— Grau
en **Traducció**
i Interpretació

Treball de Fi de Grau

Traducción comentada del inglés al español del artículo "Involvement of Genetic and Environmental Factors in the Onset of Depression" y elaboración de tres glosarios terminológicos

Gerard Alsedà Plana

Tutor/a: Núria Fernández
Seminari 202: Traducció cientificotècnica

Curs 2013-2014

upf. Universitat Pompeu Fabra Barcelona
Facultat de Traducció i Interpretació

ABSTRACT

For a translator, it is important to establish a proper working methodology according to the demands of the scientific text. The principal aim of this academic work is to use all the knowledge, skills and ability that I have acquired during this 4-year academic training period to solve all the difficulties that may appear during the translation of a scientific article, which will be an important part of this paper. The original paper deals with the genetic and environmental factors that have an influence on whether a psychological disorder will develop or not. Additionally, there is also a comments section where the most complex, problematic and unique aspects of this field that have appeared throughout the paper or the previous documentation period are gathered and analyzed. There are also three terminology glossaries containing a large number of words and expressions which Spanish analogous require further explanation due to their difficulty. By reading this last section, it is possible to perceive the features of scientific language, such as conciseness and precision and to note to what extent are these features essential in the wording of this kind of text. Facing a text of such difficulty has been an opportunity to realize that absorbing a great amount of literature on the subject, suspecting of every single word and not being afraid of spending too much time in solving each problem is essential in order to be able to provide an excellent quality translation.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN 1

2. ARTÍCULO TRADUCIDO 3

3. COMENTARIO 18

3.1. Siglas 18

3.2. Nombres de los genes 18

3.3. Necesidad de parafrasear 19

3.4. Palabras polisémicas 20

3.5. Registro 21

3.6. Traducciones inmediatas 22

3.7. Reformulaciones 22

3.8. Giros del lenguaje 23

3.9. Nombres de sustancias 25

3.10. Tratamiento de la bibliografía del artículo 25

4. GLOSARIOS 28

4.1. Glosario de terminología específica del artículo del ámbito de la genética 28

4.2. Glosario de terminología específica del artículo no perteneciente al ámbito de la genética 30

4.3. Glosario de terminología inespecífica 35

5. CONCLUSIONES 47

6. BIBLIOGRAFÍA DEL TRABAJO 49

6.1. Artículos 49

6.2. Libros 50

6.3. Recursos electrónicos 52

7. ANEXO 53

1. INTRODUCCIÓN

En este momento de los estudios, tan cerca de la incorporación al mercado laboral, es necesario empezar a pensar en el futuro próximo. En mi caso, el futuro está muy relacionado con la traducción científica, una materia que me apasiona y en la que me gustaría seguir formándome.

En este sentido, el trabajo de fin de grado es para mí una oportunidad perfecta para sumergirme en este ámbito de la traducción. Mi intención es profundizar en el proceso de traducción de una de las tipologías textuales que abarca la traducción científica: el artículo científico. Con ello, pretendo emplear los conocimientos y destrezas que he adquirido durante estos cuatro años de formación para resolver todas las dificultades que me presente el texto original.

Mediante este trabajo intentaré establecer una metodología de trabajo adecuada a las exigencias del texto científico y que me pueda resultar útil en un futuro al traducir textos de este tipo o similares. Es por este motivo que el trabajo no solo incluye la traducción del artículo, sino que consta de otras tareas que complementan al ejercicio de traducción y que permiten un análisis más exhaustivo de muchos aspectos del ámbito científico. Estas tareas, que me permitirán progresar en este campo, son la elaboración de glosarios de terminología y construcciones gramaticales típicas de este lenguaje que aparecen en el texto y el comentario de los aspectos más destacables, con el objetivo de facilitar la comprensión y la interiorización de las dificultades que presenta dicho artículo y de las peculiaridades del lenguaje científico en general.

Este trabajo consiste en la traducción del artículo "Involvement of Genetic and Environmental Factors in the Onset of Depression", recuperable desde el siguiente enlace: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897684/pdf/en-22-235.pdf. He seleccionado este artículo porque el tema de la depresión, así como su tratamiento, es de gran interés para mí. Además, dentro de la tipología textual del texto científico, es muy variado: el artículo tiene un *abstract*, un fragmento en el que se analizan hipótesis, una descripción de resultados, unas conclusiones y varias figuras con descripciones detalladas. Esto me ha permitido experimentar las dificultades propias de cada tipo de texto. Por último, otro motivo por el que me he decantado por este texto es porque se trata de un texto de un registro muy elevado, con el que puedo poner a prueba mi

habilidad al traducir y mi capacidad de búsqueda y selección de información, además de seguir aprendiendo gracias a la terminología y las estructuras lingüísticas que contiene.

2. ARTÍCULO TRADUCIDO

Implicación de los factores genéticos y ambientales en el inicio de la depresión

Toshitaka Nabeshima y Hyoung-Chun Kim

En primer lugar, este artículo presenta un análisis breve de las hipótesis anteriores sobre la depresión y, en segundo lugar, se centra en la implicación de los factores genéticos y ecológicos en la aparición de la depresión. Según la investigación epidemiológica, entre el 30 % y el 40 % de los casos de trastorno bipolar están relacionados con un factor genético. Por lo tanto, los factores ambientales desempeñan un papel más importante en la aparición de la depresión. Son comunes la resiliencia y la resistencia al estrés; así pues, aunque se puede recibir un grado de estrés determinado durante el periodo perinatal o el embrionario, poseer una predisposición genética a los trastornos mentales no implica el desarrollo futuro de estos. Sin embargo, esta predisposición genética a los trastornos sí debilita la resistencia a los estreses recibidos durante la pubertad y, sin la capacidad de recuperación, se desencadena un trastorno mental. La observación de que la aparición de varias enfermedades se produce cuando el tipo equivocado de marca epigenética es introducido o añadido en el momento o en el lugar equivocados refleja la importancia de la epigenética en el mantenimiento de un desarrollo y una biología normales. La implicación de los factores genéticos y ambientales en el inicio de la depresión se investigó con relación a la epigenética. Cuando los ratones con el gen anómalo alterado en la esquizofrenia 1 (DISC1) se vieron expuestos a un estrés derivado de un crecimiento en aislamiento, se observaron conductas anormales depresivas y una disminución de la expresión génica de la tirosina hidroxilasa de la parte frontal del córtex realizada por supresión epigenética mediante la metilación del DNA. La disminución de la dopamina de la parte frontal del córtex desencadena trastornos de conducta. La administración de un antagonista de los receptores de glucocorticoides conllevó la mejora de los síntomas de trastorno mental hasta alcanzar la recuperación completa de los trastornos neurológicos y de conducta. Estos resultados parecen indicar un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de la depresión.

INTRODUCCIÓN

En esta sociedad moderna en la que vivimos, abundan los factores estresantes y es difícil mantener un estado de ánimo calmado. La pubertad, el periodo de transición entre la infancia y la madurez, tanto para la mente como para el cuerpo, pone de manifiesto varios factores estresantes, pero opone poca resistencia a estos estreses, lo que conlleva que los adolescentes desarrollen una propensión a los trastornos mentales. Algunos de los trastornos mentales a los que son susceptibles los adolescentes son los trastornos afectivos y la esquizofrenia [1].

Uno de los trastornos del estado de ánimo es el trastorno bipolar (trastorno maníaco-depresivo), en el que una persona alterna entre síntomas de depresión (melancolía, pérdida de la motivación, falta de autoconfianza, pérdida del apetito e insomnio) y síntomas de manía (sentimiento de estar capacitado para cualquier cosa, sentirse alegre a pesar de no dormir, hablar sin cesar durante todo el día, gastar dinero precipitadamente, ludopatía y otras formas de euforia). La esquizofrenia conlleva síntomas como la alucinación y el delirio (síntomas positivos), ganas de aislarse y de no hablar con la gente (síntomas negativos) y deficiencia cognitiva. Durante la pubertad, los adolescentes que se ven afectados por estreses como la inconformidad social, el aislamiento, el acoso escolar, las provocaciones de los demás, la pérdida de un familiar cercano, ser criado por una madrastra o la drogadicción son propensos a la aparición de estos trastornos del estado de ánimo y de esquizofrenia. En el 2011, el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar japonés decidió añadir las enfermedades mentales a las "Four Major Diseases" (las cuatro enfermedades más frecuentes) –cáncer, ictus, cardiopatía y diabetes–, que reciben un tratamiento prioritario en las políticas de actuación médicas del país, y así se creó "Five Major Diseases" (las cinco enfermedades más frecuentes) [2].

Entre estas enfermedades mentales, la prevalencia de la depresión a lo largo de la vida del paciente es alta (se sitúa entre el 10 % y el 15 %) y se calcula que, en el 2020, la depresión será la segunda causa principal de las enfermedades que ocasionan una disminución de la esperanza de vida. La depresión es, a menudo, uno de los antecedentes del suicidio y, en el 2009, el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar japonés estimó que la pérdida societal a causa del suicidio y la depresión fue de 2,7

billones de yenes (27.000 millones de dólares) [3]. Por lo tanto, tratar la depresión es un reto urgente. Este artículo presenta un análisis breve de las causas de la depresión e introduce los resultados recientes en un modelo animal de la depresión.

CAUSAS DE LA DEPRESIÓN

Los pacientes que padecen cáncer [4, 5], dolor crónico [6], diabetes u otras enfermedades crónicas de este tipo [7] tienen una probabilidad cada vez mayor de desarrollar la depresión a medida que la gravedad de la enfermedad aumenta [8]. También se ha establecido una relación entre los tipos psicológicos obsesivo y melancólico, entre otros, y la susceptibilidad a la depresión. Los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades físicas también pueden causar depresión. De estos fármacos terapéuticos hay distintos tipos y son los siguientes: fármacos antidepresivos, hormonales, antiulcerosos, antituberculosos, antiparkinsonianos, inmunomoduladores y psicotrópicos [9].

LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA

Rauwolfia serpentina (conocida también como *boboró*) tiene propiedades hipotensivas y sedantes y se ha utilizado en la medicina tradicional india para el tratamiento de la hipertensión y de las enfermedades mentales. Un efecto secundario es que algunos pacientes acuden por primera vez a la consulta médica con síntomas depresivos [10, 11]. Posteriormente, se demostró que la reserpina, un componente de *Rauwolfia serpentina*, reduce la cantidad de monoaminas, como la serotonina, la dopamina o la noradrenalina, que son neurotransmisores, y que, por consiguiente, causa la aparición de síntomas depresivos. Los pacientes que presentan tuberculosis, una enfermedad incurable, a menudo desarrollan depresión. Por otra parte, el fármaco antituberculoso iproniazida, que se emplea en el tratamiento de la tuberculosis, presenta una actividad que mejora el estado de ánimo de los pacientes. Presumiblemente, este efecto deriva de la inhibición de la acción de las enzimas que degradan la monoamina y del aumento de la concentración de monoamina resultante [12]. Además, también se ha determinado

que el antidepresivo tricíclico imipramina inhibe la actividad de los transportadores que captan las monoaminas procedentes del espacio sináptico, y, de este modo, se produce un aumento de la cantidad de monoaminas que se encuentran en dicho espacio [13].

En vista de estos hechos, la hipótesis monoaminérgica presupone que la depresión se presenta como una disfunción de los nervios en los que las monoaminas son neurotransmisores [14].

Sin embargo, existe un contraargumento que afirma que no se puede explicar el inicio de la depresión mediante la hipótesis monoaminérgica: no existe relación alguna entre los síntomas de la depresión y los cambios en la concentración de metabolitos de monoamina de la sangre y de la orina. Además, los antidepresivos tricíclicos causan inmediatamente un aumento de las concentraciones de monoamina pero no dejan efectos antidepresivos si no se suministran durante un periodo de dos semanas o más [14]. Por otra parte, la depresión no se manifiesta en todos los pacientes que consumen reserpina.

LA HIPÓTESIS DE RECEPTORES

Los datos clínicos siguientes han dado pie a la hipótesis de que la hiperactividad de los receptores de monoamina desempeña un papel en el inicio de la depresión.

Se ha detectado una cantidad alta de receptores de serotonina cerebrales en las víctimas del suicidio [15]. La administración reiterada de fármacos antidepresivos tiene como resultado una reducción del número de receptores β de serotonina y de noradrenalina. Estos datos indican que la neurotransmisión por medio de los receptores de monoamina se incrementa en pacientes con depresión. Los antidepresivos reducen el número de estos receptores, debilitan la neurotransmisión y moderan la hiperactividad monoaminérgica del sistema nervioso [16]. Por el contrario, los pacientes con depresión experimentan un incremento del número de autoreceptores, es decir, receptores 5-HT1A, que suprimen la liberación de monoamina. Por esta razón, es posible que, con una disminución de la monoamina libre, la neurotransmisión no se produzca

correctamente. Los antidepresivos reducen el número de autoreceptores, incrementan la cantidad de monoamina libre y potencian la función nerviosa monoaminérgica.

Además, se ha determinado que el tratamiento de larga duración mediante antidepresivos reduce la sensibilidad de los receptores adrenérgicos β y, a la vez, incrementa las respuestas contra una estimulación adrenérgica α y serotoninérgica, lo que sugiere que la modulación de la sensibilidad del receptor puede ser un mecanismo de acción común a los antidepresivos tricíclicos, unos antidepresivos atípicos [17, 18].

LA HIPÓTESIS DEL FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO

La hipótesis que explica la depresión mediante el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) postula que una pérdida de BDNF está directamente involucrada en la fisiopatología de la depresión y que el restablecimiento de esta pérdida es posible que dependa de la eficacia terapéutica del tratamiento con antidepresivos: una disminución de la concentración de BDNF se asocia tanto a la depresión en humanos como a varios modelos de roedores de este trastorno. Varios antidepresivos clínicamente efectivos aumentan las concentraciones de BDNF [19, 20]. Además, las infusiones de BDNF directas y la sobreexpresión genética muestran una actividad similar a la de los antidepresivos [21-23]. A pesar de que esta teoría ha recibido un apoyo experimental considerable, cada vez hay más estudios que generan pruebas que determinan que la teoría no solo es inconsecuente, sino que incluso contradice directamente a la hipótesis: varios estudios han generado resultados negativos y otros han descrito hallazgos que contradicen directamente la existencia de una relación causal simple entre las concentraciones de BDNF cerebrales totales y el estado de ánimo [24, 25]. Asimismo, la falta de fenotipo depresivo espontáneo de los ratones con el gen BDNF inactivado, los resultados negativos procedentes de estudios de población a gran escala y las conclusiones contradictorias en relación con el polimorfismo génico debilitan la hipótesis que explica la depresión mediante el BDNF [26].

FACTORES GENÉTICOS IMPLICADOS EN EL INICIO DE LA DEPRESIÓN

Cuando en los parientes directos (padres, hijos y hermanos) de un individuo hay una persona con depresión, la incidencia familiar es de 1,5 a 3 veces mayor [27, 28]. Las investigaciones llevadas a cabo a partir de gemelos idénticos han mostrado que si uno de los gemelos presenta depresión, la probabilidad de que el otro también la presente oscila entre el 25 % y el 93 % [29]. Estos informes conllevan que, en algunos casos, los factores genéticos pueden desempeñar un papel en el inicio de la depresión. Algunos estudios que examinan postmortem los cerebros de los individuos con depresión y que usan modelos de depresión animales han determinado que el miembro 1 de la subfamilia B del casete de unión a ATP (ABCB1) [30], la histona desacetilasa (HDAC6) [31], una región activadora relacionada con la transcripción génica del transportador de serotonina (5-TT LPR) [32, 33], la neuritina [34] y el gen alterado en la esquizofrenia 1 (DISC1) [35] son genes candidatos. Se puede observar comportamiento depresivo en ratones con una deficiencia génica en el antígeno asociado a melanoma D1 (MAGE-D1), un miembro de la familia de antígenos asociados a melanoma, por lo que hemos sugerido con anterioridad que esta molécula también es un gen candidato para justificar el inicio de la depresión [36].

Deficiencia en el gen MAGE-D1

La primera observación realizada en ratones con una deficiencia en el gen MAGE-D1 muestra un comportamiento anormal similar al que se observa en pacientes con depresión, que implica un grado mayor de fatiga, una limitación de las capacidades psicomotrices, y reducciones de la sociabilidad, de la motivación y de la ansia (Fig. 1). La liberación de serotonina también disminuye en la parte frontal del córtex y del hipocampo. En ausencia de MAGE-D1, los transportadores de serotonina no resultan ubiquitinados, lo que conduce al transportador a degradarse y, por consiguiente, los proteosomas no llevan a cabo esta acción. Una abundancia excesiva de transportadores y una mayor captación de serotonina en la zona sináptica son el resultado de esta ausencia. En consecuencia, se reduce la cantidad de serotonina libre. La sertralina, un inhibidor de los transportes de serotonina, atenúa los comportamientos anormales

mencionados anteriormente. La imipramina también mitigó algunos de estos comportamientos [37] (Fig. 2).

Actualmente, la depresión es diagnosticada por un psiquiatra que se basa en los síntomas del paciente. Sin embargo, aproximadamente el 80 % de los pacientes que se visitan por primera vez acuden a un médico especialista en medicina interna, pero no recibe un diagnóstico adecuado. Si se pudiera proporcionar marcadores biológicos similares al de la glucemia en el caso de la diabetes para facilitar el diagnóstico, incluso un médico de cabecera podría realizarlo. Debido a que los pacientes con depresión intratable tienen en los linfocitos cantidades bajas de transportadores de serotonina ubiquitinados, hemos solicitado una patente y hemos propuesto la posibilidad de que la cantidad de transportadores de serotonina marcados por la ubiquitina pueda ser un marcador biológico para el diagnóstico de la depresión [38].

Defectos en el gen alterado en la esquizofrenia 1 (DISC1)

En Escocia, en cinco generaciones de una misma familia hay varios pacientes con trastornos psiquiátricos, entre los que se encuentran la esquizofrenia y los trastornos del estado de ánimo. El gen alterado en la esquizofrenia 1 (DISC1) era de una longitud menor en estos pacientes en comparación con el de los individuos sanos del grupo control [35]. A continuación se determinó que el producto proteico del DISC1 es necesario para el desarrollo neural [38].

Extrajimos embriones de ratón de 14 días de vida del útero materno y los sometimos a un tratamiento en el que se silenció, mediante el uso de siRNA, el gen DISC de la parte frontal del córtex. Los embriones fueron introducidos de nuevo en el útero para que continuaran la gestación y experimentaran un parto natural, con el objetivo de comprobar si manifestaban o no un comportamiento anormal ocho semanas más tarde [39]. Estos ratones mostraron un desarrollo neural retardado, una red neural poco desarrollada y una función reducida de los nervios situados en la parte prefrontal del córtex, de los que la dopamina es un neurotransmisor. Asimismo, mostraron respuestas más intensas a sustancias estimulantes, disfunción de la atención y del aprendizaje en pruebas de percepción visual y disfunción de la atención y de la cognición en pruebas

de inhibición por estímulo previo [39]. Por consiguiente, cuando se evita que un gen específico desempeñe su función, se observa un comportamiento anormal en los ratones.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO: LA HIPÓTESIS DE LOS DOS EVENTOS MUTACIONALES (HIPÓTESIS DE KNUDSON)

Cuando tiene lugar durante los periodos embrionario o perinatal, el primer evento mutacional (que se presenta a continuación y que incluye factores genéticos y factores ambientales) parece ser la causa de los trastornos del desarrollo neurológico y crear circunstancias favorables para que se inicien síntomas psiquiátricos, como los trastornos afectivos y la esquizofrenia [40, 41].

El primer evento mutacional:

Factores ambientales: complicaciones obstétricas, nacimiento con desnutrición o durante el invierno, nacimiento y/o crecimiento en una gran ciudad, una infección gripal en mitad del periodo de gestación o relaciones con miembros de la familia (niños de alto riesgo).

Factores genéticos (mutaciones en los genes): ABCB1, HDAC6, 5-HTT LPR, DISC1, neuritina, desbindina, neuregulina-1, catecol-O-metiltransferasa (COMT) y prolina deshidrogenasa (PRODH).

La teoría sugiere que los niños que experimentan el primer evento mutacional son vulnerables a trastornos psiquiátricos y, cuando experimentan el segundo evento mutacional durante la pubertad, pueden desarrollar trastornos afectivos o esquizofrenia [40, 41].

El segundo evento mutacional:

Factores ambientales: estrés mental, inconformidad social, aislamiento y otras formas de comunicación reducida, acoso escolar, pérdida de un familiar cercano, ser criado por una madrastra o drogadicción.

Según las investigaciones epidemiológicas, aproximadamente el 80 % de los casos de trastorno bipolar implican un factor genético. En el caso de la depresión, no obstante, los factores genéticos representan en torno a un 30 %-40 %, y los factores ambientales desempeñan un papel más significativo [29]. La resiliencia y la resistencia al estrés son frecuentes; de tal modo que, aunque se pueda recibir una cierta cantidad de estrés durante los periodos embrionario y perinatal, tener una predisposición genética a los trastornos mentales no implica que estos se desarrollen [42].

El enriquecimiento ambiental (EA) –la adición de tubos, escaleras y ruedas para correr en un entorno en el que se disponga de más espacio– potencia las funciones motriz, sensorial y cognitiva. El EA tiene efectos fisiológicos y de comportamiento beneficiosos en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas y de trastornos psiquiátricos. El hecho de que el EA puede acarrear una mejora de las perturbaciones emocionales inducidas por el estrés psicológico es de especial importancia [43-45].

Sin embargo, tener una predisposición genética a los trastornos sí debilita la resistencia a los estreses recibidos durante la pubertad y, si no se posee la capacidad de recuperación, se desencadena un trastorno mental. Después del crecimiento, se observaron comportamientos anormales como resultado de la inactivación del gen DISC1 [39], por lo que los ratones fueron manipulados genéticamente para que tuvieran una acumulación extra del gen DISC1 anormal en el cerebro con el objetivo de poder determinar si el comportamiento también sería anormal. No obstante, no se observó ninguna anormalidad sustancial en el comportamiento. Para investigar la interacción entre los factores genéticos y los ambientales, estos ratones fueron sometidos a estreses, para así poder determinar si manifestarían comportamientos anormales [46, 47].

En un único estudio, cuando los ratones salvajes sin anormalidades genéticas (ratones C57BL/6J) fueron separados de sus madres y hermanos y criados individualmente (nivel alto de estrés) a las 2 a 7 semanas de edad, se detectó un comportamiento anormal después de alcanzar la edad adulta [48]. Sin embargo, en otro estudio, no se observó ningún comportamiento anormal cuando los ratones salvajes fueron separados de los hermanos y criados de manera aislada (nivel bajo de estrés) a las 5 a 8 semanas de edad, un periodo de tiempo que equivale a la pubertad [47]. Se investigó qué es lo que ocurre cuando los ratones que poseen el gen anormal DISC1 (G) son sometidos a este nivel

bajo de estrés (E) [47]. Cuando los ratones con el gen G fueron sometidos a E (una combinación de factor genético y factor estresante ambiental que designamos GXE), a pesar de que el estrés era débil, manifestaron los comportamientos anormales siguientes: comportamiento social reducido, comportamiento depresivo en pruebas de natación forzada, atención y función cognitiva disminuidas en pruebas de inhibición por estímulo previo, deficiencia en el aprendizaje y en la función de la memoria en pruebas de percepción visual y respuestas más intensas a sustancias estimulantes [47] (Fig. 3).

Por consiguiente, los factores genéticos y los ambientales están muy implicados en el inicio de los trastornos mentales.

Entendemos por expresión genética la transcripción de la información a RNA a partir de información genética presente en el DNA, y la creación de una proteína a partir de la información procedente del RNA. En los últimos años, se ha dilucidado la existencia de la epigenética, un mecanismo mediante el que se regula la función genética sin cambiar la estructura de los genes. La epigenética abarca casos en los que la metilación o desmetilación del DNA pone en marcha o no el proceso sin producir cambios en la secuencia de bases nitrogenadas del DNA, así como casos en los que el DNA envuelve a las histonas, los elementos estructurales proteicos del cromosoma, y el proceso se activa o no cuando estas se someten a la metilación, la acetilación o la fosforilación [49].

Actualmente, la investigación con relación a la epigenética despierta un gran interés como consecuencia de los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos causantes de fenómenos epigenéticos y de su predominio como contribuyentes a la aparición de enfermedades humanas. La observación de que algunas enfermedades se manifiestan cuando se introduce o añade el tipo equivocado de marca epigenética en el momento o lugar equivocados refleja la importancia del papel de la epigenética en el mantenimiento de un desarrollo y de una biología normales. Por ejemplo, la hipermetilación de un mismo gen como un episodio incipiente en la oncogenia, así como un paisaje epigenético de metilación específica del tipo tumoral, sugieren un papel causal claro de la metilación del DNA en el cáncer [50]. En el caso de los organismos pluricelulares, la capacidad de persistencia de las marcas epigenéticas durante el desarrollo y de transmisión potencial a la descendencia puede ser necesaria

para generar una gran diversidad de fenotipos diferentes procedentes del mismo genotipo [50]. Aunque la tasa de concordancia alta de trastorno bipolar en gemelos monocigóticos (MC) respalda la contribución de los factores genéticos a la aparición de este trastorno, es importante destacar que esta no alcanza el 100 %. Puesto que se ha determinado que los gemelos MC poseen genomas idénticos, estos hechos ponen de manifiesto la importancia de los factores epigenéticos o ambientales en el inicio de los trastornos mentales. De hecho, en varios grupos se han detectado diferencias epigenómicas considerables entre gemelos MC.

Un estudio sobre la relación entre el gen anómalo DISC1 y el estrés durante el crecimiento en aislamiento (GXE) descrito anteriormente reveló que la metilación del DNA suprimía epigenéticamente la expresión génica de enzimas que sintetizan la dopamina [47]. La disminución de la cantidad de este neurotransmisor de la parte frontal del córtex afecta a la neurotransmisión negativamente, lo que desencadena trastornos de comportamiento. Después del crecimiento en aislamiento, los ratones seguían mostrando una función génica reducida, incluso tras reincorporarse al crecimiento en grupo durante tres meses. Esto es consecuencia de la secreción en exceso de glucocorticoides causada por el estrés, y el administración de un antagonista de los receptores de glucocorticoides implicó la remisión completa de los trastornos neurológicos y de comportamiento [47] (Fig. 3).

Cada vez está mas claro que la función génica está determinada por el impacto epigenético que causa el entorno de crecimiento, el estrés o el suministro de sustancias después del nacimiento. En consecuencia, como sucede con los gemelos idénticos, a pesar de haber nacido con estructuras génicas idénticas, las diferencias en el entorno después del nacimiento pueden determinar el funcionamiento de un gen anómalo. Es posible que estas diferencias determinen la aparición de un trastorno mental.

CONCLUSIÓN

El maltrato o el abandono parental, el acoso escolar o las provocaciones por parte de amigos o la sobreexplotación de los empleados de los talleres clandestinos son algunos de los entornos con una probabilidad mayor de ser afectados por este trastorno mental.

Es por este motivo que ha habido un número tan alto de pacientes con depresión en los últimos años y el número de víctimas por suicidio se ha situado aproximadamente en 30 000 personas al año en Japón. Sin embargo, parece que incluso con una predisposición genética a las enfermedades mentales congénita, es posible ser resistente a ellas. Un entorno de crecimiento favorable después del nacimiento o el ejercicio pueden aumentar la resiliencia. La gente debería crear entornos enriquecidos en los que se ayuden entre ellos y se apoyen, se ejerciten de manera activa y aumenten su resistencia frente al estrés.

FIGURAS DEL ARTÍCULO

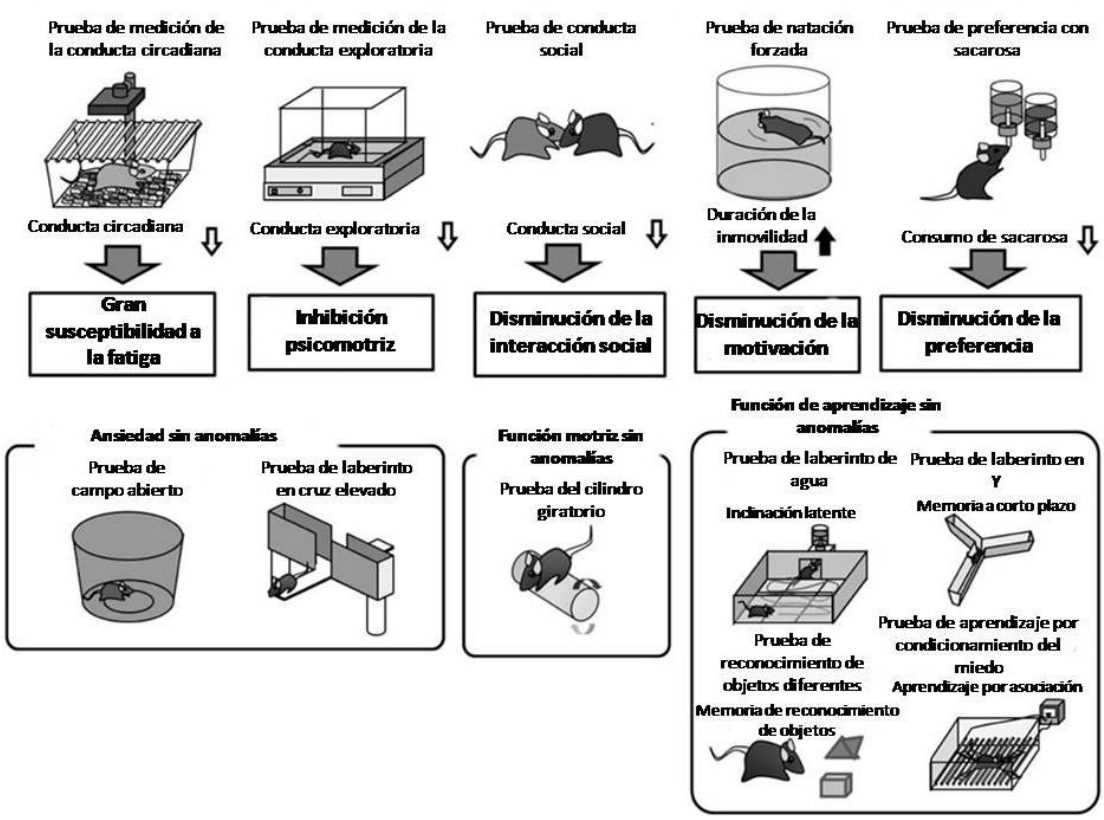

Fig. 1. Método para evaluar comportamientos que podrían indicar trastornos mentales y el comportamiento de ratones con defectos en el gen del antígeno asociado a melanoma D1 (MAGE-D1). Se han evaluado los comportamientos depresivos en ratones con el defecto en el gen MAGE-D1 mediante una prueba de medición de la conducta exploratoria y circadiana, una prueba de conducta social, una prueba de natación

forzada y una prueba de preferencia con sacarosa. En los ratones con el gen MAGE-D1 inactivado se observó una reducción de las conductas circadiana, exploratoria y social y del consumo de sacarosa, así como una duración prolongada de la inmovilidad. Esto equivale a fenotipos de conducta muy susceptibles a la fatiga, inhibición psicomotriz, disminuciones en la interacción social, en el ansia y en la motivación, respectivamente. No obstante, los ratones con el gen MAGE-D1 inactivado no mostraron ninguna anomalía en la ansiedad en las pruebas de campo abierto y del laberinto en cruz elevado; como tampoco la mostraron en la función motriz en la prueba del cilindro, ni deficiencias en el aprendizaje y en la memoria en las pruebas de búsqueda de agua, del laberinto en Y, de reconocimiento de objetos diferentes y de aprendizaje por condicionamiento del miedo.

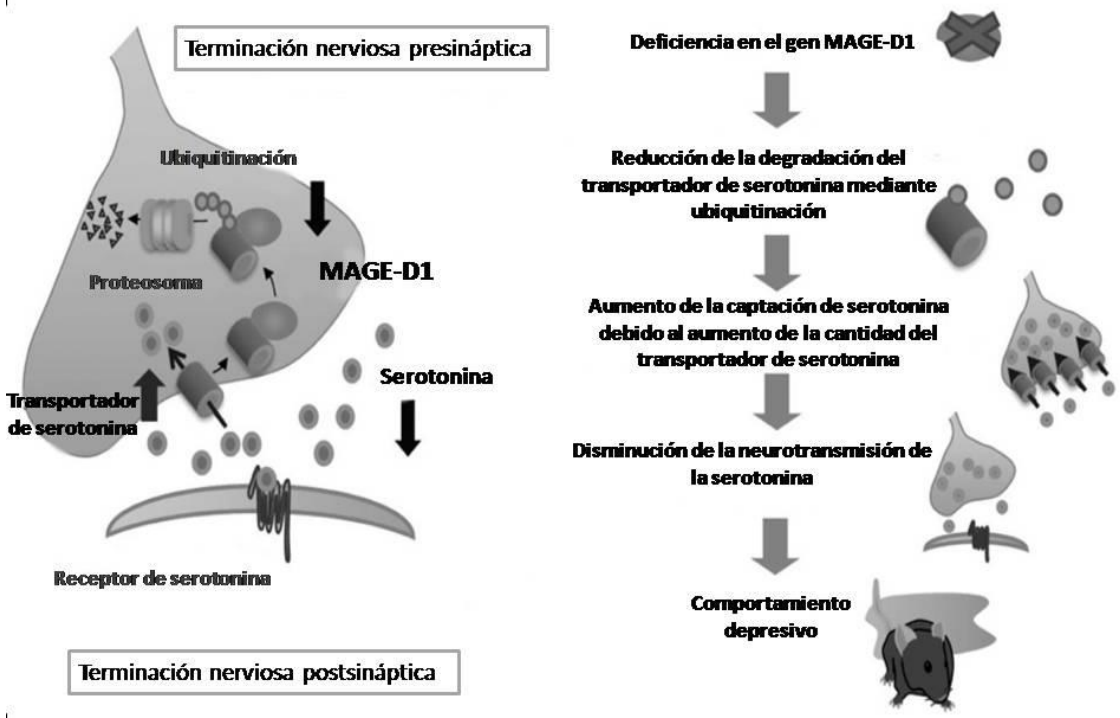

Fig. 2. Implicación de la absorción anómala de serotonina potenciada debida a la disminución de la ubiquitinación del transportador de serotonina en conductas depresivas en ratones con el gen MAGE-D1 inactivado. Se produjo una disminución en las concentraciones de serotonina y en la liberación en el cerebro de estos ratones. Sin

embargo, no se observó ninguna disminución de la expresión del mRNA de la enzima que sintetiza la serotonina ni ningún aumento del mRNA de la enzima que degrada la serotonina o del mRNA de la proteína que regula las concentraciones del transportador. Es de especial interés mencionar que se observó una ubiquitinación reducida del transportador de serotonina en los ratones con el gen MAGE-D1 inactivado. Estos resultados indican que el aumento en la absorción anómala de serotonina debida a una disminución del transportador de serotonina está implicado en el comportamiento depresivo de los ratones con el gen MAGE-D1 inactivado. Además, las valideces predictiva, conceptual y aparente de estos ratones proporcionan un modelo para explicar la depresión. Se podría esperar el desarrollo de antidepresivos nuevos que tengan como objetivo el mecanismo que se encarga de regular el gen MAGE-D1 y el transportador de serotonina ubiquitinado.

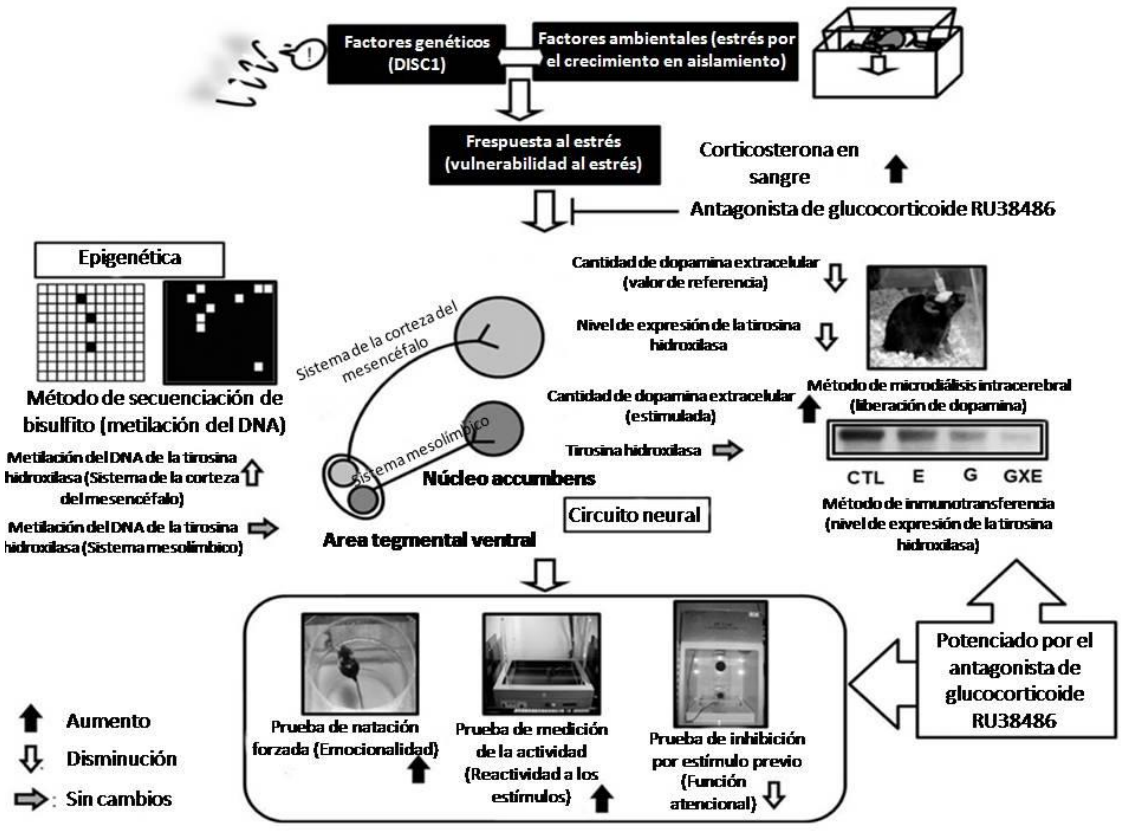

Fig. 3. Implicación de los factores ambientales y genéticos en el inicio de la depresión. Los factores estresantes durante la infancia y la adolescencia influyen en la maduración posnatal del cerebro y en los patrones de comportamiento humano en la edad adulta. Además, un exceso de factores estresantes conducen a la aparición de trastornos neuropsiquiátricos iniciados en la edad adulta. Un pequeño estrés de aislamiento afecta a la proyección mesocortical de las neuronas dopaminérgicas en las que se produce la hipermetilación del DNA de la tirosina hidroxilasa, solo cuando se combina con un riesgo genético relevante para los trastornos neuropsiquiátricos. Asociados a estos cambios moleculares, en este modelo se manifiestan varios déficits neuroquímicos y de comportamiento que bloquean un antagonista de los receptores de glucocorticoides. Estos resultados presentan un mecanismo subyacente debido a la relación que se establece entre los factores estresantes adolescentes y los controles epigenéticos de las neuronas mediante glucocorticoides. Además, las valideces predictiva y aparente de los ratones proporcionan un modelo para explicar la depresión psicótica. Control: CTL, factor ambiental: E, factor genético: G, combinación de G y E: GXE.

3. COMENTARIO

En este apartado se comentan distintos aspectos que el traductor debe tener en cuenta al traducir un texto del ámbito científico, ya que son propios de la redacción de este tipo de lenguaje.

3.1. Siglas

En el caso de las siglas que hacen referencia a nombres de moléculas, existe una tendencia a mantenerlas, aunque la molécula en sí misma tenga traducción. De este modo, las siglas del ARN pequeño de interferencia, que en inglés son *siRNA*, deben mantenerse en español como en el texto original, con tal de no generar confusiones, tal y como se puede apreciar en el libro *Genoma humano: nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. Además, en un texto de este nivel de especialización, siempre se recomienda hablar de RNA y no utilizar, en ningún caso, las siglas españolas ARN.

Del mismo modo que ocurre con las moléculas, las siglas de los genes tampoco se traducen, como podemos ver en el artículo de A. Ramos *DISC-1 regula la expresión del neuropéptido antidepresivo VGF en neuronas*. Así pues, es necesario mantener las siglas inglesas *DISC-1, MAGE-D1* y *BDNF* en el texto en español, aunque los genes tengan una denominación en español.

3.2. Nombres de los genes

Una de las dificultades al traducir los nombres de los genes es la estructura de su denominación, ya que hace falta tener un cierto conocimiento del tema para saber qué adjetivos acompañan a qué nombres. A modo de ejemplo, el gen *melanoma-associated antigen* presentó dificultades por este motivo. Para solucionarlas, se realizó una búsqueda de textos paralelos fiables en los que se utilizara una misma denominación, que resultó ser *antígeno asociado a melanoma* (Vilella et al, 2001). En el artículo que se traduce en este trabajo aparece la denominación de un perfil del paciente con melanoma,

el D1. Como en inglés es *melanoma-associated antigen D1*, el conjunto de letra y número *D1* especifica el perfil del paciente con melanoma, por lo que el término en español deberá ser *antígeno asociado a melanoma D1*.

Otro nombre de gen que ha conllevado algunas dificultades y sobre el que se han hecho varias consultas a especialistas es el gen *Disrupted in schizophrenia 1* (*alterado en la esquizofrenia 1*). Si bien sabemos que los nombres de los genes deben traducirse, en una búsqueda de textos paralelos se pudo observar que la mayoría de textos mantenían el nombre del gen en inglés o empleaban las siglas, que son las mismas en inglés y en español. Las denominaciones que se documentaron, aparte de la inglesa, fueron *alterado en la esquizofrenia 1* y *disruptivo en la esquizofrenia 1*. El problema es que al utilizar el adjetivo *alterado* o *disrupivo*, se cambia el significado del nombre: con *alterado*, es el gen el que es objeto de una alteración; y con *disruptivo*, el gen es el agente que altera.

Al llegar a este punto, se consultó a varios especialistas, que ofrecieron su punto de vista al respecto y se posicionaron por una de las opciones. José Antonio Navarro Sanchís, adjunto de psiquiatría del hospital Vall d'Hebrón, se decantó por la opción con el adjetivo *disruptivo*. Sin embargo, Marc Ferrer Vilardell, adjunto de psiquiatría en el mismo hospital, y Tomás Pérez Pazos, traductor científico de profesión, recomendaron la denominación *alterado en la esquizofrenia 1*, puesto que es el gen lo que sufre la alteración. Al realizar una búsqueda partiendo de esta opción, se puede observar que se trata de la opción acertada, ya que este gen empezó a ser objeto de estudio precisamente porque era el que se mostraba alterado en pacientes con depresión, y que el nombre *disruptivo en la esquizofrenia 1* es una mala traducción.

3.3. Necesidad de parafrasear

La lengua inglesa es capaz de expresar conceptos muy complejos en una cantidad muy pequeña de palabras, o conceptos que, en otras lenguas, sería necesario explicar con una frase completa. A modo de ejemplo, el verbo *to present with* no tiene un equivalente que refleje su significado completo: hace referencia a los síntomas que se observan en un paciente la primera vez que este acude a la consulta (Navarro, 2009). Por ello, no tiene una única traducción y es necesario parafrasearlo según el contexto, como se ha

hecho en la traducción del artículo: "Un efecto secundario es que algunos pacientes acuden por primera vez a la consulta médica con síntomas depresivos".

Otro concepto problemático que debe parafrasearse es el de *healthy control*. Este término hace referencia al grupo control, sano, de un estudio de casos y controles. El traductor debe tener en cuenta esta información en todo momento, para así poder expresar la idea exacta y hacerla comprensible para el lector español.

3.4. Palabras polisémicas

El término *brain* representa una dificultad de traducción, ya que es una palabra que puede designar dos conceptos distintos. El primero, según Fernando Navarro, es el encéfalo, formado por el cerebro, el cerebelo y el bulbo raquídeo. El segundo es justamente el cerebro, uno de los órganos que forman el encéfalo. Así pues, es imposible distinguir, a partir del término en inglés, a cuál de los dos equivalentes hace referencia. Es preciso que el traductor lo deduzca a partir del contexto. Es por este motivo que se han buscado textos paralelos que ayudan a determinar que las reacciones y los procesos que aparecen en el artículo tienen lugar en el interior del cerebro, como el libro *Psiquiatría Clínica* y el artículo *Importancia de la sacarosa en las funciones cognitivas: conocimiento y comportamiento*.

Otro de los términos que presenta esta misma dificultad es la palabra *drug*. En inglés, como podemos ver en sus correspondientes entradas en el recurso electrónico *Cercaterm*, esta palabra se puede utilizar para hacer referencia a dos tipos de sustancias: las drogas o los fármacos. Del mismo modo que con la dificultad anterior, el traductor debe recurrir al contexto para averiguar a qué hace referencia el término en inglés. Para ejemplificar esta dificultad, se han seleccionado dos contextos procedentes del texto en los que el término tiene dos equivalentes distintos.

Contexto 1	Contexto 2
In puberty, adolescents who encounter stresses such as social non-conformity, withdrawal, bullying/ teasing, bereavement of a close relative, being raised by a stepmother, or addictive **drug** abuse are prone to development of these mood disorders and schizophrenia.	Depression may also be caused by **drugs** that are used in treatment of physical diseases.

En el contexto 1, la palabra *drug* va acompañada del sustantivo *abuse* y del adjetivo *addictive*. Esto permite interpretar el término *drug* como *droga*, ya que *drug abuse* hace referencia a la drogadicción, y el adjetivo *addictive* (adictivo) deja claro que se trata de una sustancia adictiva, como puede ser cualquier droga.

En cambio, en el contexto 2 el término *drug* va acompañado de una oración subordinada adjetiva en la que se puntualiza que se emplea este término en el ámbito del tratamiento de las enfermedades físicas, por lo que se puede deducir que el término en español que se debe utilizar aquí es *fármaco.*

En el caso hipotético que el contexto no permitiera al traductor interpretar el término y decantarse por una de las dos soluciones planteadas, este puede recurrir a una traducción que englobe los dos significados del término en inglés. Si se utiliza la construcción *sustancia química*, se puede evitar caer en una mala traducción, pero este sería un recurso al que el traductor no debería acogerse salvo en casos de verdadera ambigüedad en el texto original.

3.5. Registro

Al traducir del inglés un artículo científico es necesario que el texto producido presente un registro más elevado. Esto se debe a que la lengua inglesa utiliza *phrasal verbs* y otras palabras del lenguaje general para expresar conceptos científicos. En cambio, en español se tiende a elevar el registro del texto mediante el uso de prefijos o sufijos y términos de uso más restringido. Es el caso de *blood glucose*, un término que en español

equivale a *glucemia*: este término está formado por la raíz *gluco-* y el sufijo *-emia* (Dorland, 2005), lo que da origen a una palabra de registro más elevado que una traducción como *glucosa en sangre*. Otros ejemplos en los que la denominación de un concepto es de un registro más elevado que en inglés son los términos *stroke* y *heart disease*, que se han traducido como *ictus* y *cardiopatía*, respectivamente.

3.6. Traducciones inmediatas

El traductor de textos científicos debe comprobar siempre la denominación de los términos en español y abstenerse de traducir, sin realizar una búsqueda para contrastar, los términos que, a primera vista, parecen tener un equivalente claro. Es el caso del adjetivo *genic*. En un principio, el traductor puede caer en el error de utilizar en español el adjetivo *genético* (del inglés, *genetic*) y no caer en la cuenta de que el equivalente es otro adjetivo similar, aunque ligeramente distinto: *génico.*

Otros ejemplos de este tipo de términos pueden ser los adjetivos *embryonic* y *multicellular*, en los que el prefijo en español es diferente, lo que puede llevar al traductor a introducir un calco en su texto. Los equivalentes correctos de estos términos en español son *embrionario* y *pluricelular*, respectivamente. En el glosario que se presenta más adelante se han incluido términos de este tipo que han presentado una dificultad de traducción.

3.7. Reformulaciones

En ocasiones, es necesario un esfuerzo mayor por parte del traductor y se debe reformular la idea con el objetivo de mantener con un grado máximo de exactitud la idea del texto original y, especialmente, de crear un texto lo más idiomático posible. Es el caso del verbo *to make up*, en el que se ha reformulado la frase para mantener la misma idea que en la original a la vez que se ha elevado el registro. Así pues, en vez de utilizar un verbo como *formar*, se ha optado por una reformulación más explicativa que el verbo original: la construcción *proteins that make up the chromosome* se ha convertido en *los elementos estructurales proteicos del cromosoma*. Además, esta

construcción, que forma parte de una oración, nos permite eliminar un verbo y añadir un adjetivo, cosa que contribuye a elevar el registro, ya que en los textos especializados de este tipo se tiende a nominalizar los conceptos y a utilizar un número menor de verbos que en otras tipologías textuales. Otros verbos como *switch on* y *switch off* también se han expresado en un registro más elevado y se ha hablado de *activar* o *no activar,* respectivamente.

Del mismo modo, una simple palabra como es *hit* en inglés ha dado lugar a una construcción explicativa como *evento mutacional*, ya que el contexto ha permitido deducir el referente del término inglés y una búsqueda posterior ha confirmado la denominación de este concepto en español. Esta búsqueda se ha realizado teniendo en cuenta que los eventos mutacionales mencionados en el texto original están relacionados con la hipótesis de Knudson (Gómez, 2009), así que ha bastado con comprobar que este término se utilice en textos que hablen de esta hipótesis.

3.8. Giros del lenguaje

Otra dificultad que se encuentra un traductor de un texto científico son los giros del lenguaje. Evidentemente, cada lengua tiene sus construcciones, que el traductor debe conocer y saber resolver para generar un texto coherente y sin calcos en la lengua de llegada. A continuación se presentan algunas de estas construcciones, muy extendidas en el ámbito científico y que, de no ser traducidas correctamente, delatarían a una mala traducción.

La primera construcción tiene la siguiente forma: X refers to Y. Sería erróneo traducir esta construcción con el verbo *referir*, pues en lengua inglesa se emplea en el sentido de *significar*, *ser*, o *entender por*, como se puede deducir de la entrada de este verbo en el *Oxford Dictionary*. En el artículo objeto de traducción solo aparece en una ocasión, y se ha utilizado la construcción *entendemos por X Y*. Concretamente, la oración "*The term genetic expression refers to the transcription of information*…" se ha traducido por "*Entendemos por expresión genética la transcripción de la información*… ".

La segunda construcción es el inicio de una enumeración mediante la partícula *including*. Aunque a primera vista pueda parecer obvio cómo traducirlo, cabe destacar que puede iniciar una enumeración cerrada o una enumeración abierta. Así pues, si a continuación hay una enumeración en la que se nombran algunos conceptos y se omiten otros, la traducción podría ser *incluidos*, seguido de los conceptos enumerados. Sin embargo, si se trata de una enumeración en la que el último término va precedido de la conjunción *y*, sería más acertado utilizar el verbo *ser*. De este modo, en la enumeración de la página 239, aunque no se ha utilizado este verbo, sí se ha explicitado mediante la construcción de la frase que se trata de una enumeración cerrada:

> Cuando los ratones con el gen G fueron sometidos a E (una combinación de factor genético y factor estresante ambiental que designamos GXE), a pesar de que el estrés era débil, manifestaron los comportamientos anormales siguientes: comportamiento social reducido, comportamiento depresivo en pruebas de natación forzada, atención y función cognitiva disminuidas en pruebas de inhibición por estímulo previo, deficiencia en el aprendizaje y en la función de la memoria en pruebas de percepción visual y respuestas más intensas a sustancias estimulantes [47] (Fig. 3).

La tercera y última construcción tiene la siguiente estructura: X has been found to + verbo. Conviene tener en cuenta que es imposible mantener la estructura de esta construcción en español y que en nuestra lengua hay otras formas de expresar esta idea. A modo de ejemplo, y tal y como se ha hecho en el artículo traducido, se puede emplear la construcción *se ha determinado que X*. Concretamente, la oración *"In addition, long-term antidepressant-treatment has been found to reduce β-adrenergic sensitivity"* se ha traducido por *"Además, se ha determinado que el tratamiento de larga duración mediante antidepresivos reduce la sensibilidad de los receptores adrenérgicos β"*.

Además de estas construcciones, que ilustran a la perfección la capacidad de reformulación que debe poseer el traductor científico, también es importante destacar el tratamiento de los adjetivos sustantivados en inglés. Este tipo de adjetivos, que desempeñan la función de sustantivo, no tienen un equivalente en español con la misma estructura. Además del adjetivo, es necesario un sustantivo para crear una estructura correcta en español y que tenga el mismo significado que el adjetivo sustantivado en inglés. Es el caso de *stressor*, cuyo equivalente en español es *factor estresante*, y no

estresor (Navarro, 2009). Otros casos similares son *chemicals* (sustancias químicas) y *pathogens* (agentes patógenos).

3.9. Nombres de sustancias

Al traducir los nombres de las sustancias, debemos tener en cuenta que los términos en inglés y los españoles no suelen ser muy distintos. Por ejemplo, *dopamine* en español se escribe *dopamina*. Sin embargo, siempre debe comprobarse con una búsqueda que se esté utilizando la denominación correcta en español, ya que pueden producirse cambios de vocales y/o consonantes. Es el caso de la enzima *tyrosine hydroxylase*, que en español se escribe *tirosina hidroxilasa*. En particular, los nombres de las enzimas siempre se forman siguiendo el mismo orden, tanto en inglés como en español. El primer elemento del nombre es la sustancia sobre la que actúan y, el segundo elemento, qué operación llevan a cabo. Además, a este segundo elemento se le adjunta, en el caso de las enzimas, el sufijo *–ase* en inglés y *–asa* en español. Es esta estructura tan característica lo que permite identificar estas sustancias y tratarlas de forma correcta en la traducción.

3.10. Tratamiento de la bibliografía del artículo

En este apartado se establecen los criterios que se seguirían para traducir la bibliografía del artículo. Debido a que es muy extensa, se establecerá un modelo a seguir a partir de las cuatro primeras referencias bibliográficas que se aplicaría a la totalidad del apartado de referencias en el artículo traducido y que dependería de la revista en la que se publicara la traducción. En cualquier caso, las referencias se ordenarán siguiendo el orden de aparición en el artículo.

Para traducir las referencias bibliográficas, se seguirá el criterio de citación de APA, que se encuentra redactado en el documento «Guía a la redacción en el estilo APA» redactado por Sylvia Zavala de la Universidad Metropolitana. A continuación se presentan las referencias bibliográficas originales y las que han sido traducidas según este criterio.

Para adaptar las referencias al estilo APA, se han introducido los cambios siguientes:

- Se ha utilizado un punto después de las iniciales de los nombres de los autores;
- se ha utilizado el símbolo & para introducir el último miembro de la enumeración;
- en publicaciones diarias, se ha incluido el día y el mes dentro del paréntesis del año;
- se ha añadido un punto después del año de publicación;
- se utiliza la cursiva al citar la publicación (revistas, periódicos…);
- se ha escrito entre paréntesis el número de publicación;
- se han eliminado los dos puntos que siguen a *Available from* (*Recuperado de*) y
- se ha suprimido el lugar de edición en las publicaciones periódicas.

Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD (2009) Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. Biol Psychiatry 65:760-769.
Roth, T.L., Lubin, F.D., Funk, A.J. & Sweatt J.D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry* (65). 760-769.

Kyodo News. Mental illness is subsumed under “five major disease” by medical program policy of Ministry of Health, Labour and Welfare [en línea]. Tokyo: Kyodo News; 2011 Jul 7. Available from: http://www.47news.jp/CN/201107/CN2011070701000777.html.
Kyodo News (2011, 7 de julio). Mental illness is subsumed under “five major disease” by medical program policy of Ministry of Health, Labour and Welfare [en línea]. *47 News*. Recuperado de http://www.47news.jp/CN/201107/CN2011070701000777.html

Kyodo News. Ministry of Health, Labour and Welfare estimates that about 2.7 trillion yen loss is depression and suicide [Internet]. Tokyo: Kyodo News; 2010 Sep 7. Available from: http://www.47news.jp/CN/201009/CN2010090701000179.html.

Kyodo News (2010, 7 de septiembre). Ministry of Health, Labour and Welfare estimates that about 2.7 trillion yen loss is depression and suicide [en línea]. *47 News*. Recuperado de http://www.47news.jp/CN/201009/CN2010090701000179.html

Williams S, Dale J (2006) The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. Br J Cancer 94:372-390.

Williams, S. & Dale, J. (2006). The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* (94). 372-390.

4. GLOSARIOS

A continuación se presentan unos glosarios que recogen la terminología del texto que ha presentado dificultades de traducción o de comprensión. En la columna de la derecha, se justifica la elección del término equivalente en español en los casos en los que sea necesario.

4.1. Glosario de terminología específica del artículo del ámbito de la genética

Término original	Contexto	Término equivalente	Fuente	Justificación
candidate gene	Depression-like behavior can be observed in mice with a gene deficiency in melanoma-associated antigen D1 (MAGE-D1), a member of the family of melanoma-associated antigens, therefore, we have previously proposed that this molecule is also a **candidate gene** for the onset of depression.	gen candidato	[1]	Aunque *a priori* pueda parecer que el término *gen candidato* es un calco de *candidate gene*, estos dos términos son, en efecto, equivalentes.
DNA base sequence	Epigenetic gene function encompasses instances where DNA methylation or demethylation turns the switch on or off with no change in the **DNA base sequence**, as well as instances where DNA is wrapped around histones, proteins	secuencia de bases nitrogenadas del DNA	[2]	Para traducir correctamente este término, es necesario saber que el ADN está formado por una cadena de nucleótidos y que cada uno de ellos está formado por una base nitrogenada, además

	that make up the chromosome, and the switch is turned on or off when the histones are methylated, acetylated, or phosphorylated.			de otros elementos.
epigenetics	The importance of **epigenetics** in maintaining normal development and biology is reflected by the observation that development of many diseases occurs when the wrong type of epigenetic marks are introduced or are added at the wrong time or in the wrong place.	epigenética	[4]	En español, los nombres de las disciplinas se escriben en singular (*física, termodinámica*), a diferencia del inglés, que están en plural (*physics, thermodynamics*).
gene polymorphisms	In addition, the lack of spontaneous depressive phenotype in BDNF knockout mice, negative results from large-scale population studies, and contradictory conclusions regarding **gene polymorphisms** weaken the BDNF hypothesis of depression.	polimorfismo génico	[5]	Aunque el término equivalente debería ser un plural, como no se hace referencia a un número de polimorfismos, sino que se habla del concepto de *polimorfismo* en sí, se ha optado por emplear el término en singular.
gene transcription	Studies examining postmortem brains of patients with depression and using animal models of depression have implicated ATP-binding cassette sub-family B	transcripción génica	[6]	Es importante no confundir los adjetivos *genic* (*génico –a*) y *genetic* (*genético - a*).

	member 1 (ABCB1) [30], histone deacetylase (HDAC6) [31], a promoter region related to serotonin transporter **gene transcription** (5-TT LPR) [32, 33], neuritin [34], and disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) [35] as candidate genes.			
genetic predisposition to	However, having a **genetic predisposition to** disorders does weaken resistance to stresses received during puberty, and without the ability to recover, a mental disorder is triggered.	predisposición genética a	[9]	Como se puede comprobar en su uso en el texto paralelo, la preposición que sigue al término *predisposición genética* es *a*.

4.2. Glosario de terminología específica del artículo no perteneciente al ámbito de la genética

Término original	Contexto	Término equivalente	Fuente	Justificación
BDNF knockout mice	In addition, the lack of spontaneous depressive phenotype in **BDNF knockout mice**, negative results from large-scale population studies, and contradictory conclusions regarding gene polymorphisms weaken the BDNF	ratones con el gen BDNF inactivado	[12]	El término *knockout* hace referencia a la inactivación de un gen (en este caso, el gen BDNF), por lo que se ha optado por una traducción que explicite que son estos ratones los que tienen el gen BDNF inactivado.

	hypothesis of depression.			
behavioral disorder	Dopamine is a type of neurotransmitter in the frontal cortex; lowering the amount of dopamine compromises neurotransmission, thereby triggering **behavioral disorders**.	trastorno de comportamiento	[13]	Aunque el término *disorder* pueda tener varios equivalentes según el contexto en el que se encuentre (*disfunción, desequilibrio,* entre otros), aquí corresponde utilizar el término *trastorno*.
brain-derived neurotrophic factor	The **brain-derived neurotrophic factor** (BDNF) hypothesis of depression postulates that a loss of BDNF is directly involved in the pathophysiology of depression, and that its restoration may underlie the therapeutic efficacy of antidepressant treatment.	factor neurotrófico derivado del cerebro	[15]	Este término tiene una traducción bastante transparente, pero cabe destacar que, aunque el nombre del gen se traduce, sus siglas se mantienen en inglés.
dopamine	Decrease of **dopamine** in the frontal cortex triggers behavioral disorders.	dopamina	[11]	En este glosario solo se presenta el término equivalente de este neurotransmisor, ya que todos se forman de la misma manera. Así pues, en español reciben los nombres de *noradrenalina*, *serotonina*,etc.
environmental factor	However, with depression, the genetic factors are 30~40%, and **environmental**	factor ambiental	[11]	Aunque el término *environmental* puede referirse al *medio ambiente*, en

	factors play a more important role.			este contexto se ha traducido por *ambiental* porque hace referencia al entorno de una persona. Además, también se puede emplear el término *medio* si hace referencia al conjunto de condiciones en las que vive una comunidad de seres vivos.
glucocorticoid receptor antagonist	Administration of a **glucocorticoid receptor antagonist** resulted in full recovery from neurological and behavioral disorders.	antagonista de los receptores de glucocorticoides	[16]	Para encontrar un equivalente a este término ha sido necesario determinar si el adjetivo *glucocorticoid* acompaña a *receptor* o a *antagonist*; es decir, si hablamos de un receptor de glucocorticoides o de un antagonista glucocorticoide. Finalmente, con la ayuda de textos paralelos se ha podido observar que *glucocorticoid* acompaña a *receptor* y que, por lo tanto, el término equivalente es *antagonista de los receptores de glucocorticoides*.
elevated plus	However, MAGE-D1 knockout mice	prueba de	[18]	Como se puede ver

maze test	did not show abnormality in anxiety in the open field test and **elevated plus maze test**, abnormality in motor function in the rota-rod test and impairment of learning and memory in the water finding test, Y-maze test, novel object recognition test, and fear conditioning learning test.	laberinto en cruz elevado		en el texto paralelo, la denominación que se le da a esta prueba de laboratorio es muy similar en ambas lenguas, ya que los dos nombres explicitan que el laberinto tiene forma de cruz y está en una posición elevada, tal y como se puede ver en la figura del artículo.
pre-pulse inhibition	They also had higher responses to stimulant drugs, impairment of memory and learning in visual perception testing, and diminished attention and cognition in **pre-pulse inhibition** testing.	inhibición por estímulo previo	[12]	Como se comenta en la obra de referencia aquí citada, no hay que calcar este término del inglés, pues *pulse* es equivalente de *estímulo* y el prefijo *pre-* indica que se trata de un estímulo previo. Es por este motivo que se ha empleado este término equivalente.
Rotarod Test	Fig. 1	prueba del cilindro	[19]	En español, se ha documentado también el término *test del rotarod*. No obstante, se desaconseja este uso porque no es coherente con la denominación de las otras pruebas de laboratorio (que, precisamente, se

				denominan *pruebas*, y no *tests*). En cuanto a *rotarod*, se recomienda emplear el término *cilindro*, ya que es un término propio de la lengua y el elemento al que hace referencia es justamente un cilindro.
synaptic cleft	In addition, the tricyclic antidepressant imipramine has also been found to inhibit transporters that capture monoamines from the **synaptic cleft**, thereby increasing the amount of monoamines in the **synaptic cleft**.	espacio sináptico	[4]	Aunque existe en español el término *hendidura sináptica*, que se utiliza ampliamente en Latinoamérica, es recomendable utilizar *espacio sináptico* en español peninsular.
to break down	The release of serotonin is also decreased in the frontal cortex and hippocampus. In the absence of MAGE-D1, serotonin transporters are not ubiquitinated, which targets the transporter for degradation, and, thus, they are not **broken down** by proteasomes.	degradar	[20]	En este caso, se ha optado por *degradar, ya que* en inglés este verbo es sinónimo de *to degradate*.
ubiquitinated	Because patients with intractable depression have diminished amounts of **ubiquitinated** serotonin transporter in their	ubiquitinado	[22]	Este término proviene del nombre de la proteína *ubiquitina*, por lo que debemos formar

	lymphocytes, we have applied for a patent and propose the possibility that the amount of **ubiquitinated** serotonin transporter may be a biomarker for depression diagnoses.			tanto el verbo *ubiquitinar* como el participio *ubiquitinado* a partir del nombre.

4.3. Glosario de terminología inespecífica

Término original	Contexto	Término equivalente	Fuente	Justificación
ability	However, having a genetic predisposition to disorders does weaken resistance to stresses received during puberty, and without the **ability** to recover, a mental disorder is triggered.	capacidad	[12]	Nos encontramos ante un falso amigo, ya que el término inglés *ability* no equivale normalmente a *habilidad*, sino a *capacidad*. Así pues, debemos hablar de *capacidades psicomotrices* (psychomotor abilities) y no de *habilidades psicomotrices*. Solo se puede emplear el término *habilidad* si se hace referencia a una destreza manual.
ameliorate	Of particular importance, EE can **ameliorate** emotional disturbances	acarrear una mejora	[23]	Es importante poner énfasis en el aspecto de la mejora, por lo que he decidido

	induced by psychological stress.			emplear el sustantivo acompañado de un verbo para expresar esta idea.
blood glucose	If we could provide biomarkers for diagnosis of depression similar to **blood glucose** for that of diabetes, even a general physician could make a diagnosis.	glucemia	[24]	En español se utiliza el prefijo *–emia* para indicar la presencia de algún elemento en la sangre, por lo que debemos formar el término con este prefijo. Otros ejemplos de este fenómeno son los términos *bacteriemia* o *viremia*, entre otros.
common	Resilience and resistance to stress are **common**.	frecuente	[12]	Este es otro falso amigo, puesto que el equivalente en español no es *común*, sino *frecuente.*
early event	For instance, a clear causality role for DNA methylation in cancer is suggested by hypermethylation of the same gene as an **early event** in tumorigenesis, as well as by tumor type-specific methylation landscape.	episodio incipiente	[12]	Aunque *early* pueda traducirse de múltiples formas, todas válidas en sus correspondientes contextos, aquí se ha optado por *incipiente* para remarcar esta idea de que la hipermetilación se produce en el inicio de la oncogenia. Sin embargo, en el sentido de un suceso que ocurre antes de lo esperado, se

				emplea el adjetivo *prematuro* (*nacimiento prematuro*); cuando hablamos de un diagnóstico realizado antes de que se manifieste una enfermedad, se emplea el adjetivo *precoz* (*diagnóstico precoz*); y si lo utilizamos para hacer referencia al punto de partida, se emplea *inicial* (*resultado inicial*).
evidence	While this theory has received considerable experimental support, an increasing number of studies have generated **evidence** that is not only inconsistent, but also contradicts the hypothesis directly.	pruebas	[12]	Otro caso de falso amigo, el término *evidence* no es *evidencia*, sino *prueba*, *indicio*, *signo*, etc. En este contexto, podemos decir que los estudios generan pruebas. Cabe destacar que hay un caso en el que se puede utilizar la palabra *evidencia*: el término en español para *evidence-based medicine* es, justamente, *medicina basada en la evidencia*, un calco cuyo uso se extendió y que ahora se acepta.
genetically	Mice were **genetically**	manipulado	[27]	En este contexto, el

engineered	**engineered** to have a surplus of abnormal DISC1 accumulation in the brain in order to study the question of whether behavior would also be abnormal.	genéticamente		verbo que se emplea en español como equivalente de *engineer* es *manipular*. Así pues, los ratones se manipulan genéticamente, así como hay alimentos genéticamente manipulados.
healthy control	The gene Disrupted-in-schizophrenia (DISC1) was shorter in these patients compared to **healthy controls**.	individuos sanos del grupo control	[28]	Este es un caso que requiere una paráfrasis explicativa y así poder explicar la idea del término original. Concretamente, el término en inglés hace referencia a los individuos sanos del grupo control de un estudio de casos y controles. Es necesario utilizar esta paráfrasis para dar a entender esta misma idea y no dar pie a una malinterpretación.
immediate	When an **immediate** family (parents, children, or siblings) includes a person with depression, the familial incidence is 1.5 to 3 times higher.	directo	[12]	Este término hace referencia a la proximidad, así que, según el contexto, puede tener equivalentes como *próximo* o *cercano*, que se utilizarían, en general, cuando el adjetivo *immediate*

				se emplee en su sentido espacial, y sólo *próximo* en sentido temporal. Sin embargo, cuando hablamos de parientes, empleamos el adjetivo *directo.*
inconsistent	While this theory has received considerable experimental support, an increasing number of studies have generated evidence that is not only **inconsistent**, but also contradicts the hypothesis directly.	inconsecuente	[12]	Otro caso de falso amigo, el término *inconsistent* no tiene el sentido de poca solidez, sino que hace referencia a algo contradictorio. Es por este motivo que se ha utilizado el término *inconsecuente*, ya que expresa esta idea en relación con una hipótesis.
levels of X	This effect is presumably derived from inhibition of the action of monoamine-degrading enzymes and the resultant increase in **levels of** monoamine.	cantidad de/ concentración de X	[30]	En este contexto, no sería acertado traducir *level* por *nivel*, ya que en español se habla de *cantidad* de algo o de *concentración* de algo. A lo largo de la traducción se ha ido alternando entre estas dos opciones. Sin embargo, con el sentido de grado de una línea o de un plano horizontales, sí es acertado utilizar el término nivel: *nivel de*

				compensación isostático, nivel freático, nivel hidrostático.
negative/positive result	A number of pharmacological studies have generated **negative results** and others have described findings that direct contradict the existence of a simple causal relationship between total brain BDNF levels and mood.	resultado positivo/ negativo	[12]	Es importante no caer en la confusión
occurrence	According to epidemiological research, approximately 80% of **occurrences** of bipolar disorder involve a genetic factor.	caso	[12]	Aunque este término se puede traducir por *aparición* en el sentido de que una enfermedad se manifiesta, o por *prevalencia* cuando se encuentra en singular, aquí se ha optado por el término *caso* porque es un equivalente frecuente en el ámbito de la medicina.
pathophysiology	The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) hypothesis of depression postulates that a loss of BDNF is directly involved in the **pathophysiology** of depression, and that its restoration may underlie the	fisiopatología	[31]	Al traducir este término, debe invertirse el orden de los prefijos *fisio-* y *pato-*, ya que en español no existe la denominación *patofisiología.* Esta inversión de los prefijos también es

	therapeutic efficacy of antidepressant treatment.			aplicable a otros términos que empiecen con el prefijo *patho-*, como es el caso de *pathobiology*, que en español se denomina *biopatología*.
range	Decreased BDNF levels are associated with both human depression and a **range** of rodent models of the disorder.	varios	[12]	Si bien la palabra *range* puede tener múltiples equivalentes, en este contexto hace referencia a varias opciones, por lo que es acertado traducir esta frase incluyendo el término *varios.* Otros equivalentes pueden ser los términos *intervalo* (si se habla de dos valores y todo lo que comprenden), *gama* o *abanico* (cuando se habla de un conjunto de posibilidades), o *margen* (en casos como el de *margen de temperatura*), entre otros.
severity	Patients suffering from cancer, chronic pain, diabetes, or other such chronic diseases are increasingly likely to become depressed as	gravedad	[4]	En español no es correcto hablar de la severidad de una enfermedad, sino que lo que aumenta o disminuye es su gravedad o

	disease **severity** increases.			intensidad, según si la vida del paciente al que se hace referencia está en peligro o no.
to develop	In addition, not all patients who use reserpine **develop** depression.	manifestarse	[12]	Como se explicita en esta referencia bibliográfica, no se habla de *desarrollar* una enfermedad, sino que esta se manifiesta o aparece.
to present with	One side effect is that some patients **present with** depression-like symptoms.	acudir por primera vez a la consulta médica con	[12]	En el lenguaje médico, este término tiene implícito el hecho de que el paciente acude a la consulta médica por primera vez, es decir, se trata de una primera visita. Así pues, es necesario parafrasear el sentido para transmitir la misma idea que la frase del texto original.
to suffer from	Patients **suffering from** cancer, chronic pain, diabetes, or other such chronic diseases are increasingly likely to become depressed as disease severity increases.	padecer	[12]	En español el verbo que se emplea para transmitir exactamente la idea que expresa el verbo *to suffer from* es *padecer* o *presentar X enfermedad*. En ningún caso debe utilizarse el verbo *sufrir* para expresar esta idea.

tumorigenesis	For instance, a clear causality role for DNA methylation in cancer is suggested by hypermethylation of the same gene as an early event in **tumorigenesis**, as well as by tumor type-specific methylation landscape.	oncogenia	[33]	En español, a diferencia del inglés, que utiliza el híbrido grecolatino *tumorigenesis*, es más frecuente el término *oncogenia*.
via	These data suggest that neurotransmission **via** monoamine receptors is enhanced in patients with depression.	por medio de	[34]	Como se puede observar en el texto de la referencia bibliográfica, este término equivale a *mediante* o *por medio de*.
wild-type mouse	In one study, when **wild-type mice** free of genetic abnormalities (C57BL/6J mice) were separated from their mothers and the sibling and reared individually (high stress) at two to seven weeks of age, they exhibited abnormal behavior after reaching adulthood.	ratón salvaje	[12]	El adjetivo *wild* tiene diferentes equivalentes según el sustantivo al que acompaña. Así pues, si hace referencia a un animal es necesario emplear *salvaje*, mientras que si acompaña a una planta, es más acertado traducirlo por *silvestre*.

Fuentes consultadas para elaborar el glosario:

[1] Zaid, A. [et al] (2001). *Glossary of biotechnology for food and agriculture*. Roma: FAO.

[2] Tortora, G.; Funke, B.; Case, C. (2007). *Introducción a la microbiología*. 9ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

[3] Pierce, B. (2010). *Genética: un enfoque conceptual*. 3ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

[4] TERMCAT, Centre de terminologia (2014). *Cercaterm* [en línea]. Barcelona: TERMCAT, Centre de terminologia. http://www.termcat.cat/ca/Cercaterm/Fitxes/ [Consulta: 15 de mayo de 2014].

[5] Mas, S. [et al] (2008). *Polimorfismos genéticos en la catecol-O-metiltransferasa y riesgo de esquizofrenia en población española* [en línea]. Medicina Clínica, Vol. 131. Núm. 20. 761-764. Barcelona: Elsevier España S. L. http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13130012&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=119&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=2v131n20a13130012pdf001.pdf [Consulta: 19 de mayo de 2014].

[6] Arce, V.; Catalina, P.; Mallo, F. (2006). *Endocrinología*. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela.

[7] Solari, A. (2004). *Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina*. 3ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.

[8] Jiménez, L. [et al] (2003). *Biología molecular y celular*. Naucalpan de Juárez: Pearson Educación de Mexico, S.A. de C.V.

[9] Oliva, R. [et al] (2004). *Genética médica*. Barcelona: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona.

[10] Seoánez, M. (1995). *El gran diccionario del medio ambiente y de la contaminación : definiciones en español, con traducción de los términos al francés y al inglés*. Madrid: Mundi-Prensa.

[11] Centro de Traducciones y Terminología Especializada (1996). *Diccionario de biotecnología : español, inglés, francés, alemán.* La Habana: Centro de Traducciones y Terminología Especializada.

[12] Navarro, F. (2005). *Diccionario crítico de dudas inglés – español de medicina*. 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España S. A. U.

[13] Gómez, C. [et al] (2008). *Psiquiatría clínica*. 3ª edición. Bogotá: Editorial Médica Internacional Ltda.

[15] Serra, J. (2007). *Tratado de dolor neuropático*. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.

[16] Lorenzo-Velázquez, J. (2009). *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.

[17] Gómez, N. (2009). *Genes de susceptibilidad al cáncer colorrectal hereditario: análisis en familias gallegas con poliposis colónica y sospecha de síndrome de Lynch*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela.

[18] Ariza, S.; Rincón, J.; Guerrero, M. (2006). *Efectos sobre el sistema nervioso central del extracto etanólico y fracciones de Hygrophila tyttha Leonard*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.

[19] Velasco, A.; Álvarez, F. (1988). Compendio de psiconeurofarmacología. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A.

[20] Bureau de la traduction (s.f.). *Termium Plus* [en línea]. Gatineau: Bureau de la traduction. http://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-eng.html?lang=eng [Consulta: 15 de mayo de 2014].

[21] García-Miniet, R. [et al] (2003). *Terapia génica ex vivo en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson* [en línea]. Revista Neurología 36. 1073-1077. http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2002262 [Consulta: 15 de mayo de 2014].

[22] Lewin, B. (1996). *Genes*. 2ª edición. Barcelona: Editorial Reverté, S.A.

[23] Merriam-Webster (2011). *Merriam-Webster.com* [en línea]. http://www.merriam-webster.com/ [Consulta: 15 de mayo de 2014].

[24] Macarulla, J.; Goñi, F. (1994). *Bioquímica humana*. Barcelona: Editorial Reverté SA.

[25] Castillo, A. (2007). La era molecular de la psiquiatría [en línea]. Acta Médica Peruana 24. 121-125. http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v24n2/a10v24n2 [Consulta: 15 de mayo de 2014].

[26] Martín, L. (2005). Uso de combinación de antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor [en línea]. Barcelona: Universitat de Barcelona. http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/42767/1/LML_TESIS.pdf [Consulta: 15 de mayo de 2014].

[27] Rodríguez, F. [et al] (2006). *Sobre los genes paraoxonasa-1 y SR-B1, y su importancia en la aterosclerosis* [en línea]. Revista Española de Cardiología 59. 154-164. http://www.revespcardiol.org/es/sobre-los-genes-paraoxonasa-1-sr-b1/articulo/13084643/ [Consulta: 19 de mayo de 2014].

[28] Rodas, G. [et al] (2008). *Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (parte II)* [en línea]. Archivos de medicina del deporte. Volumen XXV 124. 119-124. http://femede.es/documentos/revision_variabilidad_119_124.pdf [Consulta: 15 de mayo de 2014].

[29] Fernández, A. (2010). Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados. Barcelona: Editorial UOC.

[30] Micheli, F. [et al] (2002).*Tratado de neurología clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, S.A.

[31] Arias, J. [et al]. *Fisiopatología quirúrgica*. Madrid: Editorial Tébar.

[32] García-Alix, A.; Quero, J. (2012). *Sensibilidad somática*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.

[33] Weiss, S. (2009). *Tumores de los Tejidos Blandos*. Barcelona: Elsevier España, S.L.

[34] Meléndez, G. (2008). *Factores asociados con sobrepeso y obesidad en el ambiente escolar*. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana S.A.

5. CONCLUSIONES

La traducción de este artículo científico, así como la elaboración del comentario y los glosarios se ha convertido en una tarea compleja, pero a la vez muy enriquecedora. Tener la oportunidad de analizar tan a fondo un artículo completo de este ámbito de la ciencia me ha permitido sacar a la luz algunos aspectos que hasta ahora podía intuir, pero que desconocía o que no había analizado hasta el momento.

Una de las primeras características que he podido constatar, ya que es ampliamente conocida, es que el texto científico tiene que ser conciso, que debe expresar las ideas con la mayor brevedad posible y que la precisión es una característica de este lenguaje que prima por encima de todas las demás. En determinados momentos de la traducción de este artículo, he tenido que extenderme más al parafrasear algunos términos que en español no tienen un equivalente igual de breve que en inglés, pero esto ha sido necesario con tal de preservar el sentido exacto de dichos términos y de expresar la idea exacta que representan.

Sin embargo, también hay que destacar que, al margen de la importancia de ser conciso, es imprescindible expresar con la traducción la misma idea que el original. De esto deriva el hecho de que a veces es imposible encontrar una fórmula idéntica al original y que, en este caso, es necesario elaborar una traducción por el sentido que no dé lugar a interpretaciones equivocadas. Este fenómeno lo hemos podido observar al traducir y comentar los calcos y los giros del lenguaje que aparecen durante la traducción.

Por otra parte, me ha sorprendido no encontrar una abundante bibliografía en determinados ámbitos de la ciencia relacionados con este artículo. En este aspecto, ha resultado muy interesante realizar la búsqueda de información en textos paralelos, que me han sido de gran ayuda para solucionar dificultades de denominación de algunos elementos, como es el caso del gen DISC1.

Por último, este trabajo me ha servido para profundizar en un tema de gran interés para mí, y con el que he podido poner en práctica los conocimientos adquiridos hasta el momento e incorporar una gran cantidad de terminología y entradas a mi vocabulario sobre este ámbito del lenguaje. Además de para conocer más terminología sobre un tema que me interesa y colocaciones de palabras que se usan en general en la redacción

de textos del ámbito científico, algo necesario para poder presentar una traducción con un nivel de calidad máximo, este trabajo me ha servido para experimentar una situación de encargo de traducción. Al recrear esta situación, he podido establecer una metodología de trabajo adecuada que me permitirá exprimir al máximo cada texto que tenga que traducir en un futuro y, además de traducir, aumentar mi conocimiento sobre la redacción del lenguaje científico.

6. BIBLIOGRAFÍA DEL TRABAJO

6.1. Artículos

Castillo, A. (2007). La era molecular de la psiquiatría [en línea]. Acta Médica Peruana 24. 121-125. http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v24n2/a10v24n2 [Consulta: 15 de mayo de 2014].

García-Miniet, R. [et al] (2003). *Terapia génica ex vivo en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson* [en línea]. Revista Neurología 36. 1073-1077. http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2002262 [Consulta: 15 de mayo de 2014].

Martín, L. (2005). Uso de combinación de antidepresivos en el tratamiento del trastorno depresivo mayor [en línea]. Barcelona: Universitat de Barcelona. http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/42767/1/LML_TESIS.pdf [Consulta: 15 de mayo de 2014].

Mas, S. [et al] (2008). *Polimorfismos genéticos en la catecol-O-metiltransferasa y riesgo de esquizofrenia en población española* [en línea]. Medicina Clínica, Vol. 131. Núm. 20. 761-764. Barcelona: Elsevier España S. L. http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13130012&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=119&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=2v131n20a13130012pdf001.pdf [Consulta: 19 de mayo de 2014].

Ramos, A. (2012). *DISC-1 regula la expresión del neuropéptido antidepresivo VGF en neuronas* [en línea]. Proteómica Biomédica 8. 54. http://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/10630/pro25.pdf?sequence=1 [Consulta: 20 de mayo de 2014].

Rodas, G. [et al] (2008). *Variabilidad de la frecuencia cardiaca: concepto, medidas y relación con aspectos clínicos (parte II)* [en línea]. Archivos de medicina del deporte. Volumen XXV 124. 119-124. http://femede.es/documentos/revision_variabilidad_119_124.pdf [Consulta: 15 de mayo de 2014].

Rodríguez, F. [et al] (2006). *Sobre los genes paraoxonasa-1 y SR-B1, y su importancia en la aterosclerosis* [en línea]. Revista Española de Cardiología 59. 154-164. http://www.revespcardiol.org/es/sobre-los-genes-paraoxonasa-1-sr-b1/articulo/13084643/ [Consulta: 19 de mayo de 2014].

Vilella, R. [et al] (2001). *Inmunoterapia en el melanoma maligno diseminado* [en línea]. Immunología. Vol. 20. Núm. 3. 160-172.

http://www.inmunologia.org/Upload/Articles/5/4/540.pdf [Consulta: 20 de mayo de 2014].

Zamora, S.; Pérez, F. (2013). *Importancia de la sacarosa en las funciones cognitivas: conocimiento y comportamiento* [en línea]. Nutrición Hospitalaria 28. 106-111. http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/6803.pdf [Consulta: 20 de mayo de 2014].

Zavala, S. (s.f.). *Guía a la redacción en el estilo APA* [en línea]. 6ª edición. San Juan: Universidad Metropolitana. http://www.cibem.org/paginas/img/apa6.pdf [Consulta: 25 de mayo de 2014].

6.2. Libros

Arce, V.; Catalina, P.; Mallo, F. (2006). *Endocrinología*. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela.

Arias, J. [et al]. *Fisiopatología quirúrgica*. Madrid: Editorial Tébar.

Ariza, S.; Rincón, J.; Guerrero, M. (2006). *Efectos sobre el sistema nervioso central del extracto etanólico y fracciones de Hygrophila tyttha Leonard*. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.

Centro de Traducciones y Terminología Especializada (1996). *Diccionario de biotecnología : español, inglés, francés, alemán.* La Habana: Centro de Traducciones y Terminología Especializada.

Dorland, B. (2005). *Diccionario Dorland Enciclopédico Ilustrado de Medicina*. Madrid: Elsevier España S.A.

Fernández, A. (2010). Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados. Barcelona: Editorial UOC.

García-Alix, A.; Quero, J. (2012). *Sensibilidad somática*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos.

Gómez, C. [et al] (2008). *Psiquiatría clínica*. 3ª edición. Bogotá: Editorial Médica Internacional Ltda.

Gómez, N. (2009). *Genes de susceptibilidad al cáncer colorrectal hereditario: análisis en familias gallegas con poliposis colónica y sospecha de síndrome de Lynch*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela.

Jiménez, L. [et al] (2003). *Biología molecular y celular*. Naucalpan de Juárez: Pearson Educación de Mexico, S.A. de C.V.

Lewin, B. (1996). *Genes*. 2ª edición. Barcelona: Editorial Reverté, S.A.

Lorenzo-Velázquez, J. (2009). *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.

Macarulla, J.; Goñi, F. (1994). *Bioquímica humana*. Barcelona: Editorial Reverté SA.

Meléndez, G. (2008). *Factores asociados con sobrepeso y obesidad en el ambiente escolar*. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana S.A.

Micheli, F. [et al] (2002).*Tratado de neurología clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, S.A.

Navarro, F. (2009). *Diccionario crítico de dudas inglés – español de medicina*. 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España S. A. U.

Oliva, R. [et al] (2004). *Genética médica*. Barcelona: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona.

Oliva, R.; Vidal-Taboada, J. (2006). *Genoma humano: nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. Barcelona: Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona.

Pierce, B. (2010). *Genética: un enfoque conceptual*. 3ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Seoánez, M. (1995). *El gran diccionario del medio ambiente y de la contaminación : definiciones en español, con traducción de los términos al francés y al inglés*. Madrid: Mundi-Prensa.

Serra, J. (2007). *Tratado de dolor neuropático*. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.

Solari, A. (2004). *Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina*. 3ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.

Tortora, G.; Funke, B.; Case, C. (2007). *Introducción a la microbiología*. 9ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Velasco, A.; Álvarez, F. (1988). Compendio de psiconeurofarmacología. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S. A.

6.3. Recursos electrónicos

Bureau de la traduction (s.f.). *Termium Plus* [en línea]. Gatineau: Bureau de la traduction. http://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-eng.html?lang=eng [Consulta: 15 de mayo de 2014].

Merriam-Webster (2011). *Merriam-Webster.com* [en línea]. http://www.merriam-webster.com/ [Consulta: 15 de mayo de 2014].

Oxford Dictionary of English [en línea]. Oxford: Oxford University Press, 2010. http://www.oxforddictionaries.com/ [Consulta: 27 de mayo de 2014].

TERMCAT, Centre de terminologia (2014). *Cercaterm* [en línea]. Barcelona: TERMCAT, Centre de terminologia. http://www.termcat.cat/ca/Cercaterm/Fitxes/ [Consulta: 15 de mayo de 2014].

Weiss, S. (2009). *Tumores de los Tejidos Blandos*. Barcelona: Elsevier España, S.L.

Zaid, A. [et al] (2001). *Glossary of biotechnology for food and agriculture*. Roma: FAO.

7. ANEXO

Artículo original

http://dx.doi.org/10.5607/en.2013.22.4.235
Exp Neurobiol. 2013 Dec;22(4):235-243.
pISSN 1226-2560 • eISSN 2093-8144

Review Article

Experimental Neurobiology

Involvement of Genetic and Environmental Factors in the Onset of Depression

Toshitaka Nabeshima[1,2*] and Hyoung-Chun Kim[3]

[1]Department of Regional Pharmaceutical Care and Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Meijo University, [2]NPO, Japanese Drug Organization of Appropriate Use and Research, Nagoya 468-8503, Japan, [3]Neuropsychopharmacology & Toxicology Program, College of Pharmacy, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

First, this article provides a brief overview of the previous hypotheses regarding depression and then focuses on involvement of genetic and environmental factors in development of depression. According to epidemiological research, 30~40% of occurrences of bipolar disorder involve a genetic factor. Therefore, environmental factors play a more important role in development of depression. Resilience and resistance to stress are common; therefore, although a certain extent of stress might be received during the embryonic or perinatal period, having a genetic predisposition to mental disorders does not imply that a mental disorder will develop. However, having a genetic predisposition to disorders does weaken resistance to stresses received during puberty, and without the ability to recover, a mental disorder is triggered. The importance of epigenetics in maintaining normal development and biology is reflected by the observation that development of many diseases occurs when the wrong type of epigenetic marks are introduced or are added at the wrong time or in the wrong place. Involvement of genetic and environmental factors in the onset of depression was investigated in relation to epigenetics. When mice with the disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) abnormal gene received isolated rearing stress, depression-like abnormal behaviors and decreased gene expression of tyrosine hydroxylase in the frontal cortex by epigenetical suppression via DNA methylation were observed. Decrease of dopamine in the frontal cortex triggers behavioral disorders. Administration of a glucocorticoid receptor antagonist resulted in full recovery from neurological and behavioral disorders. These results suggest a new therapeutic approach to depression.

Key words: depression, genetic factors, environmental factors, epigenetics, glucocorticoide

INTRODUCTION

In our modern society, which is replete with various stressors, maintaining a calm state of mind is difficult. Puberty, as a time of transition from childhood to adulthood, in both mind and body, includes many stressors but provides little resistance to these stresses, making adolescents prone to mental disorders. Adolescents are susceptible to mental disorders such as affective disorders and schizophrenia [1].

One mood disorder is bipolar disorder (manic depressive disorder), where a person alternates between symptoms of depression (melancholy, loss of motivation, lack of self-confidence, loss of appetite, and sleeplessness) and symptoms of mania (feeling capable of everything, feeling cheerful despite not sleeping, talking non-stop all day, spending money recklessly, gambling, and other forms of elation). Schizophrenia involves symptoms such as hallucination and delusions (a positive symptom), desire to withdraw and not talk to people (negative symptoms), and

Received October 23, 2013, Revised November 26, 2013,
Accepted December 2, 2013

*To whom correspondence should be addressed.
TEL: 81-52-839-2756, FAX: 81-52-839-2756
e-mail: tnabeshi@ccalumni.meijo-u.ac.jp

Copyright © Experimental Neurobiology 2013.
www.enjournal.org

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

cognitive impairment. In puberty, adolescents who encounter stresses such as social non-conformity, withdrawal, bullying/teasing, bereavement of a close relative, being raised by a stepmother, or addictive drug abuse are prone to development of these mood disorders and schizophrenia. In 2011, the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare decided to add mental illness to its Four Major Diseases—cancer, stroke, heart disease, and diabetes—that receive special focus in the nation's medical policies, for creation of "Five Major Diseases." [2].

Among these mental diseases, the lifetime prevalence of depression is high, at 10~15%, and it is expected that by 2020, depression will be ranked second for diseases that cause a loss of life expectancy. Depression is often present in the background of suicide, and, in 2009, the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare estimated that the societal loss due to suicide and depression is ¥2.7 trillion (USD 27 billion) [3]. Therefore, addressing depression represents an urgent challenge. This article provides a brief overview of the causes of depression and introduces our recent results in an animal model of depression.

CAUSES OF DEPRESSION

Patients suffering from cancer [4, 5], chronic pain [6], diabetes, or other such chronic diseases [7] are increasingly likely to become depressed as disease severity increases. Obsessive, melancholic, and other such personality types have also been associated with susceptibility to depression [8]. Depression may also be caused by drugs that are used in treatment of physical diseases. These therapeutic drugs are diverse and include anti-hypertensive drugs, hormone drugs, anti-ulcer drugs, anti-tuberculosis drugs, anti-Parkinson's disease drugs, immunomodulatory drugs, and psychotropic drugs [9].

MONOAMINE HYPOTHESIS

Rauwolfia serpentina (common names include snakeroot) has hypotensive activities and sedative actions. It has been used in Indian folk medicine as a treatment for hypertension and mental illness. One side effect is that some patients present with depression-like symptoms. Reserpine, a component of *Rauwolfia serpentina*, was later found to deplete monoamines, such as serotonin, dopamine, and noradrenaline, which are neurotransmitters, thus causing depression-like symptoms [10, 11]. Patients suffering from incurable disease, tuberculosis often show depression. The anti-tuberculosis drug iproniazid, on the other hand, which is used for the incurable disease tuberculosis, exhibits activity that brightens the mood of patients. This effect is presumably derived from inhibition of the action of monoamine-degrading enzymes and the resultant increase in levels of monoamine [12]. In addition, the tricyclic antidepressant imipramine has also been found to inhibit transporters that capture monoamines from the synaptic cleft, thereby increasing the amount of monoamines in the synaptic cleft [13].

In light of these facts, the monoamine hypothesis posits that depression comprises dysfunction of nerves in which monoamines are neurotransmitters [14].

However, there is also a counterargument which claims that the onset of depression cannot be explained by the monoamine hypothesis: There is no relationship between depression symptoms and changes in the amount of monoamine metabolites in blood and urine. In addition, tricyclic antidepressants immediately cause an increase in levels of monoamines but yield no antidepressant effects unless administered for two weeks or longer [14]. In addition, not all patients who use reserpine develop depression.

RECEPTOR HYPOTHESIS

The following clinical data have given rise to the hypothesis that monoamine receptor hyperactivity is involved in the onset of depression.

Increased numbers of serotonin receptors in brains of suicide victims have been reported [15]. Repeated administration of antidepressant drugs results in a reduction in the number of serotonin receptors and noradrenaline β receptors. These data suggest that neurotransmission via monoamine receptors is enhanced in patients with depression. Antidepressants reduce these receptors, weaken neurotransmission, and moderate monoaminergic nervous system hyperactivity [16]. In contrast, patients with depression have an increased number of autoreceptors, 5-HT1A receptors, which suppress monoamine release. For this reason, it is possible that with a decrease in free monoamine, neurotransmission does not work properly. Antidepressants reduce the number of autoreceptors, increase the amount of free monoamine, and elevate monoaminergic nerve function [16].

In addition, long-term antidepressant-treatment has been found to reduce β-adrenergic sensitivity, while enhancing responses to serotonergic and α-adrenergic stimulation, suggesting that modulation of receptor sensitivity may be a mechanism of action common to tricyclic antidepressants, atypical antidepressants [17, 18].

BDNF HYPOTHESIS

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) hypothesis of depression postulates that a loss of BDNF is directly involved in the pathophysiology of depression, and that its restoration may

 http://dx.doi.org/10.5607/en.2013.22.4.235

underlie the therapeutic efficacy of antidepressant treatment: Decreased BDNF levels are associated with both human depression and a range of rodent models of the disorder. A number of clinically effective antidepressants increase BDNF levels [19, 20]. Further, direct BDNF infusions and genetic overexpression demonstrate antidepressant-like activity [21-23]. While this theory has received considerable experimental support, an increasing number of studies have generated evidence that is not only inconsistent, but also contradicts the hypothesis directly: a number of pharmacological studies have generated negative results and others have described findings that direct contradict the existence of a simple causal relationship between total brain BDNF levels and mood [24, 25]. In addition, the lack of spontaneous depressive phenotype in *BDNF* knockout mice, negative results from large-scale population studies, and contradictory conclusions regarding gene polymorphisms weaken the BDNF hypothesis of depression [26].

GENETIC FACTORS INVOLVED IN THE ONSET OF DEPRESSION

When an immediate family (parents, children, or siblings) includes a person with depression, the familial incidence is 1.5 to 3 times higher [27, 28]. Research with identical twins has also shown that when one twin develops depression, the probability that the other twin will also develop depression is 25 to 93% [29]. These reports imply that in some cases, genetic factors may play a role in the onset of depression. Studies examining postmortem brains of

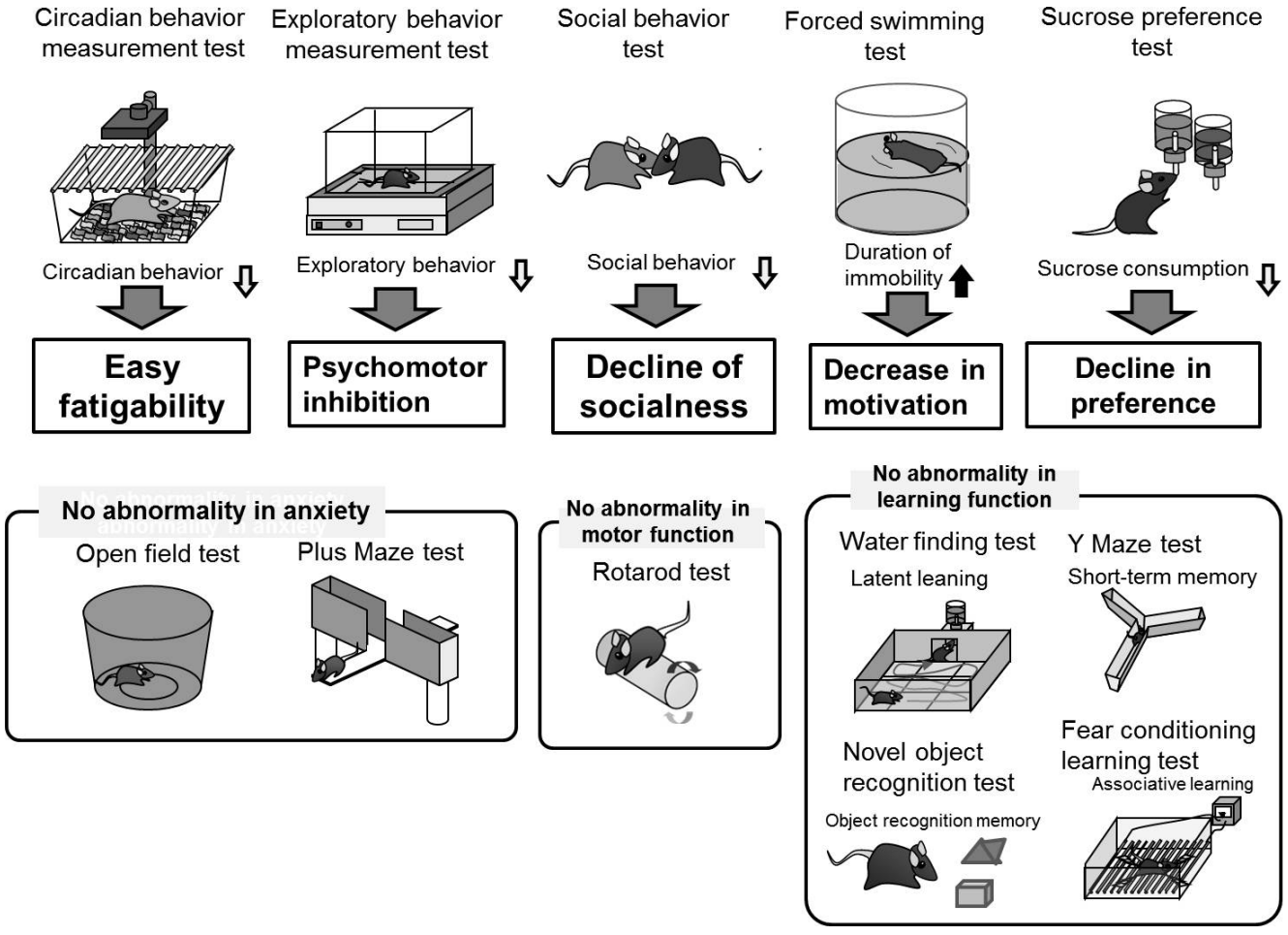

Fig. 1. Method for assessment of mental disorder-like behaviors, and behavior of mice with melanoma-associated antigen D1 (*MAGE-D1*) gene defects. Depression-like behaviors in mice with the MAGE-D1 gene defect were evaluated by circadian and exploratory behavior measurement test, social behavior test, forced swimming test, and sucrose preference test. MAGE-D1 knockout mice showed reduction of circadian behavior, exploratory behavior, social behavior and sucrose consumption and extended duration of immobility, which were behavioral phenotypes of easy fatigability, psychomotor inhibition, decline of socialness, decline in craving, and decrease in motivation, respectively. However, MAGE-D1 knockout mice did not show abnormality in anxiety in the open field test and elevated plus maze test, abnormality in motor function in the rota-rod test and impairment of learning and memory in the water finding test, Y-maze test, novel object recognition test, and fear conditioning learning test.

patients with depression and using animal models of depression have implicated ATP-binding cassette sub-family B member 1 (ABCB1) [30], histone deacetylase (HDAC6) [31], a promoter region related to serotonin transporter gene transcription (5-TT LPR) [32, 33], neuritin [34], and disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) [35] as candidate genes. Depression-like behavior can be observed in mice with a gene deficiency in melanoma-associated antigen D1 (MAGE-D1), a member of the family of melanoma-associated antigens, therefore, we have previously proposed that this molecule is also a candidate gene for the onset of depression [36].

MAGE-D1 gene defect

Mice with a gene deficiency for *MAGE-D1* present with abnormal behavior similar to that observed in patients with depression, such as increased fatigue, restricted psychomotor abilities, diminished socialness, diminished motivation, and diminished cravings (Fig. 1). The release of serotonin is also decreased in the frontal cortex and hippocampus. In the absence of *MAGE-D1*, serotonin transporters are not ubiquitinated, which targets the transporter for degradation, and, thus, they are not broken down by proteasomes. As a result, there is an overabundance of transporter, and more uptake of serotonin in the synaptic cleft. Accordingly, the amount of free serotonin is reduced. The aforementioned abnormal behaviors were attenuated by sertraline, a serotonin transporter inhibitor. Imipramine also mitigated some of the abnormal behaviors [37] (Fig. 2).

Currently, depression is diagnosed by a psychiatrist based on patient symptoms. However, approximately 80% of new patients seek consultation from a doctor of internal medicine but do not receive a proper diagnosis. If we could provide biomarkers for diagnosis of depression similar to blood glucose for that of diabetes, even a general physician could make a diagnosis. Because patients with intractable depression have diminished amounts of ubiquitinated serotonin transporter in their lymphocytes, we have applied for a patent and propose the possibility that the amount of ubiquitinated serotonin transporter may be a biomarker for depression diagnoses [38].

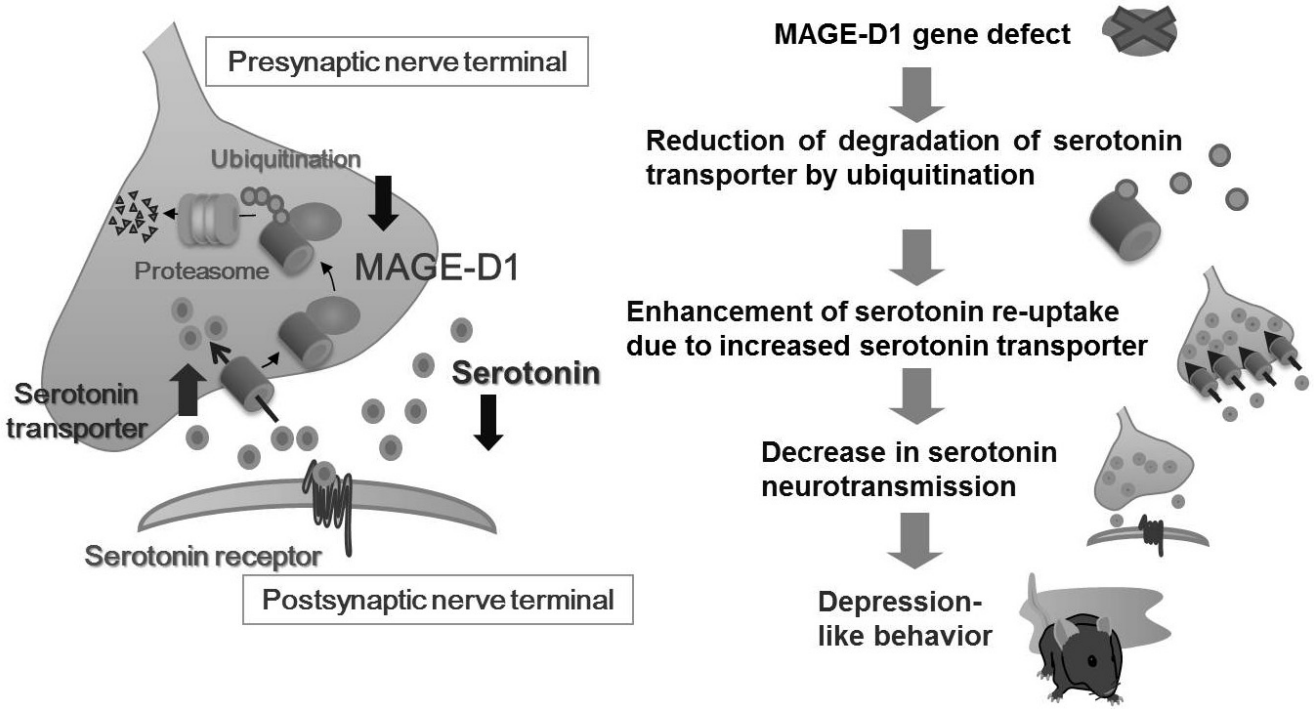

Fig. 2. Involvement of enhanced abnormal serotonin uptake due to a decrease in ubiquitination of serotonin transporter in depression-like behavior of MAGE-D1 knockout mice. Serotonin levels and release in brain were decreased in MAGE-D1 knockout mice. No decrease of mRNA expression of serotonin synthesis enzyme and no increase of mRNA of serotonin degradation enzyme and m RNA of transporter levels were observed in these mice. Of particular interest, decreased ubiquitination of serotonin transporter was observed in MAGE-D1 knockout mice. These results suggested that enhancement of abnormal serotonin uptake due to a decrease in degradation of serotonin transporter is involved in depression-like behavior of MAGE-D1 knockout mice. In addition, the face, construct, and predictive validities of these mice offer a model for depression. Development of new antidepressants that target the mechanism for regulation of MAGE-D1 and ubiquitinated serotonin transporter could be expected.

http://dx.doi.org/10.5607/en.2013.22.4.235

Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) defects

In a family in Scotland, five generations include multiple patients with psychiatric disorders, including schizophrenia and mood disorders. The gene Disrupted-in-schizophrenia (*DISC1*) was shorter in these patients compared to healthy controls [35]. The protein product of the *DISC1* gene was later found to be necessary for neural development [38].

We extracted 14-day-old mouse embryos from the mothers' womb and subjected them to a treatment that would silence the *DISC* gene in the prefrontal cortex using *siRNA*. The embryos were then returned to the womb to continue gestation and go through natural childbirth in order to investigate the question of whether they would exhibit abnormal behavior eight weeks later [39]. These mice had delayed neural development, undeveloped neural network formation, and diminished function of the prefrontal cortex nerves, for which dopamine is a neurotransmitter. They also had higher responses to stimulant drugs, impairment of memory and learning in visual perception testing, and diminished attention and cognition in pre-pulse inhibition testing [39]. Thus, when a specific gene is prevented from working, mice present with abnormal behavior.

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS: THE TWO-HIT HYPOTHESIS

The first "hit" (presented below, such as environmental and genetic factors), when it occurs during the embryonic or perinatal period, appears to cause neural development disorders and create circumstances that are favorable for the onset of psychiatric symptoms, such as affective disorders and schizophrenia [40, 41].

The first "hit":

Environmental factors: Obstetric complications, undernourished birthing, winter birth, birth/growth in a large city, influenza infection during the midgestation period, or relationships with family members (high-risk children).

Genetic factors (gene mutations): ABCB1, HDAC6, 5-HTT LPR, DISC1, neuritin, dysbindin, neuregulin-1, catechol-O-methyl-transferase (COMT), and proline dehydrogenase (PRODH).

The theory is that children who receive the first "hit" are vulnerable to psychiatric disorders, and when they receive the following second "hit" during puberty they may develop affective disorders or schizophrenia [40, 41].

The second "hit":

Environmental factors: Mental stress, social nonconformity, withdrawal and other forms of diminished communication, bullying, bereavement of a close relative, being raised by a stepmother, or addictive drug abuse.

According to epidemiological research, approximately 80% of occurrences of bipolar disorder involve a genetic factor. However, with depression, the genetic factors are 30~40%, and environmental factors play a more important role [29]. Resilience and resistance to stress are common; therefore, although a certain extent of stress might be received during the embryonic or perinatal period, having a genetic predisposition to mental disorders does not imply that a mental disorder will develop [42].

Environmental enrichment (EE)–the addition of tubes, ladders, and running wheels in an enlarged home environment –enhances motor, sensory, and cognitive function. EE has beneficial physiological and behavioral effects in animal models of neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. Of particular importance, EE can ameliorate emotional disturbances induced by psychological stress [43-45].

However, having a genetic predisposition to disorders does weaken resistance to stresses received during puberty, and without the ability to recover, a mental disorder is triggered. Knockout of the *DISC1* gene resulted in abnormal behaviors observed after growth [39]; therefore, mice were genetically engineered to have a surplus of abnormal DISC1 accumulation in the brain in order to study the question of whether behavior would also be abnormal. However, no substantial behavioral abnormalities were observed. To investigate the interaction between genetic factors and environmental factors, these mice were subjected to stresses in order to determine whether abnormal behaviors would be exhibited [46, 47].

In one study, when wild-type mice free of genetic abnormalities (C57BL/6J mice) were separated from their mothers and the sibling and reared individually (high stress) at two to seven weeks of age, they exhibited abnormal behavior after reaching adulthood [48]. However, in another study, no abnormal behavior was observed when wild type mice were separated from the sibling and reared in isolation (low stress) at five to eight weeks of age, equivalent to puberty [47]. The question of what happens when mice that possess an abnormal *DISC1* gene (G) are subjected to this low stress (E) was investigated [47]. When mice carrying the G were exposed to the E (combination of genetic factor and environmental stressor, which we designate GXE), despite the fact that the stress was weak, they exhibited abnormal behaviors, including diminished social behavior, depression-like behavior in forced swimming tests, diminished attention and cognitive function in pre-pulse inhibition tests, impairment of learning and memory function in visual perception tests, and increased responses to stimulant drugs [47] (Fig. 3).

Thus, genetic factors and environmental factors are strongly involved in the onset of mental disorders.

The term genetic expression refers to the transcription of

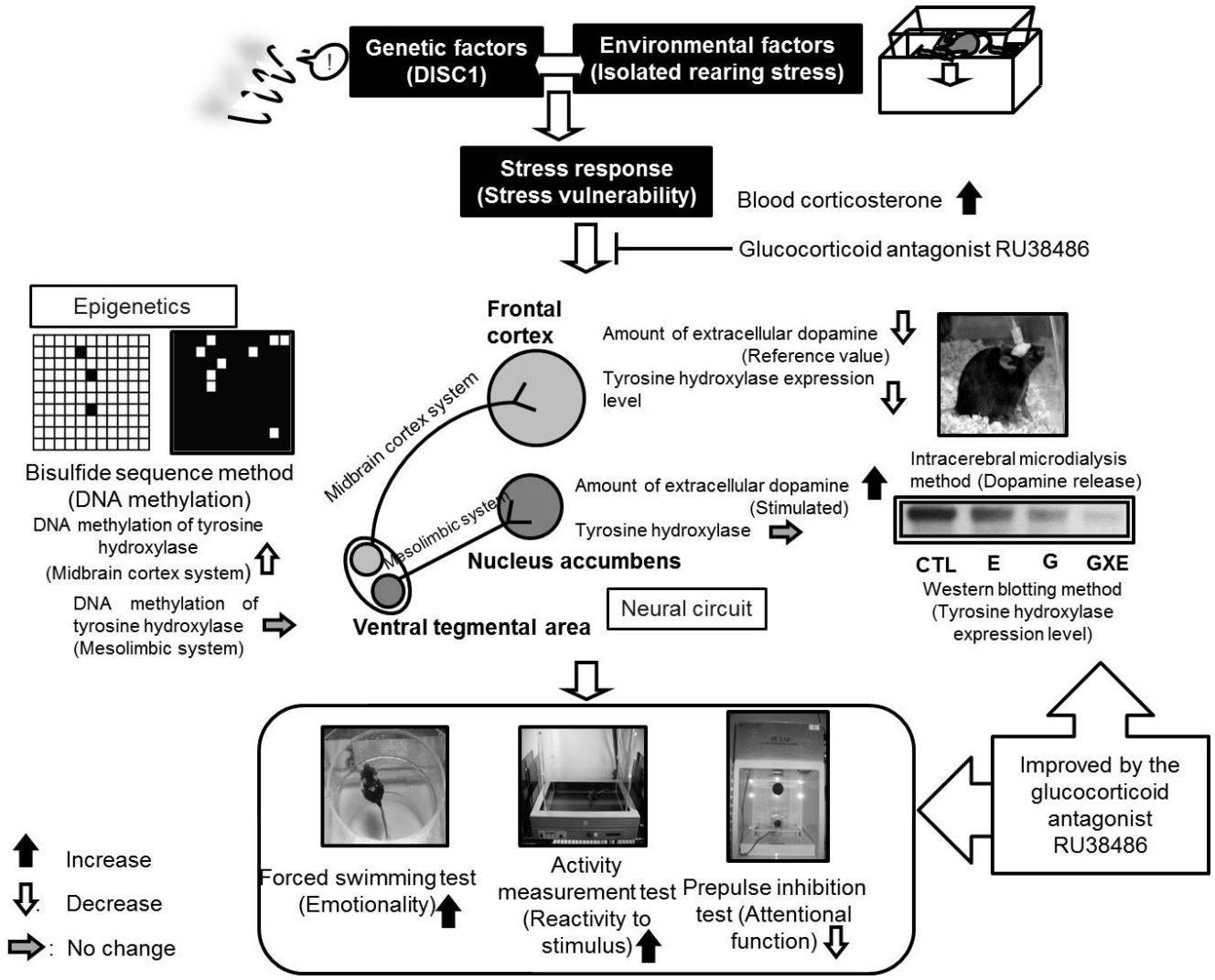

Fig. 3. Involvement of genetic and environmental factors in the onset of depression. Environmental stressors during childhood and adolescence influence postnatal brain maturation and human behavioral patterns in adulthood. In addition, excess stressors lead to development of adult-onset neuropsychiatric disorders. A mild isolation stress affects mesocortical projection of dopaminergic neurons in which DNA hypermethylation of the tyrosine hydroxylase gene is elicited, only when combined with a relevant genetic risk for neuropsychiatric disorders. Associated with these molecular changes, several neurochemical and behavioral deficits occur in this mouse model, all of which are blocked by a glucocorticoid receptor antagonist. These results show an underlying mechanism by linking adolescent stressors to epigenetic controls in neurons via glucocorticoids. In addition, the face and predictive validities of the mice offer a model for psychotic depression. Control: CTL, environmental factor: E, genetic factor: G, combination of G and E: GXE.

information into RNA on the basis of genetic information in DNA, and the creation of a protein on the basis of the RNA information. In recent years, the existence of a mechanism ("epigenetics") whereby the expression of genetic function is regulated without changing the gene structure has been elucidated. Epigenetic gene function encompasses instances where DNA methylation or demethylation turns the switch on or off with no change in the DNA base sequence, as well as instances where DNA is wrapped around histones, proteins that make up the chromosome, and the switch is turned on or off when the histones are methylated, acetylated, or phosphorylated [49].

Recent breakthroughs in understanding of the mechanisms underlying epigenetic phenomena and their prevalence as contributors to development of human disease have led to a greatly enhanced interest in epigenetic research. The importance of epigenetics in maintaining normal development and biology is reflected by the observation that development of many diseases occurs when the wrong type of epigenetic marks are introduced or are added at the wrong time or in the wrong place. For instance, a clear causality role for DNA methylation in cancer is

 http://dx.doi.org/10.5607/en.2013.22.4.235

suggested by hypermethylation of the same gene as an early event in tumorigenesis, as well as by tumor type-specific methylation landscape [50]. In multicellular organisms, the ability of epigenetic marks to persist during development and potentially be transmitted to offspring may be necessary for generation of a large range of different phenotypes raised from the same genotype [50]. Although high concordance rate of bipolar disorder in monozygotic (MZ) twins supports the contribution of genetic factors in bipolar disorder, importantly, it is not 100 %. Since MZ twins have been regarded as having identical genomes, these facts suggest the importance of environmental or epigenetic factors in the onset of mental disorders. In fact, considerable epigenomic differences between MZ twins have been reported by several groups [51].

A study of the DISC1 abnormal gene X isolated rearing stress (GXE) described above showed that gene expression of enzymes that synthesize dopamine was epigenetically suppressed via DNA methylation [47]. Dopamine is a type of neurotransmitter in the frontal cortex; lowering the amount of dopamine compromises neurotransmission, thereby triggering behavioral disorders. After isolated rearing, even when these mice were returned to group rearing for three months, they maintained decreased gene function. This is dependent on glucocorticoids (GC) that are secreted in excess because of stress, and administration of a GC receptor antagonist led to full recovery from neurological and behavioral disorders [47] (Fig. 3).

It is becoming increasingly clear that gene function is subject to epigenetic impact by the environment of rearing, stress, or drugs after birth. Accordingly, as with identical twins, despite being born with identical gene structures, an abnormal gene may or may not work depending on environmental differences after birth. It is possible that these differences determine whether or not a mental disorder will occur.

CONCLUSION

There is much gloomy news, including parental neglect or abuse, bullying/teasing by friends, or overworking of employees in sweatshops. Such environments are truly disadvantaged. Therefore, there have been many patients with depression in recent years, and the number of suicide victims has hovered at approximately 30,000 people per year in Japan. However, it appears that even with a genetic predisposition to mental illness during birth, resistance to mental illness is possible. Resilience is heightened because of a favorable nurturing environment after birth or perhaps due to exercise. People should create enriched environments where they help and support each other, exercise actively, and gain resistance to stress.

REFERENCES

1. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD (2009) Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. Biol Psychiatry 65:760-769.
2. Kyodo News. Mental illness is subsumed under "five major disease" by medical program policy of Ministry of Health, Labour and Welfare [Internet]. Tokyo: Kyodo News; 2011 Jul 7. Available from: http://www.47news.jp/CN/201107/CN2011070701000777.html.
3. Kyodo News. Ministry of Health, Labour and Welfare estimates that about 2.7 trillion yen loss is depression and suicide [Internet]. Tokyo: Kyodo News; 2010 Sep 7. Available from: http://www.47news.jp/CN/201009/CN2010090701000179.html.
4. Williams S, Dale J (2006) The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. Br J Cancer 94:372-390.
5. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A (2008) Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? Nat Clin Pract Oncol 5:466-475.
6. Von Korff M, Crane P, Lane M, Miglioretti DL, Simon G, Saunders K, Stang P, Brandenburg N, Kessler R (2005) Chronic spinal pain and physical-mental comorbidity in the United States: results from the national comorbidity survey replication. Pain 113:331-339.
7. Kessler RC, Ormel J, Demler O, Stang PE (2003) Comorbid mental disorders account for the role impairment of commonly occurring chronic physical disorders: results from the National Comorbidity Survey. J Occup Environ Med 45:1257-1266.
8. Stratakis CA, Chrousos GP (1995) Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. Ann N Y Acad Sci 771:1-18.
9. Patten SB, Love EJ (1997) Drug-induced depression. Psychother Psychosom 66:63-73.
10. Healy D, Savage M (1998) Reserpine exhumed. Br J Psychiatry 172:376-378.
11. Baumeister AA, Hawkins MF, Uzelac SM (2003) The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. J Hist Neurosci 12:207-220.
12. Pare CM, Sandler M (1959) A clinical and biochemical study of a trial of iproniazid in the treatment of depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 22:247-251.
13. Glowinski J, Axelrod J (1964) Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and

structurally related compounds. Nature 204:1318-1319.
14. Hirschfeld RM (2000) History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. J Clin Psychiatry 61 Suppl 6:4-6.
15. Mann JJ (1998) The neurobiology of suicide. Nat Med 4:25-30.
16. Mann JJ (1999) Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. Neuropsychopharmacology 21:99S-105S.
17. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR (1981) Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. Arch Gen Psychiatry 38:1160-1180.
18. Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology 23:477-501.
19. Hellweg R, Ziegenhorn A, Heuser I, Deuschle M (2008) Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. Pharmacopsychiatry 41:66-71.
20. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, Reus VI, Nelson JC, Epel ES, Mellon SH (2011) Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35:1623-1630.
21. Schmidt HD, Duman RS (2010) Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. Neuropsychopharmacology 35:2378-2391.
22. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS (2002) Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. J Neurosci 22:3251-3261.
23. Quesseveur G, David DJ, Gaillard MC, Pla P, Wu MV, Nguyen HT, Nicolas V, Auregan G, David I, Dranovsky A, Hantraye P, Hen R, Gardier AM, Déglon N, Guiard BP (2013) BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. Transl Psychiatry 3:e253.
24. Adachi M, Barrot M, Autry AE, Theobald D, Monteggia LM (2008) Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy. Biol Psychiatry 63:642-649.
25. Li Y, Luikart BW, Birnbaum S, Chen J, Kwon CH, Kernie SG, Bassel-Duby R, Parada LF (2008) TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. Neuron 59:399-412.
26. Groves JO (2007) Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? Mol Psychiatry 12:1079-1088.
27. Warner V, Weissman MM, Mufson L, Wickramaratne PJ (1999) Grandparents, parents, and grandchildren at high risk for depression: a three-generation study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38:289-296.
28. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne P, Moreau D, Olfson M (1997) Offspring of depressed parents. 10 Years later. Arch Gen Psychiatry 54:932-940.
29. Heim C, Binder EB (2012) Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. Exp Neurol 233:102-111.
30. Lin KM, Chiu YF, Tsai IJ, Chen CH, Shen WW, Liu SC, Lu SC, Liu CY, Hsiao MC, Tang HS, Liu SI, Chang LH, Wu CS, Tsou HH, Tsai MH, Chen CY, Wang SM, Kuo HW, Hsu YT, Liu YL (2011) ABCB1 gene polymorphisms are associated with the severity of major depressive disorder and its response to escitalopram treatment. Pharmacogenet Genomics 21:163-170.
31. Fukada M, Hanai A, Nakayama A, Suzuki T, Miyata N, Rodriguiz RM, Wetsel WC, Yao TP, Kawaguchi Y (2012) Loss of deacetylation activity of Hdac6 affects emotional behavior in mice. PLoS One 7:e30924.
32. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301:386-389.
33. Fergusson DM, Horwood LJ, Miller AL, Kennedy MA (2011) Life stress, 5-HTTLPR and mental disorder: findings from a 30-year longitudinal study. Br J Psychiatry 198:129-135.
34. Son H, Banasr M, Choi M, Chae SY, Licznerski P, Lee B, Voleti B, Li N, Lepack A, Fournier NM, Lee KR, Lee IY, Kim J, Kim JH, Kim YH, Jung SJ, Duman RS (2012) Neuritin produces antidepressant actions and blocks the neuronal and behavioral deficits caused by chronic stress. Proc Natl Acad Sci U S A 109:11378-11383.
35. St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ (1990) Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. Lancet 336:13-16.
36. Mouri A, Sasaki A, Watanabe K, Sogawa C, Kitayama S, Mamiya T, Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, Nabeshima T (2012) MAGE-D1 regulates expression of depression-like behavior through serotonin transporter ubiquitylation. J Neurosci 32:4562-4580.
37. Nabeshima T, Mouri A, inventors; Meijo University, assignee. Method for determining depression, kit for analyzing serotonin transporter, and kit for analyzing ubiquitinated serotonin transporter in blood. Japanese patent JP 2012-068348.

 http://dx.doi.org/10.5607/en.2013.22.4.235

38. Nabeshima T, Mouri A, Noda Y, inventors; Meijo University, assignee. Marker for depression, assay method, diagnostic method of depression, screening method for antidepression drugs and kit. Japanese patent JP 2013-005911.
39. Bradshaw NJ, Porteous DJ (2012) DISC1-binding proteins in neural development, signalling and schizophrenia. Neuropharmacology 62:1230-1241.
40. Niwa M, Kamiya A, Murai R, Kubo K, Gruber AJ, Tomita K, Lu L, Tomisato S, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Hiyama H, Huang B, Kohda K, Noda Y, O'Donnell P, Nakajima K, Sawa A, Nabeshima T (2010) Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. Neuron 65:480-489.
41. Bayer TA, Falkai P, Maier W (1999) Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". J Psychiatr Res 33:543-548.
42. Gaebel W, Zielasek J (2011) Integrative etiopathogenetic models of psychotic disorders: methods, evidence and concepts. Schizophr Bull 37 Suppl 2:S5-S12.
43. Feder A, Nestler EJ, Charney DS (2009) Psychobiology and molecular genetics of resilience. Nat Rev Neurosci 10:446-457.
44. Schloesser RJ, Lehmann M, Martinowich K, Manji HK, Herkenham M (2010) Environmental enrichment requires adult neurogenesis to facilitate the recovery from psychosocial stress. Mol Psychiatry 15:1152-1163.
45. Koseki T, Mouri A, Mamiya T, Aoyama Y, Toriumi K, Suzuki S, Nakajima A, Yamada T, Nagai T, Nabeshima T (2012) Exposure to enriched environments during adolescence prevents abnormal behaviours associated with histone deacetylation in phencyclidine-treated mice. Int J Neuropsychopharmacol 15:1489-1501.
46. Droste SK, Chandramohan Y, Hill LE, Linthorst AC, Reul JM (2007) Voluntary exercise impacts on the rat hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis mainly at the adrenal level. Neuroendocrinology 86:26-37.
47. Ibi D, Nagai T, Koike H, Kitahara Y, Mizoguchi H, Niwa M, Jaaro-Peled H, Nitta A, Yoneda Y, Nabeshima T, Sawa A, Yamada K (2010) Combined effect of neonatal immune activation and mutant DISC1 on phenotypic changes in adulthood. Behav Brain Res 206:32-37.
48. Niwa M, Jaaro-Peled H, Tankou S, Seshadri S, Hikida T, Matsumoto Y, Cascella NG, Kano S, Ozaki N, Nabeshima T, Sawa A (2013) Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. Science 339:335-339.
49. Niwa M, Matsumoto Y, Mouri A, Ozaki N, Nabeshima T (2011) Vulnerability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders. Int J Neuropsychopharmacol 14:459-477.
50. Bird A (2007) Perceptions of epigenetics. Nature 447:396-398.
51. Portela A, Esteller M (2010) Epigenetic modifications and human disease. Nat Biotechnol 28:1057-1068.
52. Sugawara H, Iwamoto K, Bundo M, Ueda J, Miyauchi T, Komori A, Kazuno A, Adati N, Kusumi I, Okazaki Y, Ishigooka J, Kojima T, Kato T (2011) Hypermethylation of serotonin transporter gene in bipolar disorder detected by epigenome analysis of discordant monozygotic twins. Transl Psychiatry 1:e24.