

Ensayo / Essay

Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo asociado al trastorno del espectro autista: Una revisión narrativa

Mitochondrial dysfunction and oxidative stress associated with autism spectrum disorder: A narrative review

Karina Etchegaray-Armijo¹. <https://orcid.org/0000-0002-8536-3729>

Edson Bustos-Arriagada^{*}. <https://orcid.org/0000-0003-4698-1425>

1. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

*Dirigir la correspondencia a: Edson Bustos Arriagada.

Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

Email: edsonbustos@uft.cl

Este trabajo fue recibido el 20 de septiembre de 2021.

Aceptado con modificaciones: 19 de octubre de 2021.

Aceptado para ser publicado: 28 de octubre de 2021.

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de alteraciones del desarrollo neurológico, deterioro de la interacción social, lenguaje y comunicación, el cual ha aumentado a nivel mundial en los últimos años. El deterioro de esta condición ocurre principalmente a nivel cerebral y actualmente se ha postulado que la disfunción mitocondrial (DM), el aumento del estrés oxidativo y la disminución de la defensa antioxidante conducen a un desequilibrio en la capacidad de contrarrestar los efectos nocivos del estrés oxidativo, como degradación oxidativa de lípidos, proteínas y ADN que puede causar daño en el tejido cerebral, lo que conduce a síntomas clínicos y comportamientos del TEA. La disfunción mitocondrial principalmente puede ocurrir debido a anomalías en la cadena transportadora de electrones, que a su vez induce y aumenta el estrés oxidativo. Por otro lado, el cerebro es sumamente vulnerable al estrés oxidativo, por su alto consumo de oxígeno, su limitada capacidad antioxidante, mayor cantidad de ácidos grasos y hierro. Esta mayor susceptibilidad del cerebro al daño oxidativo destaca la importancia de comprender el papel del estrés oxidativo en las manifestaciones clínicas del TEA. Diversos estudios han observado un aumento de los marcadores de estrés oxidativo y una disminución en las enzimas antioxidantes en el autismo. Por lo tanto, mejorar el estado oxidativo y mantener el equilibrio redox podría mejorar las manifestaciones clínicas del autismo. El presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión narrativa sobre estrés oxidativo y disfunción mitocondrial asociado al trastorno del espectro autista.

Palabras clave: Autismo; Disfunción mitocondrial; Estrés Oxidativo; Niños; Trastorno del Espectro Autista.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a group of neurodevelopmental disorders, impaired social interaction, language, and communication, which has increased worldwide in recent years. The deterioration of this condition occurs mainly at the brain level, currently it has been postulated that mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress and decreased antioxidant defense leads to an imbalance in the ability to counteract the harmful effects of oxidative stress, such as oxidative degradation of lipids, proteins, and DNA that can cause damage to brain tissue, leading to the clinical symptoms and behaviors of ASD. Mitochondrial dysfunction can occur due to abnormalities in the electron transport chain, which induces and increases oxidative stress. On the other hand, the brain is extremely vulnerable to oxidative stress, due to its high oxygen consumption, its limited antioxidant capacity, and higher amounts of fatty acids and iron. This increased susceptibility of the brain to oxidative damage highlights the importance of understanding the role of oxidative stress in the clinical manifestations of ASD. Several studies have observed an increase in oxidative stress markers and a decrease in antioxidant enzymes in autism. Therefore, improving the oxidative state and maintaining the redox balance could improve the clinical manifestations of autism. The present study aims to carry out a narrative review on oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated with ASD. Keywords: Autism Spectrum Disorder; Autism; Children; Mitochondrial Dysfunction; Oxidative Stress.

INTRODUCCIÓN

La investigación sobre los fundamentos biológicos y clínicos del trastorno del espectro autista (TEA) ha ido en aumento en los últimos años¹, principalmente por ser una condición compleja, generalizada y heterogénea². El autismo es un trastorno del desarrollo neurológico, deterioro de la interacción social, lenguaje y comunicación³. Es un desorden multisistémico que impacta directamente en el cerebro¹. En la actualidad, cada vez hay más evidencia de altos niveles de estrés oxidativo en la fisiopatología del TEA⁴. Los roles del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (DM) son de suma importancia en el desarrollo y aumento de los síntomas clínicos del autismo¹. Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión narrativa sobre estrés oxidativo y disfunción mitocondrial asociado al trastorno del espectro autista.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos en PUBMED, MEDLINE, EMBASE, SciELO, Web of Science y Scopus. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: "Trastorno del espectro autista", "autismo", "niños", "disfunción mitocondrial" y "estrés oxidativo". Se encontraron 244 artículos de los cuales se seleccionaron 40 artículos publicados entre los años 2000 y 2021, y además se incluyó 1 documento publicado en la Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Estos artículos principalmente están asociados a bases fisiológicas y bioquímicas, así como de estudios primarios, revisiones sistemáticas y metaanálisis de nuestra temática central.

Trastorno del espectro autista (TEA)

El TEA es un complejo síndrome del neurodesarrollo, que principalmente ocurre antes de los 3 años de edad⁴. En general, el TEA es un trastorno del desarrollo neurológico caracterizado por deficiencias en las interacciones sociales, en las habilidades de comunicación verbal y no verbal y patrones de comportamientos repetitivos o estereotipados^{5,6}. Se ha informado un aumento en la prevalencia del TEA en

todo el mundo. Estudios epidemiológicos recientes indican que al menos 1 de cada 100 personas tienen alguna forma de autismo, teniendo los niños una mayor prevalencia que las niñas, en una proporción 4,3:1 respectivamente⁷. En Chile, no existen registros a nivel de salud pública del diagnóstico, pero tomando referencias internacionales y cruzarlas con datos nacionales, se estimó que la cantidad aproximada de personas con diagnóstico de TEA en Chile fue de 181.191 para el año 2016⁸. En un estudio nacional recientemente publicado, revela que la prevalencia de TEA en Chile es de 1,96%, es decir, se presenta en 1 de cada 51 niños, con una distribución por sexo de 4:1 para niños y niñas, respectivamente⁹. Pese a que no hay consensos sobre las causas del TEA, han sido propuestos múltiples factores de riesgos ambientales y genéticos, como exposiciones ambientales prenatales y perinatales, exposiciones prolongadas a contaminantes ambientales (agentes oxidantes, metales pesados, herbicidas y pesticidas). Pero más recientemente se ha evidenciado que el estrés oxidativo puede servir como un vínculo común entre los genes de susceptibilidad y los factores de riesgo ambientales, que den lugar al desarrollo clínico y la fisiopatología del autismo^{4,6}. Además, hay diversos estudios sobre la asociación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y el autismo, el posible papel del estrés oxidativo en la neurobiología y una mayor incidencia de disfunción mitocondrial en el autismo^{3,10,11} (Figura 1).

Disfunción mitocondrial en el TEA

Las mitocondrias son organelos bioquímicamente activos y altamente dinámicos encargados de numerosas funciones celulares y fisiológicas. Son responsables de la producción de energía en forma de ATP, el que se genera a través de una serie de procesos que culminan en la cadena transportadora de electrones (CTE)¹¹. La CTE consta de cinco complejos respiratorios, El complejo I (NADH deshidrogenasa), complejo II (succinato deshidrogenasa), complejo III (citocromo C reductasa), complejo IV (citocromo C oxidasa) y complejo V (ATP sintasa)¹². Las citoquinas proinflamatorias liberadas por células inmunes estimulan

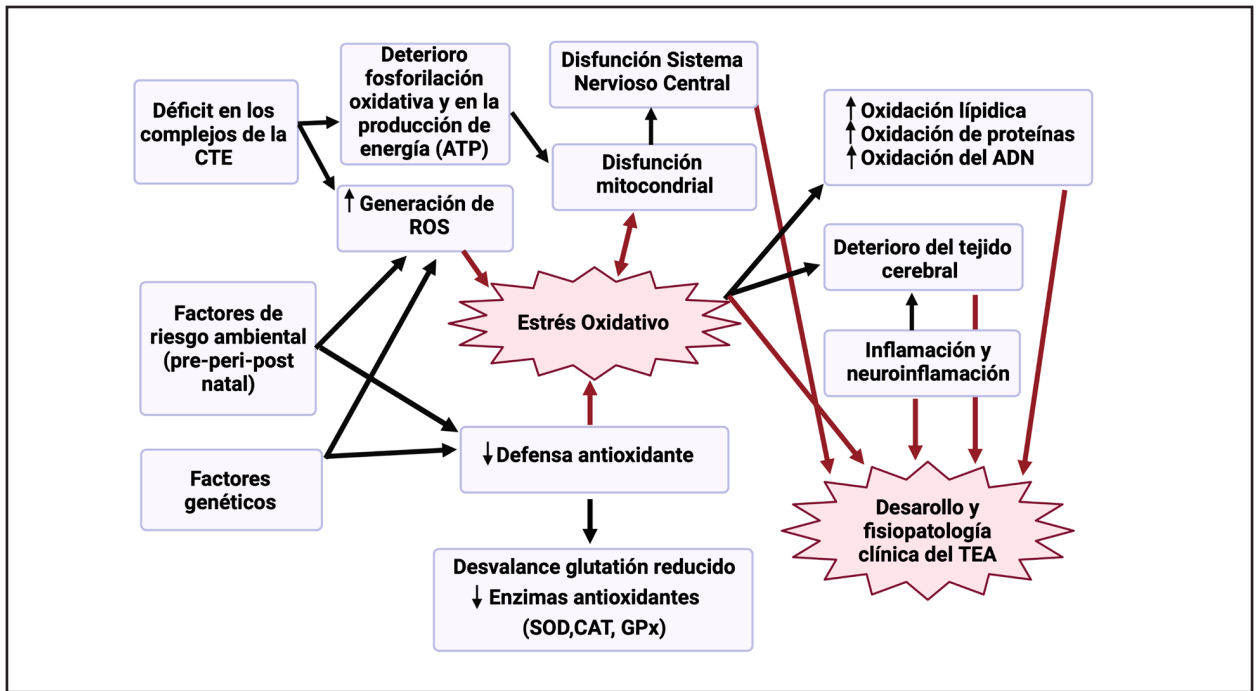


Figura 1: Potenciales mecanismos que podrían representar el rol del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en el desarrollo y la fisiopatología del Trastorno del Espectro Autista, adaptado de Fatemi et al¹.

CTE, cadena transportadora de electrones; ATP, trifosfato de adenosina; ROS, especies reactivas del oxígeno; SOD, superóxido dismutasa; CAT, catalasa; GPx, glutatión peroxidasa; ADN, ácido desoxirribonucleico; TEA, trastornos del espectro autista.

la producción de ROS, alterando la función mitocondrial e inducen el estrés oxidativo^{13,14}, principalmente en los complejos I y III de la CTE⁶, lo que puede conducir a una señalización apoptótica y activación de caspasas^{15,16}.

La disfunción mitocondrial a nivel cerebral puede ser hereditaria o adquirida por medio de factores ambientales, como contaminantes, sustancias tóxicas, deficiencias nutricionales o medicamentos, afectando muchos procesos biológicos que dependen de la energía y del metabolismo, lo que puede conducir a una amplia gama de trastornos del desarrollo neurológico, incluido el TEA^{10,17,18,19}. La evidencia de que la disfunción mitocondrial es un subtipo biológico de TEA, ha crecido en los últimos años¹⁸. Pero, los trabajos que estudian los complejos mitocondriales en pacientes TEA son limitados¹¹.

Diversos estudios recientes que examinan biomarcadores de disfunción mitocondrial en muestras periféricas o post mortem, han detectado una función mitocondrial alterada en un alto porcentaje de pacientes TEA. Pero, no está claro si presentan disfunción mitocondrial primaria o secundaria al estrés oxidativo¹⁸. Varios estudios muestran niveles reducidos de los complejos mitocondriales en la corteza frontal y temporal en niños de 4 a 10 años con TEA^{12,19}. En un metaanálisis realizado por Dietrich et al.⁶ concluyó que, en niños con TEA, había deficiencia en los complejos I, III, V, IV y II en un 53%, 30%, 23%, 20% y

9% respectivamente. Un estudio realizado por Chauhan et al.¹², en niños entre 4 y 10 años diagnosticados con autismo versus un grupo control, en los que se estudiaron los niveles de los complejos de la cadena transportadora de electrones mitocondriales en el cerebro, cerebelo, lóbulos frontales, parietales, occipitales y temporales, se observaron niveles significativamente más bajos de complejos III y V en cerebelo, del complejo I en corteza frontal y del complejo II, III y V en los lóbulos temporales en niños con autismo comparados con el grupo control. Esta disminución en los complejos de la cadena transportadora de electrones puede llevar a un aumento de estrés oxidativo en niños con TEA. Además, un estudio realizado por Goh et al.¹⁸, en 75 niños y adultos con TEA, en los que se evaluó el marcador de disfunción mitocondrial lactato cerebral usando resonancia magnética espectroscópica, se observó una tasa significativamente mayor en los pacientes TEA (entre 13% y 20%) comparados con grupo control. Este es el primer estudio in vivo que muestra evidencia de disfunción mitocondrial en pacientes con TEA¹⁸. En esta misma línea, una revisión sistemática y metaanálisis encontró que una bioquímica anormal en los marcadores de disfunción mitocondrial es relativamente común en niños con TEA¹⁰. Todos estos estudios sugieren que la disfunción mitocondrial en el autismo puede ocurrir debido a anomalías de la cadena transportadora de electrones, que a su vez induce y aumenta el estrés oxidativo⁶.

Marcadores de estrés oxidativo y disminución de enzimas antioxidantes en TEA

El estrés oxidativo puede causar daños a nivel de proteínas, lípidos y ADN de las células²⁰. Es así, como el cerebro humano presenta una alta vulnerabilidad al estrés oxidativo debido a que representa solo un 2% de la masa corporal, pero consume el 20% del oxígeno²¹. En condiciones normales, existe un equilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante de las células. Los radicales libres incluyen los ROS y especies reactivas del nitrógeno (RNS)⁶. Normalmente los ROS dentro de la célula son neutralizados por los mecanismos de defensa antioxidante, como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx), enzimas primarias involucradas en la eliminación directa de ROS, mientras que la glutatión reductasa es una enzima antioxidante secundaria. Estas enzimas requieren micronutrientes como cofactores tales como selenio, hierro, cobre, zinc y magnesio para una óptima catalización y un efectivo mecanismo de defensa antioxidante^{6,22}. Por lo tanto, el estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre los prooxidantes y los antioxidantes, lo que resulta en una acción perjudicial para las células⁴. Además, el estrés oxidativo se produce cuando los niveles de ROS exceden la capacidad antioxidante de las células, y son capaces de reaccionar con lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular, ya sea por apoptosis o necrosis⁶.

Se sabe que el estrés oxidativo juega un papel importante en la fisiopatología del TEA⁴. La evidencia existente apoya el rol de estrés oxidativo en la patogénesis y manifestaciones clínicas en niños con autismo⁷. Además, numerosos estudios han demostrado un elevado daño oxidativo y una reducción en la defensa antioxidante en los niños diagnosticados con TEA^{6,23,24,25,26}, aun cuando en otros estudios los datos clínicos fueron inconsistentes^{27,28}.

El cerebro es altamente vulnerable al estrés oxidativo debido a su limitada capacidad antioxidante, mayor

requerimiento de energía, mayor cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y de hierro^{10,28}, además por el alto suministro y consumo de oxígeno^{29,30}. Los niños también son más vulnerables que los adultos al estrés oxidativo, debido a sus niveles naturalmente bajos de glutatión desde la concepción hasta la infancia⁷. Esta mayor susceptibilidad del cerebro al daño oxidativo, destaca la importancia de comprender el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología del autismo³¹.

El estrés oxidativo conduce a una serie de cambios, como la lipoperoxidación lipídica, oxidación de proteínas y ADN, inflamación e inmunidad alterada⁴. Se ha observado un aumento en sangre, orina y muestras de cerebro post mortem de marcadores de peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y/o oxidación del ADN en niños con TEA⁶ (Tabla 1). Se ha informado en diversos estudios un aumento de malondialdehído, un marcador de peroxidación lipídica en plasma en niños con autismo^{12,32,33}. Además, se ha evidenciado también un aumento de la peroxidación lipídica, medida por el contenido de malondialdehído tanto en plasma como en eritrocitos, así como un aumento de la excreción urinaria de 8-isoprostanos-F2 α , un producto de oxidación de ácido araquidónico, a través de la oxidación no enzimática de los lípidos de la membrana celular, se encontró en pacientes con autismo³¹.

Feng et al.⁷, realizaron un análisis de proteómica redox para comparar los perfiles de proteínas carboniladas del plasma en 15 niños con autismo y 15 controles sanos. Los resultados mostraron que los niveles de dos proteínas carboniladas, C8A (proteína involucrada en el complemento y cascada de coagulación) y IGKC (proteína involucrada en la respuesta inmune) fueron significativamente mayores en el plasma de los niños con autismo ($p < 0,05$), por lo que, las proteínas oxidadas pueden ser consideradas como un tipo de biomarcadores en sangre para el diagnóstico del autismo. Estos resultados, apoyan el hecho de que el estrés oxidativo puede estar involucrado en la patogénesis del autismo, adicionando evidencia, lo que implica que la

Tabla 1. Estado de marcadores de estrés oxidativo en niños con TEA.

Marcadores de estrés oxidativo	Estado	Tejido
Malondialdehído (MDA) ^{12,32,33}	Aumentado	Plasma, eritrocitos
8-isoprostanos-F2 α ³¹	Aumentado	Plasma, eritrocitos
Proteínas carboniladas C8A ⁷	Aumentado	Plasma
Proteínas carboniladas IGKC ⁷	Aumentado	Plasma
Glutatión oxidado (GSSG) ³³	Aumentado	Plasma, cerebro y eritrocitos
Glutatión total (tGSH) ³³	Disminuido	Plasma
Relación glutatión reducido/ glutatión oxidado (tGSH/GSSG) ³³	Disminuido	Plasma
Glutatión reducido (GSH) ³³	Disminuido	Plasma y cerebro
Relación glutatión reducido/ glutatión oxidado (GSH/GSSG) ³³	Disminuido	Plasma y cerebro

terapia antioxidante puede ser beneficiosa en el tratamiento del autismo. También, otros estudios han informado niveles elevados de daño oxidativo en el ADN en sujetos con TEA, así como en modelos animales^{6,31}. Además, se ha evidenciado un aumento de los marcadores de estrés oxidativo, como un aumento en los niveles de 3-nitrotirosina (un marcador específico de daño oxidativo de proteína) en cerebros de sujetos con autismo⁶.

Como se indicó anteriormente, muchas enzimas antioxidantes participan en la eliminación de radicales libres y tienen un papel vital en la defensa antioxidante, las cuales también se han reportado disminuidas en pacientes TEA⁶ (Tabla 2). Wang et al.³⁴, en su estudio realizado en 96 pacientes con TEA y 96 controles sanos, evidenciaron que los niveles de superóxido dismutasa (SOD) fueron significativamente más bajos en niños con TEA ($p < 0,001$), y que los niveles de SOD se correlacionaron inversamente con la gravedad del TEA ($r = -0,43$, $p < 0,0001$).

La enzima catalasa (CAT), está directamente relacionada con la eliminación de ROS, y se ha visto que su actividad esta disminuída en los glóbulos rojos de niños con autismo³. Además, se ha observado una disminución de la actividad o una falta de recambio de catalasa en los pacientes con TEA en comparación con niños sanos³¹. Meguid et al.³⁵, realizaron un estudio en el que compararon los niveles de antioxidantes, SOD, catalasa y GPx y malondialdehído en el plasma de 20 niños egipcios con autismo y 25 controles sanos; los resultados indicaron que los niveles de SOD y GPx fueron significativamente más bajos en niños con autismo ($p < 0,005$), mientras que malondialdehído fue significativamente más alta en comparación con el grupo control ($p < 0,0001$), lo que indica una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo entre los niños con TEA. Yenkyan et al.²², compararon los niveles plasmáticos de enzimas antioxidantes y marcadores del daño oxidativo en 10 niños con TEA y sus hermanos de la misma edad sin antecedentes de anomalías conductuales o neurológicas según el informe de los padres, como grupo control. Se mostró una disminución en la actividad de SOD ($p < 0,05$) y una mayor actividad de catalasa ($p < 0,01$), lo que resulta en una disminución notable en la relación SOD/CAT ($p < 0,001$) y un aumento de la carbonilación de proteínas en plasma de los niños TEA ($p < 0,01$), esto indica que disminuyó

la capacidad antioxidante y aumentó el estrés oxidativo en los niños con autismo, por lo que, se corrobora la hipótesis de oxidación de proteína, daño en el ADN, inflamación y aumento de producción de superóxido mitocondrial produce un funcionamiento anormal de las células neuronales o potencialmente muerte celular en estos niños. Estudios clínicos han reportado niveles más bajos de glutatión total (tGSH) y glutatión reducido (GSH), niveles más altos de glutatión oxidado (GSSG) y la proporción de GSH/GSSG es menor en plasma de niños con autismo. Estos mismo resultados se mostraron en cerebelo y corteza temporal en TEA, lo que significa que la capacidad antioxidante disminuye y aumenta la generación de radicales libres en estos niños^{6,33}. En la misma línea, se han reportado niveles plasmáticos más bajos de vitamina D en niños con TEA vs niños controles, en que la suplementación de esta vitamina mejoró los síntomas conductuales como movimientos estereotipados, la irritabilidad y el contacto visual, según escalas de comportamiento y calificación para niños con TEA^{36,37,38}. Estos datos fueron respaldados por un meta-análisis publicado recientemente, cuyo objetivo fue analizar los biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo en pacientes TEA, donde se observó que las concentraciones sanguíneas de GSSG y malondialdehído aumentaron significativamente, mientras que la vitamina D, GSH, tGSH/GSSG, tGSH o GSH/GSSG se redujeron significativamente en los niños con TEA³³. Además, este meta-análisis concluyó que los biomarcadores como glutatión y vitamina D tiene potencial para el diagnóstico temprano de TEA, pero se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis³³. Por lo tanto, diversos resultados de investigaciones observan un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en los niños con TEA, fortaleciendo la evidencia clínica de que este aumento del estrés oxidativo estaría implicado en la patogénesis del TEA.

Conclusiones y proyecciones futuras

La incidencia del autismo ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años, mientras que la causa sigue siendo desconocida. Se hipotetiza que el aumento de la vulnerabilidad al estrés oxidativo por los prooxidantes endógenos o ambientales en conjunto con factores genéticos

Tabla 2. Estado de enzimas antioxidantes en niños con TEA.

Enzimas antioxidantes	Estado	Tejido
Superóxido dismutasa (SOD) ^{22,31,35}	Disminuido	Plasma
Catalasa (CAT) ^{3,31,35}	Disminuido	Plasma y eritrocitos
Glutatión peroxidasa (GPx) ³⁵	Disminuido	Plasma y eritrocitos
Glutatión reducido (GSH) ³³	Disminuido	Plasma y cerebro

pueden contribuir al desarrollo y manifestaciones clínicas del autismo⁶. La disfunción mitocondrial, el aumento del estrés oxidativo y la disminución de la defensa antioxidante conduce a un desequilibrio en la capacidad de contrarrestar los efectos nocivos del estrés oxidativo, como degradación oxidativa de lípidos, proteínas y ADN e inflamación que puede causar muerte celular y daño en el tejido cerebral, lo que conduce a síntomas clínicos y comportamientos del TEA⁴ (Figura 1). No existen pruebas de laboratorio validadas para diagnosticar el autismo, por lo que, el análisis de proteómica redox podría ser un posible biomarcador de autismo, pero se necesitan más estudios^{7,33}. Mejorar el estado oxidativo y mantener un equilibrio redox podría mejorar los síntomas del autismo, por lo que la suplementación con antioxidantes sería un tratamiento efectivo, pero se requiere llevar a cabo estudios de intervención con antioxidantes, basados en la inhibición del daño oxidativo y evaluar el posible impacto en los síntomas del autismo³¹. Se cree que los fitoquímicos en la dieta pueden ser seguros y útiles como una alternativa terapéutica, estos proporcionan neuroprotección activando vías de señalización antioxidante, algunos fitoquímico estudiados son la curcumina, naringenina y resveratrol³⁹. Se debe destacar que los niños con autismo podrían beneficiarse con una suplementación con antioxidantes junto con ácidos grasos poliinsaturados, además la evaluación temprana de estado antioxidante tendría un mejor pronóstico, ya que se puede disminuir el estrés oxidativo antes de inducir al daño cerebral irreversible³⁵. Se requieren estudios de investigación adicionales, necesarios para comprender como ayudar a los niños con esta condición y tener como objetivo mejorar las intervenciones terapéuticas⁴.

Financiamiento. Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

REFERENCIAS

- Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, Bauman ML, Blaha CD, Blatt GJ, et al. Consensus paper: Pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum*. 2012; 11: 777-807.
- Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. *Neurosci Bull*. 2017; 33: 183-193.
- Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, Makarem A, Abotorabi-Zarchi M, Firoozabadi A. Glutathione-Related Factors and oxidative stress in autism: A review. *Curr Med Chem*. 2012; 19: 4000-4005.
- Bjørklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M, et al. Oxidative stress in autism spectrum disorder. *Mol Neurobiol*. 2020; 57: 2314-2332.
- Mukherjee SB. Autism spectrum disorders — Diagnosis and management. *Indian J Pediatr*. 2017; 84: 307-314.
- Dietrich-muszalska A, Chauhan V, Grignon S. *Studies on psychiatric disorders*. Humana Press, New York, 2015.
- Feng C, Chen Y, Pan J, Yang A, Niu L, Min J, et al. Redox proteomic identification of carbonylated proteins in autism plasma: insight into oxidative stress and its related biomarkers in autism. *Clin Proteomics*. 2017; 14: 2.
- Lampert-Grassi MP. Autism Spectrum Disorder. *Epidemiology, psychosocial aspects, and support policies in Chile, Spain, and the United Kingdom*. Bibl del Congr Nac Chile. 2018; 1–29. https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/25819/1/BCN__Políticas_de_apoyo_al_espectro_autista_FINAL.pdf.
- Yáñez C, Maira P, Elgueta C, Brito M, Crockett MA, Troncoso L, et al. Prevalence estimation of autism spectrum disorders in Chilean urban population. *Andes Pediatr*. 2021; 92: 519.
- Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012; 17: 290-314.
- Hollis F, Kanellopoulos AK, Bagni C. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: Clinical features and perspectives. *Curr Opin Neurobiol*. 2017; 45: 178-187.
- Chauhan A, Gu F, Essa MM, Wegiel J, Kaur K, Brown WT, et al. Brain region-specific deficit in mitochondrial electron transport chain complexes in children with autism. *J Neurochem*. 2011; 117: 209-220.
- Suematsu N, Tsutsui H, Wen J, Kang D, Ikeuchi M, Ide T, et al. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor- α -induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes. *Circulation*. 2003; 107: 1418-1423.
- Samavati L, Lee I, Mathes I, Lottspeich F, Hüttemann M. Tumor necrosis factor α inhibits oxidative phosphorylation through tyrosine phosphorylation at subunit I of cytochrome c oxidase. *J Biol Chem*. 2008; 283: 21134-21144.
- Voloboueva LA, Giffard RG. Inflammation, mitochondria, and the inhibition of adult neurogenesis. *J Neurosci Res*. 2011; 89: 1989-1996.
- Kumar A, Dhawan A, Kadam A, Shinde A. Autophagy and mitochondria: Targets in neurodegenerative disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018; 17: 196-705.
- Frye RE, Rossignol DA. Mitochondrial dysfunction can connect the diverse medical symptoms associated with autism spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2011; 69: 41R-47R
- Goh S, Dong Z, Zhang Y, DiMauro S, Peterson BS. Mitochondrial dysfunction as a neurobiological subtype of autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 665-671.
- Niyazov DM, Kahler SG, Frye RE. Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: Importance of distinction for diagnosis and treatment. *Mol Syndr*. 2016; 7: 122-137.
- Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000; 408: 239-247.
- Andreone BJ, Lacoste B, Gu C. Neuronal and vascular interactions. *Annu Rev Neurosci*. 2015; 38: 25-46.
- Yenkoyan K, Harutyunyan H, Harutyunyan A. A certain role of SOD/CAT imbalance in pathogenesis of autism spectrum disorders. *Free Radic Biol Med*. 2018; 123: 85-95.
- Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, et al. Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. *Autism Res Treat*. 2012; 2012: 986519.
- El-Ansary A, Bjørklund G, Chirumbolo S, Alnakhl OM. Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder. *Metab Brain Dis*. 2017; 32: 1209-1221.
- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8: 34.
- Rose S, Melnyk S, Pavliv O, Bai S, Nick TG, Frye RE, et al.

- Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. Transl Psychiatry.* 2012; 2: e134.
27. Kondolot M, Ozmert EN, Asci A, Erkekoglu P, Oztop DB, Gumus H, et al. Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016; 43: 149-158.
 28. Han Y, Xi Q, Dai W, Yang S, Gao L, Su Y, et al. Abnormal transsulfuration metabolism and reduced antioxidant capacity in Chinese children with autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci.* 2015; 46: 27-32.
 29. Ikonomidou C, Kaindl AM. Neuronal death and oxidative stress in the developing brain. *Antioxid Redox Signal.* 201; 14: 1535-1550.
 30. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: Systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med.* 2012; 52: 2128-2141.
 31. Mandic-Maravic V, Pljesa-Ercegovac M, Mitkovic-Voncina M, Savic-Radojevic A, Lecic-Tosevski D, Simic T, et al. Impaired redox control in autism spectrum disorders: Could It be the X in GxE? *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19: 52.
 32. Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, Leza JC, Giraldez M, Bailón C, et al. Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *J Psychiatr Res.* 2012; 46: 394-401.
 33. Chen L, Shi X-J, Liu H, Mao X, Gui L-N, Wang H, et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis of 87 studies (N=9109). *Transl Psychiatry.* 2021; 11: 15.
 34. Wang L, Jia J, Zhang J, Li K. Serum levels of SOD and risk of autism spectrum disorder: A case-control study. *Int J Dev Neurosci.* 2016; 51: 12-16.
 35. Meguid NA, Dardir AA, Abdel-Raouf ER, Hashish A. Evaluation of oxidative stress in autism: Defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 143: 58-65.
 36. Saad K, Abdel-rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Bjørklund G, et al. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci.* 2016; 19: 146-151.
 37. Mazahery H, Conlon CA, Beck KL, Mugridge O, Kruger MC, Stonehouse W, et al. A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 187: 9-16.
 38. Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W, et al. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutr Neurosci.* 2017; 20: 284-290.
 39. Shaltout E, Al-Dewik N, Samara M, Morsi H, Khattab A. Psychological comorbidities in autism spectrum disorder. *Adv Neurobiol.* 2020; 24: 163-191.