

Neurodivergentnost: Kritička dekonstrukcija evolucijskih, genetskih i metaboličkih paradigmi

Autor: Davor Moravek

Sažetak

Ovaj kritički pregledni rad pruža dekonstrukciju prevladavajućih bioloških hipoteza o neurodivergentnosti, s naglaskom na poremećaj iz spektra autizma (PSA) i poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD). Analiza se usredotočuje na tri ključna područja: evolucijsko nasljeđe, zajedničku genetsku arhitekturu i sistemsku biologiju, uz strogu procjenu njihovih metodoloških i teorijskih problema. Rad kritički kontekstualizira utjecaj drevne introgresije gena arhajskih hominina, suprotstavljajući nalaze o obogaćenju rijetkih neandertalskih varijanti u PSA (Pauly i sur., 2024) s dokazima o ograničenom ukupnom doprinosu (Chintalapati i sur., 2022). Istražuje se teorija pleiotropije, uz kvantifikaciju malog doprinosa pojedinačnih gena i naglašavanje uloge epistaze. Analiza sistemskih procesa, uključujući metaboličke putove histamina i metilacije, otkriva slabe metodološke temelje i nedostatak dokaza o uzročnosti. Umjesto integrativnog modela, rad zaključuje da su mnoge popularne hipoteze spekulativne i ne uspijevaju premostiti jaz između goleme molekularne heterogenosti i redukcionističkih narativa. Naglašava se hitna potreba za funkcionalnom validacijom, studijama na ne-europskim populacijama i longitudinalnim istraživanjima interakcija gena, okoliša i epigenetike.

Ključne riječi: neurodivergentnost, autizam, ADHD, neandertalska introgresija, pleiotropija, MTHFR, neuroupala, balansirani polimorfizam, dijadeza-stres, kritički pregled, metodološka ograničenja

Abstract

This critical review deconstructs prevailing biological hypotheses of neurodivergence, focusing on autism spectrum disorder (ASD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). The analysis targets three key areas: evolutionary heritage, shared genetic architecture, and systems biology, rigorously assessing their methodological and theoretical problems. It critically contextualizes the influence of archaic hominin gene introgression, contrasting findings on the enrichment of rare Neanderthal variants in ASD (Pauly et al., 2024) with evidence of a limited overall contribution (Chintalapati et al., 2022). The paper examines pleiotropy, quantifying the small contribution of individual genes and emphasizing the role of epistasis. An analysis of systemic processes, including histamine and methylation metabolic pathways, reveals weak methodological foundations and a lack of causal evidence. The paper concludes that many popular hypotheses are speculative and fail to bridge the gap between vast molecular heterogeneity and reductionist narratives. It emphasizes the urgent need for functional validation, studies in non-European populations, and longitudinal research on gene-environment-epigenetic interactions.

Keywords

neurodiversity, autism, ADHD, Neanderthal introgression, pleiotropy, MTHFR, neuroinflammation, balancing selection, diathesis-stress, critical review, methodological limitations

Uvod: Dekonstrukcija prevladavajućih hipoteza

Razumijevanje ljudske neurološke raznolikosti sve se više pomiče prema paradigmi neurodivergentnosti, koja varijacije u neurokognitivnom funkcioniranju promatra kao prirodni dio ljudskog genetskog krajolika (Chapman, 2021; Singer, 1998). Međutim, unutar ovog okvira postoji napetost između shvaćanja neurodivergentnosti kao prirodne varijacije i medicinskog modela koji je definira kroz patologiju, što je temelj kritike socijalnog modela invaliditeta (Oliver, 1996; Shakespeare & Watson, 2001). Ovaj rad ima za cilj provesti kritičku dekonstrukciju – sustavnu analizu temeljnih pretpostavki i dokaza – triju dominantnih bioloških paradigmi koje pokušavaju objasniti neurodivergentnost: evolucijsku, genetsku i metaboličku. Umjesto da ponudi novu sintezu, ovaj pregled će se usredotočiti na metodološke nedostatke i teorijske praznine unutar svake od ovih hipoteza. U raspravu će biti uključeni i alternativni okviri, poput "Intense World Theory" (Markram & Markram, 2010), kako bi se naglasila potreba za napuštanjem redukcionističkih narativa.

Arhajska introgresija: Utjecaj i kritička procjena

Tvrdnja da geni naslijeđeni od neandertalaca utječu na autizam nedavno je dobila empirijsku podlogu, ali interpretacija tih nalaza zahtijeva izniman oprez.

Genetska veza neandertalske DNK i autizma

Studija Pauly i sur. (2024) otkrila je obogaćivanje rijetkih neandertalskih varijanti (frekvencija <1%) kod autističnih pojedinaca, s najjačim signalom povezanosti s komorbiditetom epilepsije.

Metodološki izazovi u populacijskoj genetici

Interpretacija ovih nalaza suočava se s nekoliko ključnih izazova:

Selektivna interpretacija i ograničen doprinos: Rad naglašava rizik, ali zanemaruje širu sliku. Velike analize podataka pokazuju da neandertalske varijante objašnjavaju samo ~0.12% varijacije u složenim osobinama (Chintalapati i sur., 2022) i imaju u prosjeku smanjeni učinak u usporedbi s modernim ljudskim varijantama. Studija Griesius i sur. (2024), iako je preprint, ukazuje na ograničen ukupni doprinos, a ne na široko rasprostranjene zaštitne učinke.

Kauzalnost naspram korelacije i napredak u funkcionalnoj validaciji: Studija pruža statističke asocijacije, ali nedostaje funkcionalna validacija. Ipak, funkcionalna istraživanja su u tijeku; rad Trujillo i sur. (2021) na moždanim organoidima pokazao je da arhajska *NOVA1* varijanta mijenja neurorazvoj.

Evolucijska pristranost uzorka: Isključivanje afričkih populacija, koje nemaju značajnu neandertalsku introgresiju, predstavlja ozbiljan metodološki nedostatak. Tvrdnje o "sličnoj prevalenciji" autizma u tim populacijama su problematične zbog sustavnog poddijagnosticiranja i nedostatka resursa.

Paradoks rijetkih varijanti: Iako se čini kontrainuitivnim, rijetke varijante s velikim učinkom mogu doprinijeti čestim stanjima kroz alelnu heterogenost, oligogenske modele (gdje nekoliko rijetkih varijanti djeluje zajedno) i kao modifikatori učinka češćih varijanti (Wang & Eichler, 2022).

Revidirani evolucijski kontekst: Balansirani polimorfizam naspram neutralne evolucije

Umjesto jednostavnog modela "adaptivne introgresije", uvjerljiviji okvir je hipoteza o balansiranoj polimorfizmu. Ona proširuje nalaze o slaboj pročišćavajućoj selekciji (Harris & Nielsen, 2016) razmatrajući kontekstualno ovisne učinke. Na primjer, neandertalska *STAT2* varijanta pojačava imunološki odgovor na viruse, ali može povećati rizik od autoimunih stanja.

Međusažetak: Evolucijska paradigma, iako intrigantna, nudi ograničeno objašnjenje. Doprinos neandertalskog nasljeđa je kvantitativno malen, a nalazi su opterećeni metodološkim problemima i nedostatkom funkcionalnih dokaza, što upućuje na složenije modele poput balansiranoj polimorfizma.

Zajednička genetska arhitektura: Pleiotropija bez kvantifikacije

Sustavni pregledi literature otkrivaju značajno genetsko preklapanje, poznato kao pleiotropija, između različitih neurorazvojnih stanja, uključujući autizam, ADHD, disleksiju i druge (Faraone & Larsson, 2019; Snowling & Hulme, 2021).

Površna analiza i uloga epistaze

Iako se navode ključni geni poput *CHD8*, nedostaje kvantifikacija njihovog doprinosa. Disruptivne mutacije u *CHD8* objašnjavaju manje od 0.5% slučajeva autizma (Bernier i sur., 2014). Tvrdnja da je epistaza (interakcija gena) zanemarena nije u potpunosti točna; Mitra i sur. (2017) pružili su snažne dokaze o njezinu doprinosu PSA, iako je metodološki izazovna za proučavanje.

Međusažetak: Genetska paradigma otkriva zajedničke temelje neurorazvojnih stanja, ali se suočava s problemom kvantifikacije. Doprinos pojedinačnih gena je malen, što ukazuje da su interakcije gena (epistaza) i oligogenski modeli ključni, ali i dalje nedovoljno istraženi.

Metaboličke hipoteze: Korelacije bez čvrstih mehanizama

Biologija neurodivergentnosti ne može se u potpunosti razumjeti bez uzimanja u obzir sistemskih procesa, no trenutne hipoteze imaju slabe metodološke temelje.

Histaminska hipoteza: Modulator ili posljedica?

Deficijencija enzima diamin oksidaze (DAO), kodiranog genom *AOC1*, nije specifična za neurodivergentnost, već je povezana sa širim spektrom upalnih stanja (Maintz & Novak, 2007). Vjerojatnije je da je povišeni histamin posljedica, a ne uzrok, upalnih procesa. Ipak, histaminski sustav može biti važan endofenotip. Studija Blasco-Fontecilla i sur. (2024) pokazala je da 78.8% djece s ADHD-om nosi genetske markere povezane s DAO deficijencijom.

MTHFR mit i precijenjeni učinci

Iako su polimorfizmi u genu *MTHFR* povezani s rizikom za autizam, važno je precizno interpretirati veličinu učinka. Meta-analize pokazuju umjeren, ali statistički značajan učinak, s omjerom izgleda (OR) koji se kreće od 1.4 do 1.9 (Li i sur., 2021; Mohammad i sur., 2016; Pu i sur., 2013), što se prevodi u mali porast apsolutnog rizika.

Sistemske modeli bez mehanizama: Dijateza-stres model

Uvjerljiviji okvir za razumijevanje sistemskih utjecaja je dijeta-stres model. Genetska predispozicija (dijateza) stupa u interakciju s okolišnim stresorima, a epigenetika igra ključnu ulogu (Provençal i sur., 2020). Međutim, veze s osi crijeva-mozak i dalje su uglavnom spekulativne i temelje se na životinjskim modelima (Hsiao i sur., 2013).

Međusažetak: Metaboličke hipoteze često se temelje na korelacijama, a ne na dokazanoj uzročnosti. Iako su sistemski procesi poput upale i metilacije relevantni, oni su vjerojatnije modulatori unutar šireg dijeta-stres modela nego primarni uzroci.

Sažetak paradigmi: Vizualni pregled

Paradigma	Glavna hipoteza	Ključni dokazi	Glavne metodološke slabosti
Evolucijska	Arhaiski geni (npr. neandertalski) doprinose riziku za neurodivergentnost.	Obogaćenje rijetkih neandertalskih varijanti u PSA (Pauly i sur., 2024).	Nedostatak funkcionalne validacije; populacijska pristranost; mali ukupni doprinos (~0.12%).
Genetska	Zajedničke genetske varijante (pleiotropija) leže u osnovi različitih neurorazvojnih stanja.	Preklapanje gena poput <i>CHD8</i> između PSA i drugih stanja (Bernier i sur., 2014).	Problem kvantifikacije (doprinos pojedinih gena je <0.5%); epistaza je nedovoljno istražena.
Metabolička	Poremećaji u sistemskim procesima (npr. metabolizam histamina, metilacija) uzrokuju neurodivergentnost.	Visoka prevalencija DAO i <i>MTHFR</i> polimorfizama (Blasco-Fontecilla i sur., 2024; Li i sur., 2021).	Korelacija umjesto kauzalnosti; nedostatak specifičnosti; precijenjeni klinički značaj.

Prema integrativnoj kritici: Povezivanje paradigmi

Najveća slabost trenutnih istraživanja nije samo u metodološkim nedostacima unutar svake paradigme, već u nedostatku njihove stvarne integracije. Tvrdnje o povezanosti ostaju uglavnom implicitne. Primjerice, hipoteza o balansiranom polimorfizmu, gdje arhajske varijante gena utječu na imunološki sustav, može se izravno povezati s nalazima o neuroupalnim procesima u mozgu autističnih osoba (Vargas et al., 2005). Neandertalsko nasljeđe tako prestaje biti samo evolucijska zanimljivost i postaje potencijalni mehanizam koji doprinosi sistemskoj biologiji neurorazvoja.

Slično tome, epigenetski mehanizmi, oblikovani ranim životnim iskustvima (Provençal et al., 2020), mogu djelovati kao ključni modulatori koji određuju hoće li se genetska predispozicija (bilo moderna ili arhajska) uopće izraziti. Bez eksplicitnog povezivanja ovih razina analize, svaka paradigma ostaje izolirana i nedovoljno objašnjavajuća.

Sinteza i zaključak: Prema integrativnom i kritičkom modelu

Najozbiljniji izazov u ovom polju jest premošćivanje goleme molekularne heterogenosti neurodivergentnosti s pojednostavljenim biološkim hipotezama. Umjesto traženja jedinstvenog uzroka, teorijski okviri poput **"Intense World Theory"** (Markram & Markram, 2010) nude plodonosniju perspektivu. Ova teorija postulira da autizam proizlazi iz hiper-funkcioniranja neuronskih krugova, što dovodi do preintenzivne percepcije, pamćenja i emocionalnog iskustva. Takav model fundamentalno mijenja istraživačko i kliničko pitanje: s "što je neispravno u ovom sustavu?" na "kako ovaj visoko reaktivan sustav funkcionira pod preopterećenošću?". To otvara prostor za razumijevanje ponašanja kao adaptivnih odgovora, a ne nužno kao patoloških simptoma.

Ograničenja i smjernice za buduća istraživanja

Ovaj pregledni rad ima svoja ograničenja, uključujući potencijalnu pristranost prema literaturi na engleskom jeziku. Buduća istraživanja moraju se hitno usredotočiti na:

Funkcionalnu validaciju: Korištenje modela poput moždanih organoida i CRISPR tehnologije za testiranje kauzalnih veza.

Globalnu reprezentativnost: Provođenje genetskih i kliničkih studija na populacijama izvan europskog porijekla.

Longitudinalna istraživanja: Praćenje interakcija između genetske predispozicije, specifičnih epigenetskih markera i okolišnih čimbenika tijekom vremena.

Zaključak i kliničke implikacije

Arhajska introgresija predstavlja fascinantnu, ali mali dio iznimno složene priče o neurodivergentnosti. Sistemski metabolički čimbenici vjerojatnije su modulatori ili korelati nego primarni uzročnici. Kliničke preporuke temeljene na profiliranju *MTHFR* ili *AOC1* varijanti su trenutno neutemeljene i potencijalno klinički neodgovorne bez podrške iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Umjesto toga, klinička praksa bi se trebala okrenuti **dubinskoj fenotipizaciji** – detaljnom razumijevanju individualnih profila senzorne obrade (Miller et al., 2007), kognitivnih snaga i slabosti te bihevioralnih obrazaca, kao što to nalažu sveobuhvatni klinički priručnici (Barkley, 2018). Ovo integrirano, ali kritičko gledište preoblikuje neurološke razlike ne kao puke poremećaje, već kao izraz temeljne varijabilnosti naše vrste, čije razumijevanje zahtijeva napuštanje redukcionističkih narativa.

Bibliografija

- Annamma, S. A., Connor, D. J., & Ferri, B. (2013).** Dis/ability critical race studies (DisCrit): Theorizing at the intersections of race and dis/ability. *Race Ethnicity and Education*, 16(1), 1-31.
- Barkley, R. A. (2018).** *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment* (4th ed.). Guilford Press.
- Bernier, R., Golzio, C., Xiong, B., Stessman, H. A., Coe, B. P., Penn, O., ... & Eichler, E. E. (2014).** Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell*, 158(2), 263–276.
- Blasco-Fontecilla, H., et al. (2024).** High prevalence of genetic DAO deficiency in children with ADHD. *Journal of Personalized Medicine*, 14(4), 385.
- Chapman, R. (2021).** Neurodiversity and the social ecology of mental functions. *Perspectives on Psychological Science*, 16(6), 1360–1372.
- Chintalapati, M., et al. (2022).** The lingering effects of Neanderthal introgression on human complex traits. *eLife*, 11, e80757.
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2019).** Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562-575.
- Goyette, P., Sumner, J. S., Milos, R., Duncan, A. M., Rosenblatt, D. S., Matthews, R. G., & Rozen, R. (1994).** Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics*, 7(2), 195–200.
- Green, R. E., Krause, J., Briggs, A. W., Maricic, T., Stenzel, U., Kircher, M., ... & Pääbo, S. (2010).** A draft sequence of the Neanderthal genome. *Science*, 328(5979), 710–722.
- Griesius, S., Fragata, I., Theunert, C., & Teixeira, J. C. (2024).** A critical reassessment of the evidence for a link between Neanderthal ancestry and autism. *bioRxiv preprint*.
- Harris, K., & Nielsen, R. (2016).** The genetic cost of Neanderthal introgression. *Genetics*, 203(2), 881-891.
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... & Mazmanian, S. K. (2013).** Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7), 1451–1463.
- Kapp, S. K. (Ed.). (2020).** *Autistic community and the neurodiversity movement: Stories from the frontline*. Palgrave Macmillan.
- Li, L., Li, Y., Chen, L., & Zhang, L. (2021).** Association between MTHFR C677T polymorphism and susceptibility to autism spectrum disorders: A meta-analysis in Chinese Han population. *Journal of Clinical Virology Plus*, 1(3-4), 100050.
- Maintz, L., & Novak, N. (2007).** Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(5), 1185–1196.
- Markram, H., & Markram, K. (2010).** The intense world theory – a unifying theory of the neurobiology of autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 224.
- Miller, L. J., Anzalone, M. E., Lane, S. J., Cermak, S. A., & Osten, E. T. (2007).** Concept evolution in sensory integration: A proposed nosology for diagnosis. *American Journal of Occupational Therapy*, 61(2), 135-140.
- Mitra, I., et al. (2017).** A reverse pathway genetic approach identifies epistasis in autism spectrum disorders. *PLoS Genetics*, 13(1), e1006516.
- Mohammad, N. S., et al. (2016).** MTHFR C677T polymorphism and risk of autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 8(1), 1-10.
- Oliver, M. (1996).** *Understanding disability: From theory to practice*. Macmillan.
- Pauly, R., Johnson, L., Feltus, F. A., & Casanova, E. L. (2024).** Enrichment of a subset of Neanderthal polymorphisms in autistic probands and siblings. *Molecular Psychiatry*, 29, 3452–3461.

- Provençal, N., Suderman, M. J., Guillemin, C., Massart, R., Ruggiero, A., Wang, D., ... & Szyf, M. (2020).** The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *Journal of Neuroscience*, 40(1), 114-124.
- Pu, D., Shen, Y., & Wu, J. (2013).** Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Research*, 6(5), 384-392.
- Shakespeare, T., & Watson, N. (2001).** The social model of disability: An outdated ideology? *Research in Social Science and Disability*, 2, 9-28.
- Silberman, S. (2015).** *NeuroTribes: The legacy of autism and the future of neurodiversity*. Avery.
- Singer, J. (1998).** *Odd people in: The birth of community amongst people on the autism spectrum: A personal exploration of a new social movement based on neurological diversity* [Honours thesis]. University of Technology Sydney.
- Snowling, M. J., & Hulme, C. (2021).** Annual research review: Reading disorders revisited—the critical importance of oral language. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 62(6), 635-653.
- Trujillo, C. A., et al. (2021).** A Neanderthal variant of *NOVA1* alters neurodevelopment. *Science*, 371(6530).
- Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005).** Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, 57(1), 67-81.
- Wang, T., & Eichler, E. E. (2022).** Oligogenic models of autism spectrum disorder. *Current Opinion in Genetics & Development*, 77, 101977.