

# Genètica i salut mental



**Elisabet Vilella Cuadrada**

Hospital Universitari Institut Pere Mata  
Universitat Rovira i Virgili  
Insitut d'Investigació Sanitària Pere Virgili  
Cap de grup CIBERSAM

El descobriment de les variants genètiques de nombre de còpia (pèrdues o guanys) i el seu impacte en el neurodesenvolupament i els estudis de genoma complet fets pels consorcis internacionals estan identificant el component genètic dels trastorns del cervell. Aquests descobriments tenen poc més d'una dècada i estan obrint la porta a utilitzar aquest coneixement per enfocar de manera diferent els tractaments i els consells de vida que donem a les persones amb diagnòstics neurològics i psiquiàtrics. Tot i que, en el cas dels trastorns neurològics, la ciència de la genètica està molt més avançada, en aquest article posaré èmfasi en la psiquiatria.

Començaré per parlar de les bases de la genètica en les neurociències i sobre com ha canviat el paradigma del model mendelià que vam estudiar a la universitat, i continuaré per donar algunes pinzellades sobre l'estat actual de la disciplina, sobre els seus conceptes clau i sobre com els avenços recents en aquesta l'estan con-

vertint en un ajut important a la clínica i una àrea de coneixement indispensable per a la clínica de la salut mental i les neurociències.

## El component genètic de la salut mental

Parafraçant la definició de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) aplicada a la salut mental, podríem dir que salut mental és aquella dimensió mental del benestar en què l'individu pot realitzar les seves capacitats, pot fer front als factors vitals estressants, pot treballar productivament i pot contribuir a la seva comunitat. Sabem que la salut mental de cada individu va canviant al llarg de la vida i depèn en part de les seves circumstàncies vitals, però, tal com veurem més endavant, també de la manera com s'expressen els seus gens.

Els gens contenen informació que determina un rang de variabilitat per als nostres comportaments i característiques, tant físiques com mentals. En alguns trets, el rang de variabilitat genètic és molt estret. Per exemple, el color dels ulls, del cabell i de la pell estan altament determinats per la genètica: si heretem un color d'ulls blau, aquest es veurà poc afectat per les circumstàncies ambientals. En canvi, en el cas dels trets de personalitat, la contribució genètica es determina més aviat dins d'un rang, i segons les seves circumstàncies vitals, cada persona es quedarà en el límit baix, mig o alt d'aquest rang.

Per exemple, en el cas del neuroticisme o la inestabilitat emocional, cadascú de nosaltres hereta un rang de susceptibilitat. És a dir, si una persona hereta una susceptibilitat alta però la vida li és favorable, a l'edat adulta aquesta



## La genètica en el nostre comportament

Tot i que ens agrada pensar que individualment ens hem esculpit com hem volgut, en molts dels nostres trets de comportament, el component genètic és més important que l'ambiental: el neuroticisme, l'exposició a les conductes de risc (gaudir amb la velocitat o els esports de risc, provar experiències noves, etc.), la reacció davant situacions estressants, l'autoexigència, l'optimisme... tots ells tenen un component genètic important.

De la mateixa manera que el color dels ulls el determinen una sèrie de gens que heretem dels nostres pares,

alguns trets del nostre comportament també són heretats. Per tant, cal que ens plantejem que si una persona hereta una alta probabilitat d'adoptar conductes de risc, saber-ho ens pot ajudar a gestionar aquesta probabilitat i que les conductes de risc no el portin a un desenllaç indesitjable. Per contra, si una persona hereta una alta probabilitat de ser optimista, aquest coneixement també ens pot ajudar a afavorir i fomentar aquest tret de la seva personalitat.

persona té poc neuroticisme. Contràriament, una persona que hereta el mateix grau de susceptibilitat, però pateix experiències traumàtiques, quan arribi a l'edat adulta, possiblement serà emocionalment inestable.

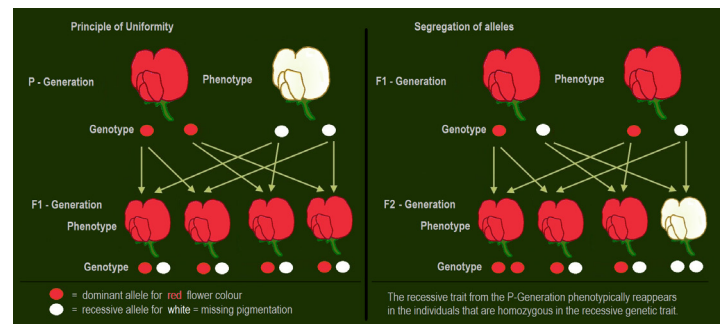
## El paradigma mendelià de la genètica

L'ús del microscopi òptic (segona meitat del segle XIX i primera meitat del segle XX) va permetre observar els cromosomes i establir-ne el cariotip: el nombre i forma de cromosomes com a característica que defineix una espècie. Poc a poc, es va anar associant la presència de "no-normalitats" com, per exemple, intel·ligència per sota de la normalitat, trets dismòrfics facials, infertilitat, entre d'altres) amb determinades anomalies cromosòmiques, conclouent que les anomalies tenien una causa genètica. Així, la disciplina de la genètica humana es va anar desenvolupant tractant d'identificar alteracions cromosòmiques i genètiques que expliquessin la anomalia.

Aquesta genètica es fonamentava en el paradigma de les lleis de Mendel i el paradigma central de la biologia molecular (un gen=una proteïna; una mutació=una malaltia). Així va néixer el catàleg (avui dia d'accés lliure a internet) que coneixem com OMIM (*On-line Mendelian Inheritance in Man*).

L'acumulació d'estudis científics des d'aquells anys ens ha permès identificar que la anomalia en els trets humans té molt sovint una causa únicament genètica o de manera combinada amb factors ambientals, si bé és veritat que un percentatge important d'aquestes (com una

Figura 1. Patrons d'herència mendelians dominant i recessiu



A la figura es mostren els patrons d'herència dominant i recessiu. Anomenem fenotip al conjunt de característiques visibles d'un individu, i genotip a la seva configuració genètica total. Crèdits de la imatge: *Scienza58 - Own work, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=82860527>*

malformació congènita o una discapacitat intel·lectual severa) s'expliquen gairebé exclusivament per una causa ambiental (com per exemple, una infecció severa de la mare gestant). Encara avui, la recerca genètica aporta evidència d'alteracions genètiques causants de diverses característiques observables (que anomenem 'manifestacions fenotípiques') anormals en la població d'un estudi (Figura 1).

Sota aquest paradigma s'explica la base genètica de moltes malalties minoritàries i de quadres sindròmics, entre els quals és freqüent trobar trastorns psiquiàtrics o del sistema nerviós central. Però aquesta genètica no és capaç d'explicar la base genètica de la majoria de casos de persones amb diagnòstics neurològics o psiquiàtrics.

## La genètica de la normalitat

Definim com normal allò que presenta la majoria de la població i com anormal el que només una petita proporció de la població. Un exemple molt il·lustratiu, tot i que emprant una paraula que actualment està desfasada, el tenim en relació a la intel·ligència: en la majoria de la gent és similar, però detectem en la població un percentatge baix d'individus més intel·ligents que la mitjana i els anomenem “super-dotats”, i un percentatge per sota, als que anomenàvem “sub-normals”. La intel·ligència que un individu assoleix a l'edat adulta depèn majoritàriament de dos components: d'una banda, dels gens que ha heretat, i de l'altra, de l'educació que reb. I està clar que una persona que hereta uns gens per ser mitjanament intel·ligent, per més que estudiï moltíssim, no serà més intel·ligent. Igualment, passa en el cas de l'optimisme: cada individu reb una determinació genètica per ser més o menys optimista, i després les vivències i el seu entorn acabaran de modular quin grau d'optimisme assolirà quan sigui mentalment madur.

## I la discapacitat intel·lectual?

Tot i la ingent quantitat d'avenços mèdics, avui dia encara no tenim ben definit quina disciplina de la medicina s'ocupa dels problemes derivats de la discapacitat intel·lectual. Tampoc tenim bons instruments per avaluar-la, mesurar-la i abordar-la. Des del punt de vista de la genètica, fa dècades que, en molts casos, sota d'una discapacitat intel·lectual hi ha una causa genètica, i que coneixent-la, podem saber millor quins dominis de la intel·ligència estan afectats i com podem abordar-la. Per altra banda, un percentatge alt de persones amb discapacitat intel·lectual també tenen un o més trastorns psiquiàtrics, la qual cosa fa que entendre com funciona el cervell d'aquestes persones sigui un gran repte per poder-les ajudar. Tal com veurem més endavant en aquest article, la genètica ens pot ajudar molt.

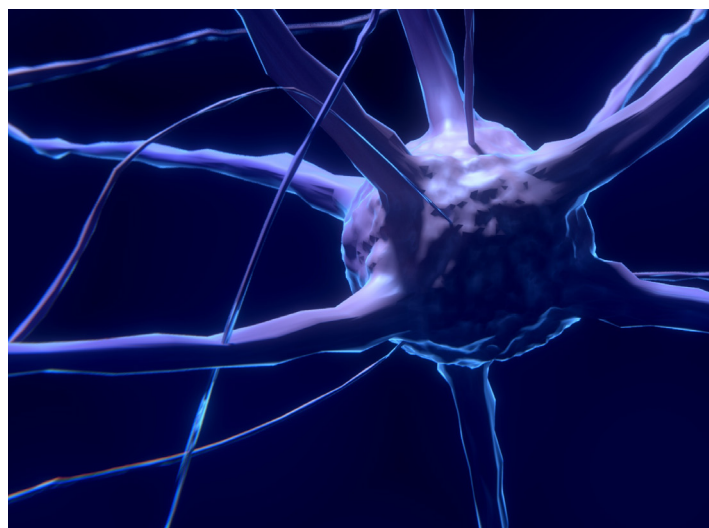
## Trastorns neurològics versus trastorns psiquiàtrics

Tot i que són dues disciplines ben diferenciades, sovint la línia que separa la neurologia de la psiquiatria és confosa. Per motius històrics (perquè els trastorns neurològics històricament han estat associats més a disfuncions biològiques que els psiquiàtrics, i potser també, per l'estigma que han arrossegat aquests darrers), la neurologia com a ciència està molt més avançada que la psiquiatria. La neurologia ha identificat millor les causes genètiques de molts dels trastorns neurològics, i utilitza la genètica per al diagnòstic en molts exemples. No és així en psiquiatria, com veurem més endavant.

## Base genètica dels trastorns neurològics

En neurologia tenim exemples clàssics de genètica mendeliana i no mendeliana. Exemples de genètica mendeliana en neurologia són les mutacions del gen APP i la demència tipus Alzheimer en la forma familiar, o les mutacions del gen HTT i la Corea de Huntington. Però la neurologia també té exemples de genètica no mendeliana. Així, per exemple, els casos de demència tipus Alzheimer no familiar o d'edat d'inici avançada tenen un component genètic, però aquest és complex i amb molta influència de factors ambientals.

El mateix passa amb l'esclerosi múltiple, l'epilèpsia i els trastorns del moviment. Els estudis fets en les darreres dècades basats en l'anàlisi de tot el genoma han permès identificar variants en molts gens que no són determi-



nants per a l'aparició de la malaltia, però que sí que hi confereixen susceptibilitat. Convertit en probabilitats, en el cas de l'esclerosi múltiple per exemple, amb les dades actuals d'aquests estudis de genoma complet, podem dir que determinades variants genòmiques (entre les quals la més important es la regió cromosòmica HLA) expliquen entre un 10 i un 30% de la presència de la malaltia quan ens referim a la població general<sup>1</sup>. En aquests casos, l'anàlisi genètica sola no pot predir amb certesa si la malaltia apareixerà o no en un individu.

## Base genètica dels trastorns psiquiàtrics

Els estudis que es van fer a la segona meitat del segle XX sobre l'herència dels trastorns psiquiàtrics (basats en mostres familiars, de bessons i estudis d'adopció) van sentar les bases del coneixement que tenim avui dia sobre l'heretabilitat en psiquiatria. En alguns trastorns, com ara l'autisme o l'esquizofrènia, l'heretabilitat és molt alta (al voltant del 80%)<sup>2</sup>, mentre que en d'altres, com el Trastorn Obsessiu-Compulsiu i el Trastorn Bipolar, l'heretabilitat és menor, però supera el 50%<sup>3</sup>. Finalment, alguns trastorns psiquiàtrics tenen un component genètic baix (menys del 50%), com els trastorns alimentaris o la depressió.

Quan baixem del nivell poblacional a l'individual hem de ser més prudents, doncs pot haver-hi casos en què el trastorn s'expliqui gairebé al 100% per una o més alteracions genètiques i casos en què el component genètic estigui per sota del 50%.

## Conceptes clau de la genètica aplicada a les neurociències

Per ajudar a la lectura d'aquest monogràfic, definiré alguns conceptes cabdals per entendre la genètica dels trastorns neuropsiquiàtrics:

**1. Genètica no mendeliana o genètica de les malalties complexes.** Els trastorns neuropsiquiàtrics formen part del que anomenem malalties complexes, en primer lloc, perquè la seva base genètica no s'explica sota el paradigma de la genètica mendeliana, i en segon, perquè en la seva aparició i evolució hi intervenen tant factors genètics com ambientals. Ja hem vist en els apartats anteriors que la genètica no mendeliana contempla causes múltiples i té en compte la complexi-

Què vol dir que l'heretabilitat d'un trastorn és del 30 o del 80 %? Doncs són dades d'estudis col·lectius, que ens diuen en quin percentatge la presència dels trastorns estudiats es deu a la genètica i quin percentatge als factors ambientals. Per tant, quan diem que l'esquizofrènia es pot explicar en un 80% per la genètica i un 20% per factors ambientals, ens referim a la població general –és a dir, no diem que, en el cas d'un individu concret, puguem explicar la seva situació en un 80% per la genètica.

tat del nostre organisme i les seves interaccions, i com aquesta afecta i és afectada per la genètica.

**2. Monogènic, oligogènic i poligènic.** Utilitzem el terme monogènic per referir-nos a un tret anòmal o trastorn causat per la mutació d'un sol gen. Si la causa genètica està associada a pocs gens, emprem el terme oligogènic. Finalment, emprem el terme poligènic quan la base genètica es deu al petit efecte de moltes variants genètiques.

**3. Polimorfismes de nucleòtid únic (SNP).** El nostre genoma està farcit de variants polimòrfiques d'un sol nucleòtid (els nucleòtids són) les unitats bàsiques de l'ADN i l'ARN). Quan trobem, en una proporció prou rellevant (més d'un 1%) un nucleòtid diferent a aquell que habitualment està present en la seqüència de l'ADN de la població general, anomenem a aquest fenomen un polimorfisme de nucleòtid únic (SNP, per l'acrònim anglès de Single Nucleotide Polymorphism). És a dir, els SNP són aquells que canvien una sola lletra en una determinada posició de l'ADN. Molts d'aquests SNP no tenen cap efecte, però d'altres poden modificar la forma o la quantitat en què l'ADN s'expressa, donant lloc de vegades a trastorns de la salut.

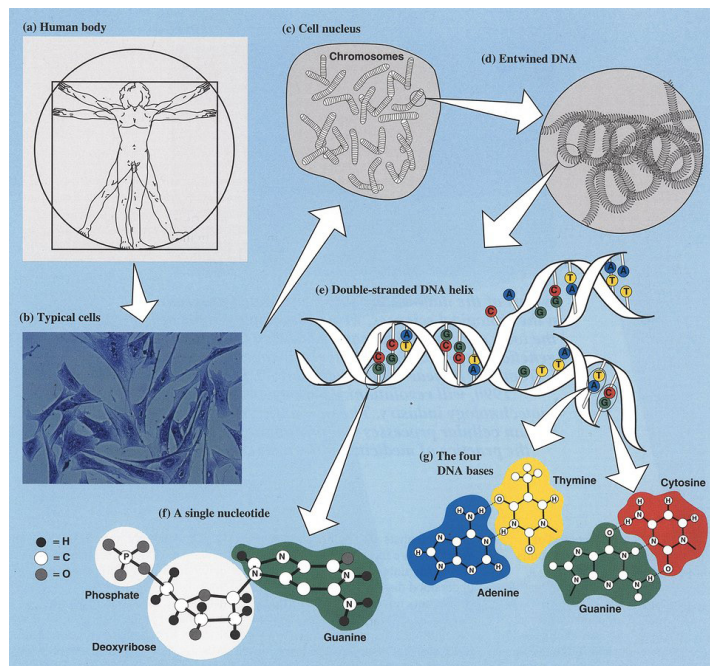
**4. Variacions en el número de còpies (CNV).** Una variació del número de còpia (CNV, per l'acrònim anglès de *Copy Number Variation*) és quan el nombre de còpies d'un gen determinat varia d'una persona a una altra. La pèrdua o guany de fragments d'ADN és un tipus de variant genètica força comú en el nostre genoma. Les anomenem CNV, i es van descobrir fa menys de 20 anys, durant la primera dècada del nostre segle<sup>4</sup>. Tots tenim

variacions en el número de còpies al nostre genoma, i tot i que algunes no tenen cap impacte, d'altres afecten un o més gens i s'associen a diferents trastorns entre els quals n'hi ha de psiquiàtrics i formes de discapacitat intel·lectual.

**5. Heretat versus *de novo*.** En general associem que una malaltia sigui genètica a que s'hereta de pares a fills. Però cal tenir present que les mutacions (o variacions genòmiques) que apareixen *de novo*, és a dir que tenen lloc en les cèl·lules germinals o en les primeres etapes de l'embrió i que per tant acaben presents a gairebé totes o totes les cèl·lules de l'individu, són més freqüents del que pensàvem. Així s'ha demostrat que les CNV associades a trastorns del neurodesenvolupament en un percentatge alt no són heretades sinó que son *de novo*. Per tant, a l'hora d'indicar un estudi genètic a un pacient, la presència de càrrega familiar no és un requisit indispensable.

**6. Epigenètica.** L'epigenètica estudia els canvis que l'ambient condiciona sobre la molècula d'ADN, les proteïnes que l'acompanyen i la seva expressió. L'epigenètica és una disciplina molt avançada en oncologia, però encara a les beceroles en psiquiatria.

**Figura 2. L'estructura de l'ADN i la informació genètica**



Llegenda dels títols: a) cos humà, b) cèl·lules, c) nucli cel·lular, d) ADN entrellaçat, e) hèlix d'ADN, f) nucleòtid, g) les quatre bases de l'ADN. Llegenda dels àtoms: H=Hidrògen, C=Carboni, O=Oxigen, N=Nitrògen, P=Fòsfor. Crèdits de la imatge: ENERGY.GOV - HD.17.106, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=36083755>

## Els estudis de Genoma complet (GWAS)

Els estudis de genoma complet (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*), fets sota el paraigües dels grans consorcis internacionals amb mostres de pacients i controls formades per centenars de milers de participants, han permès identificar, per exemple, uns 300 SNP (polimorfismes de nucleòtid únic) associats a l'esquizofrènia, uns 30 SNP associats al trastorn bipolar i uns 12 associats al trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat.

Recentment s'han publicat els resultats de crear els GWAS de diferents patologies<sup>5</sup> i s'ha vist:

1. Que hi ha una alta correlació genètica deguda a SNP entre trastorns psiquiàtrics (per exemple, entre esquizofrènia i trastorn bipolar, de 0.7, i entre trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat i depressió major, de 0.5).
2. Que hi ha poca correlació entre la genètica deguda a SNP entre trastorns psiquiàtrics i trastorns neurològics.
3. Que hi ha un alt solapament entre els SNP associats als diagnòstics psiquiàtrics i els associats a diagnòstics de l'Eix II, com ara el Trastorn Límit de la Personalitat, o amb trets de la personalitat com el neuroticisme.
4. Que els SNP junts confereixen un risc (conegut com *Poligenic Risk Score*, o PRS), que en el cas de l'esquizofrènia explica aproximadament un 50% de la base genètica. El PRS, però, ara per ara no té aplicació genètica diagnòstica.

La metodologia per analitzar el genoma pels GWAS també permet detectar les CNV. En els mateixos estudis que hem citat al paràgraf anterior i d'altres, s'ha identificat que hi ha unes CNV recurrents que s'associen a diferents fenotips (un fenotip és el conjunt de les característiques observables en un individu, incloses les característiques físiques, el seu desenvolupament, els seus processos bioquímics o fisiològics i el seu comportament). Entre ells trobem individus amb patologies psiquiàtriques com ara discapacitat intel·lectual, autisme i esquizofrènia, entre altres.

Aproximadament, un 2.5% de la causa genètica de l'esquizofrènia s'explica per la presència de 8 CNV recurrents. Amb les dades publicades fins ara, les CNV tindrien menys impacte en els trastorns afectius<sup>6</sup>.

Algunes CNV tenen un gran impacte en les persones portadores. Aquest fet ja es fa palès durant el neurodesenvolupament amb trastorns de la parla, de les funcions cognitives i del comportament, que finalment es consoliden en diagnòstics com l'autisme. Altres persones portadores d'aquestes CNV tenen un desenvolupament cerebral més o menys normal, però, quan arriben a l'adolescència o a principis de l'edat adulta, comencen a manifestar els primers símptomes psiquiàtrics i consoliden un trastorn psiquiàtric amb un component genètic molt fort i un pronòstic difícil.

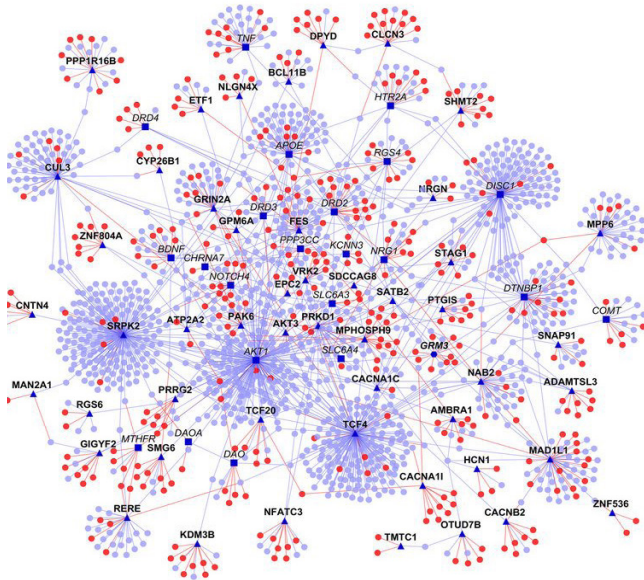
Un exemple és la deleció i les duplicacions al cromosoma 22q11.2 que donen lloc a diferents fenotips entre els quals els més coneguts són la síndrome velocardiofacial i la de DiGeorge<sup>7</sup>. La forma més comú és la deleció del

cromosoma 22q11.2 (abreujat, 22q11.2DS), que té una incidència d'1 de cada 2.000-4.000 naixements. A part de diferents alteracions congènites, el 80% dels portadors d'aquesta CNV desenvolupen al llarg de la vida un trastorn psiquiàtric.

A més a més, es coneixen molt bé les limitacions cognitives dels nens que presenten una deleció del cromosoma 22q11.2, de manera que avui dia, si es diagnostica, es pot fer un pla de tractament i suport vital molt personalit-

## Els tremolors parkinsonians poden confondre's amb efectes secundaris del tractament antipsicòtic. Per tant, el diagnòstic genètic d'aquests pacients pot ajudar molt en la gestió del tractament farmacològic.

Figura 3. Interactoma de l'esquizofrènia



Una interactoma és una representació gràfica de la xarxa d'interaccions entre proteïnes. Els gens associats amb l'esquizofrènia es mostren com nodes de color blau. Els gens detectats en estudis GWAS. Crèdits de la imatge: Madhavicmu - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=48447204>

zat. Molts dels adolescents amb 22q11.2DS (25-30%), quan entren a l'etapa adulta desenvolupen psicosi que pot consolidar-se en un diagnòstic d'esquizofrènia, i un 50% desenvoluparà malaltia de Parkinson abans dels 45 anys.

Els tremolors parkinsonians poden confondre's amb efectes secundaris del tractament antipsicòtic. Per tant, el diagnòstic genètic d'aquests pacients pot ajudar molt en la gestió del tractament farmacològic.

En síntesi, si un 2.5% dels pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia poden tenir una CNV, en aquests casos estaria indicat un assessorament genètic. De fet, per als trastorns del desenvolupament i per la discapacitat intel·lectual el diagnòstic genètic està indicat en general, tal com es publica al BOE (Orden SSI/2065/2014, del 31 de octubre).

## Utilització de la genètica en la pràctica clínica

En l'àmbit assistencial, l'estudi genètic s'ha de fer en les unitats d'assessorament genètic, i pot tenir dos objectius:

**1. La planificació familiar en el sentit més ampli.** Hi ha unitats especialitzades en psiquiatria que fonamentalment es dediquen a explicar com és el component genètic dels trastorns psiquiàtrics als pacients i familiars i a gestionar aquesta informació.

**2. Test genètic de suport al diagnòstic.** A Catalunya, l'assessorament genètic i el test genètic en psiquiatria estan molt poc implementats, tot i que els usuaris són conscients de la utilitat que tindria el seu ús, tal com van respondre en una enquesta feta pel nostre grup de recerca<sup>8</sup>. En neurologia i en altres camps de la medicina amb igual o menys implicació de la genètica, el test genètic està més implementat en la pràctica clínica.

## La medicina més personalitzada del futur

Avui dia, es parla molt de medicina personalitzada, però de fet, es podria dir que la medicina que fem avui dia ja ho és, de personalitzada: el professional sanitari té en compte a la persona que té al davant i s'adapta. No obstant, aquesta personalització es limita a les variables que el professional pot identificar (sexe, edat, pes, alçada, nivell educatiu, ètnia, etc.), però la genètica avui dia és capaç d'ajudar-lo a detectar variables molt precises i d'una molt alta utilitat per al tractament. Per tal de poder utilitzar les variables genètiques, cal que aquestes s'analitzin prèviament.

En el cas de la salut mental, i especialment en psiquiatria, una de les prioritats actualment molt marcades en la disciplina és fer arribar tot aquest coneixement als professionals amb responsabilitats clíniques, i a la vegada, que aquests indiquin la realització de tests genètics, i que els resultats contribueixin a ampliar les bases de dades i al coneixement.

Des de l'Hospital Univeristari Institut Pere Mata estem coordinant un grup de treball amb investigadors de la

xarxa nacional CIBERSAM ([www.cibersam.es](http://www.cibersam.es)) per impulsar la implementació de l'assessorament genètic en psiquiatria. Les nostres línies principals d'actuació són:

- Introduir formació específica en genètica dirigida als psiquiatres en formació.
- Formació específica en psiquiatria dirigida als assessors genètics (genetistes clínics, psicòlegs, etc).
- Elaborar una guia de procediment que identifiqui els casos més rellevants com per exemple els caos de 22q11DS.

## Referències bibliogràfiques:

- 1 Dobson, R., & Giovannoni, G. (2018). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, 26(1), 27-40. doi:10.1111/ene.13819
- 2 Michaelson, J. J. (2017). Genetic Approaches to Understanding Psychiatric Disease. *Neurotherapeutics*, 14(3), 564-581. doi:10.1007/s13311-017-0551-x
- 3 Wendt, F. R., Pathak, G. A., Tylee, D. S., et al. (2020). Heterogeneity and Polygenicity in Psychiatric Disorders: A Genome-Wide Perspective. *Chronic Stress*, 4, 247054702092484. doi:10.1177/2470547020924844
- 4 Merikangas, A. K., Corvin, A. P., & Gallagher, L. (2009). Copy-number variants in neurodevelopmental disorders: Promises and challenges. *Trends in Genetics*, 25(12), 536-544. doi:10.1016/j.tig.2009.10.006
- 5 Lee, P. H., Anttila, V., Won, H., et al. (2019). Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*, 179(7). doi:10.1016/j.cell.2019.11.020
- 6 Clair, D. S. (2013). Structural and copy number variants in the human genome: Implications for psychiatry. *British Journal of Psychiatry*, 202(1), 5-6. doi:10.1192/bjp.bp.112.109579
- 7 Sullivan, K. E. (2018). Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. *Immunological Reviews*, 287(1), 186-201. doi:10.1111/imr.12701
- 8 Martorell, L., Sanfeliu, A., & Blázquez, A. (2019). Genetics and genetic counseling in psychiatry: Results from an opinion survey of professionals and users. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(8). doi:10.1002/mgg3.830

Contacta amb nosaltres per a qualsevol pregunta:

**[brain@clustersalutmental.org](mailto:brain@clustersalutmental.org)**

Per contactar directament amb l'autora:

**[Elisabet Vilella Cuadrada - vilellae@peremata.com](mailto:vilellae@peremata.com)**