>1,2</sup>, María Eugenia Soria <sup>1,3,4</sup>, Lucía Vázquez-Sirvent <sup>1</sup>, Cristina Ferrer-Orta <sup>5</sup>, Rebeca Lobo-Vega <sup>1</sup>, Pablo Mínguez <sup>6,7,8</sup>, Lorena de la Fuente <sup>6,7,8</sup>, Carlos Llorens <sup>9</sup>, Beatriz Soriano <sup>9</sup>, Ricardo Ramos-Ruiz <sup>10</sup>, Marta Cortón <sup>6,7</sup>, Rosario López-Rodríguez <sup>6,7</sup>, Carlos García-Crespo <sup>3,4</sup>, Pilar Somovilla <sup>3,11</sup>, Antoni Durán-Pastor <sup>3</sup>, Isabel Gallego <sup>3,4</sup>, Ana Isabel de Ávila <sup>3,4</sup>, Soledad Delgado <sup>12</sup>, Federico Morán <sup>13</sup>, Cecilio López-Galíndez <sup>14</sup>, Jordi Gómez <sup>4,15</sup>, Luis Enjuanes <sup>2</sup>, Llanos Salar-Vidal <sup>1</sup>, Mario Esteban-Muñoz <sup>1</sup>, Jaime Esteban <sup>1</sup>, Ricardo Fernández-Roblas <sup>1</sup>, Ignacio Gadea <sup>1</sup>, Carmen Ayuso <sup>6,7</sup>, Javier Ruíz-Hornillos <sup>16,17,18</sup>, Nuria Verdaguer <sup>5</sup>, Esteban Domingo <sup>3,4,\*</sup> and Celia Perales <sup>1,2,4,\*</sup>

- <sup>1</sup> Department of Clinical Microbiology, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Av. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain; brenda.martinez@cnb.csic.es (B.M.-G.); mesoria@cbm.csic.es (M.E.S.); lucia.vazsir@gmail.com (L.V.-S.); rebeccalobo10@gmail.com (R.L.-V.); llanos.salar@quironsalud.es (L.S.-V.); mario.esteban@quironsalud.es (M.E.-M.); jesteban@fjd.es (J.E.); rfernandez@fjd.es (R.F.-R.); igadea@fjd.es (I.G.)
- <sup>2</sup> Department of Molecular and Cell Biology, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain; lenjuanes@cnb.csic.es
- <sup>3</sup> Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CSIC-UAM), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain; carlos.garcia@cbm.csic.es (C.G.-C.); pilarsomovillacrespo@gmail.com (P.S.); tonidp09@gmail.com (A.D.-P.); igallego@cbm.csic.es (I.G.); aideavila@cbm.csic.es (A.I.d.Á.)
- <sup>4</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain; jgomez@ipb.csic.es
- <sup>5</sup> Structural Biology Department, Institut de Biologia Molecular de Barcelona CSIC, 08028 Barcelona, Spain; cfocri@ibmb.csic.es (C.F.-O.); nvmcri@ibmb.csic.es (N.V.)
- <sup>6</sup> Department of Genetics & Genomics, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Av. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain; pablo.minguez@quironsalud.es (P.M.); ldela Fuente.lorena@gmail.com (L.d.l.F.); mcorton@quironsalud.es (M.C.); rosario.lopezr@quironsalud.es (R.L.-R.); cayuso@fjd.es (C.A.)
- <sup>7</sup> Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- <sup>8</sup> Bioinformatics Unit, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), 28040 Madrid, Spain
- <sup>9</sup> Biotechvana, “Scientific Park”, Universidad de Valencia, 46980 Valencia, Spain; carlos.llorens@biotechvana.com (C.L.); beatriz.soriano@biotechvana.com (B.S.)
- <sup>10</sup> Unidad de Genómica, “Scientific Park of Madrid”, Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain; ricardo.ramos@fpcm.es
- <sup>11</sup> Departamento de Biología Molecular, Universidad Autónoma de Madrid, Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain
- <sup>12</sup> Departamento de Sistemas Informáticos, Escuela Técnica Superior de Ingeniería de Sistemas Informáticos (ETSISI), Universidad Politécnica de Madrid, 28031 Madrid, Spain; maria-soledad.delgado@upm.es
- <sup>13</sup> Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid, 28005 Madrid, Spain; f Moran@ucm.es
- <sup>14</sup> Unidad de Virología Molecular, Laboratorio de Referencia e Investigación en Retrovirus, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, 28222 Madrid, Spain; ceciliolopezgalindez1462@gmail.com
- <sup>15</sup> Instituto de Parasitología y Biomedicina ‘López-Neyra’ (CSIC), Parque Tecnológico Ciencias de la Salud, Armilla, 18016 Granada, Spain
- <sup>16</sup> Allergy Unit, Hospital Infanta Elena, Valdemoro, 28342 Madrid, Spain; javier.ruiz@quironsalud.es
- <sup>17</sup> Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), Av. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain
- <sup>18</sup> Faculty of Medicine, Universidad Francisco de Vitoria, 28223 Madrid, Spain
- \* Correspondence: edomingo@cbm.csic.es (E.D.); celia.perales@cnb.csic.es (C.P.)



**Citation:** Martínez-González, B.; Soria, M.E.; Vázquez-Sirvent, L.; Ferrer-Orta, C.; Lobo-Vega, R.; Mínguez, P.; de la Fuente, L.; Llorens, C.; Soriano, B.; Ramos-Ruiz, R.; et al. SARS-CoV-2 Mutant Spectra at Different Depth Levels Reveal an Overwhelming Abundance of Low Frequency Mutations. *Pathogens* **2022**, *11*, 662. <https://doi.org/10.3390/pathogens11060662>

Academic Editor: Anna Honko

Received: 29 April 2022

Accepted: 6 June 2022

Published: 8 June 2022

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).