



شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با درد مزمن چندنقطه‌ای با بهره‌گیری از آنالیز چندژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی

شعیب حامد^۱، سید جاوید سادات^{۲*}

۱- عضو هیئت علمی گروه زیست شناسی- دانشکده تعلیم و تربیه دانشگا جوزجان. ایمیل: Shamansor1365@gmail.com

۲- عضو هیئت علمی گروه زیست شناسی- دانشکده تعلیم و تربیه موسسه تحصیلات عالی سرپل. ایمیل: Javidsadat422@gmail.com

* نویسنده مسئول

چکیده

درد مزمن چندنقطه‌ای یک مشکل سلامتی پیچیده و شایع است که بر جنبه‌های مختلف زندگی تأثیر می‌گذارد. شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با این اختلال می‌تواند به تشخیص و درمان مؤثرتر بیماران کمک کند. هدف این مطالعه مروری، بررسی بیومارکرهای ژنتیکی درد مزمن چندنقطه‌ای با استفاده از آنالیز چندژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی بود. برای این منظور، بیش از ۶۰۰ مقاله از پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar در محدوده زمانی (۲۰۲۱-۲۰۲۴) جستجو شد. معیارهای ورود شامل تمرکز بر بیومارکرهای ژنتیکی درد مزمن و استفاده از آنالیز چندژنی یا شبکه‌های تعاملی پروتئینی بود. معیارهای خروج نیز شامل مطالعات حیوانی، مقالات مروری بدون داده‌های اصلی، و مطالعات با تمرکز صرفاً بالینی بود. در نهایت ۱۱ مقاله برای بررسی نهایی انتخاب شدند. یافته‌ها نشان داد پروتئین‌های S100A6، DOCK9، فریتین با افزایش خطر درد مزمن چندنقطه‌ای مرتبط بودند، در حالی که PTN9 و NEUG با کاهش این خطر ارتباط داشتند. مسیرهای سیگنالینگ JAK2/STAT3، ErbB و Rap1 نیز به‌عنوان اهداف درمانی بالقوه شناسایی شدند. علاوه بر این، ژن‌های WLS، CHPT1، CASP5، و STAT1 در بیماران با درد نوروپاتیک مزمن افزایش بیان نشان دادند. روش‌های رندومیزاسیون مندلی، یادگیری ماشین و آنالیز ترانسکریپتومیک در شناسایی این بیومارکرها مؤثر بودند. استفاده از رویکردهای چندبیومارکری و ترکیب با عوامل روانی-اجتماعی به قدرت پیش‌بینی بالاتری منجر شد.

کلمات کلیدی: بیومارکرهای ژنتیکی، درد مزمن چندنقطه‌ای، شبکه تعاملی پروتئینی، آنالیز چندژنی.

Identification of Genetic Biomarkers Associated with Multisite Chronic Pain Using Polygenic Analysis and Protein-Protein Interaction Networks

Shoaib Hamid ¹, Sayed javid sadat ^{2,*}

1- lecturer of biology department, education faculty, Jawzjan University. shamansor1365@gmail.com.

2- lecturer of biology department, education faculty, Sari-pul institution of higher education. Email: javidsadat422@gmail.com.

* Corresponding Author

Abstract

Multisite chronic pain is a complex and prevalent health problem affecting various aspects of life. Identifying genetic biomarkers related to this disorder can aid in more effective diagnosis and treatment of patients. This review study aimed to investigate genetic biomarkers of multisite chronic pain using polygenic analysis and protein-protein interaction networks. To this end, more than 600 articles from PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases were searched within the time frame 2021–2024. Inclusion criteria involved a focus on genetic biomarkers of chronic pain and the use of polygenic analysis or protein-protein interaction networks. Exclusion criteria included animal studies, review articles without original data, and studies focused solely on clinical aspects. Ultimately, 11 articles were selected for the final review. Findings indicated that proteins S100A6, DOCK9, and ferritin were associated with an increased risk of multisite chronic pain, while PTN9 and NEUG were linked to a decreased risk. The JAK2/STAT3, ErbB, and Rap1 signaling pathways were also identified as potential therapeutic targets. Additionally, genes WLS, CHPT1, CASP5, and STAT1 showed increased expression in patients with chronic neuropathic pain. Mendelian randomization, machine learning, and transcriptomic analysis methods were effective in identifying these biomarkers. Employing multi-biomarker approaches combined with psychosocial factors resulted in higher predictive power.

Keywords: Genetic biomarkers, multisite chronic pain, protein-protein interaction network, polygenic analysis.

۱- مقدمه

درد مزمن چندنقطه‌ای (Multisite Chronic Pain) به‌عنوان یک وضعیت بالینی پیچیده و شایع تعریف می‌شود که با تجربه درد مداوم یا عودکننده در چندین ناحیه آناتومیک بدن برای مدت حداقل سه ماه مشخص می‌گردد [۱]. این وضعیت، که اغلب با بیماری‌هایی نظیر فیبرومیالژیا، آرتریت روماتوئید، و سندرم‌های درد منطقه‌ای همراه است، تأثیرات عمیقی بر کیفیت زندگی افراد، عملکرد جسمانی و روانی، و همچنین بار اقتصادی-اجتماعی جوامع تحمیل می‌کند [۲]. بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، شیوع درد مزمن چندنقطه‌ای در جمعیت‌های مختلف بین ۱۰ تا ۳۵ درصد گزارش شده است که این امر ضرورت توجه به مکانیسم‌های زیربنایی و رویکردهای نوین تشخیصی را برجسته می‌سازد. پیچیدگی اتیولوژیک این اختلال، که شامل عوامل ژنتیکی، محیطی، و روان‌شناختی است، آن را به یک چالش چندوجهی برای پژوهشگران و متخصصان بالینی تبدیل کرده است [۳]. تشخیص و مدیریت درد مزمن چندنقطه‌ای با موانع متعددی مواجه است. روش‌های تشخیصی کنونی، که عمدتاً بر ارزیابی‌های بالینی و گزارش‌های خوداظهاری بیمار مبتنی هستند، اغلب فاقد دقت کافی برای تمایز بین زیرگروه‌های مختلف این اختلال یا پیش‌بینی پاسخ به درمان هستند [۴]. همچنین، درمان‌های موجود، از جمله مداخلات دارویی و غیر دارویی، به دلیل ناهمگنی پاسخ‌های درمانی و فقدان رویکردهای شخصی‌سازی شده، اثربخشی محدودی دارند [۵-۴]. این محدودیت‌ها ضرورت توسعه ابزارهای تشخیصی نوین، نظیر بیومارکرهای زیستی، را برای بهبود تشخیص زودهنگام، پیش‌آگهی دقیق، و طراحی درمان‌های هدفمند برجسته می‌سازد [۵]. بیومارکرهای ژنتیکی به‌عنوان شاخص‌های قابل‌اعتماد برای شناسایی مکانیسم‌های مولکولی دخیل در بیماری‌های پیچیده، از جمله درد مزمن، توجه روزافزونی را به خود جلب کرده‌اند [۶]. این بیومارکرها، که شامل واریانت‌های ژنتیکی، الگوهای بیان ژن، و تغییرات اپی‌ژنتیکی هستند، می‌توانند اطلاعات ارزشمندی در مورد مسیرهای زیستی مرتبط با ادراک و پردازش درد ارائه دهند. در زمینه درد مزمن چندنقطه‌ای، شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی می‌تواند به درک بهتر عوامل خطر، شدت بیماری، و پاسخ به درمان کمک کند. با این حال، ماهیت چندعاملی درد مزمن، که تحت تأثیر تعاملات پیچیده ژن‌ها و محیط قرار دارد، نیازمند رویکردهای تحلیلی پیشرفته‌ای فراتر از مطالعات تک‌ژنی است [۷]. در این راستا، آنالیز چندژنی (Polygenic Analysis) و مطالعه شبکه‌های تعاملی پروتئینی (Protein-Protein Interaction Networks) به‌عنوان ابزارهای قدرتمندی برای کشف الگوهای ژنتیکی و مولکولی پیچیده مطرح شده‌اند [۸-۷]. آنالیز چندژنی امکان بررسی اثر تجمعی واریانت‌های ژنتیکی متعدد را فراهم می‌کند و می‌تواند به شناسایی امتیازهای خطر چندژنی (Polygenic Risk Scores) منجر شود که در پیش‌بینی احتمال بروز بیماری یا شدت آن مفید هستند [۸]. از سوی دیگر، شبکه‌های تعاملی پروتئینی با مدل‌سازی تعاملات بین پروتئین‌های کدشده توسط ژن‌های مرتبط، درک عمیق‌تری از مسیرهای زیستی دخیل در درد مزمن، نظیر التهاب، سیگنال‌دهی عصبی، و پاسخ ایمنی، ارائه می‌دهند. این رویکردها، با یکپارچه‌سازی داده‌های ژنومی و پروتئومی، امکان شناسایی بیومارکرهای اختصاصی‌تر و کاربردی‌تر را فراهم می‌سازند [۹]. مطالعات پیشین در زمینه ژنتیک درد مزمن، واریانت‌هایی در ژن‌هایی نظیر *COMT*، *OPRM1*، و *IL6* را با حساسیت به درد و پاسخ به درمان مرتبط دانسته‌اند. با این حال، این مطالعات اغلب بر ژن‌های منفرد متمرکز بوده و نتوانسته‌اند پیچیدگی‌های

چندژنی و تعاملی این اختلال را به‌طور کامل توضیح دهند [۹-۸]. علاوه بر این، فقدان یکپارچگی در یافته‌های موجود و ناهمگنی روش‌شناسی‌های مورد استفاده، شکاف‌های قابل‌توجهی را در دانش کنونی ایجاد کرده است. این شکاف‌ها شامل عدم شناسایی بیومارکرهای اختصاصی برای درد مزمن چندنقطه‌ای و کمبود مطالعات جامع در زمینه تعاملات ژن-ژن و ژن-محیط است. هدف این مقاله مروری، بررسی و یکپارچه‌سازی یافته‌های اخیر در زمینه شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با درد مزمن چندنقطه‌ای با تأکید بر رویکردهای چندژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی است. در این پژوهش به مرور مقالات زیر پرداخته شده است: چن^۱ و همکاران (۲۰۲۴) به بررسی ارتباط درد مزمن چندنقطه‌ای با بیماری‌های شایع و بیومارکرهای مرتبط با استفاده از داده‌های بیوبانک بریتانیا پرداختند [۱۰]. ژائو^۲ و همکاران (۲۰۲۴) به پیش‌بینی ژن‌های مرتبط با درد با استفاده از یکپارچه‌سازی داده‌های چندوجهی و شبکه‌های تعاملی پرداختند [۱۱]. فیلیگیم^۳ و همکاران (۲۰۲۴) به شناسایی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده درد مزمن با استفاده از داده‌های زیستی چندبعدی پرداختند [۱۲]. براردی^۴ و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده گذار از درد حاد به مزمن پس از جراحی پرداختند [۱۳]. اسلام^۵ و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای خونی درد نوروپاتیک مزمن از طریق ترانسکریپتومیکس مقایسه‌ای پرداختند [۱۴]. امیرالفان^۶ و همکاران (۲۰۲۰) به اعتبارسنجی بالینی یک آزمایش چندبیومارکری برای ارزیابی بیماران مبتلا به درد مزمن پرداختند [۱۵]. ژائو^۷ و همکاران (۲۰۲۱) به غربالگری بیومارکرهای مرتبط با درد نوروپاتیک پس از آسیب نخاعی پرداختند [۱۶]. لین^۸ و همکاران (۲۰۲۱) به شناسایی بیومارکرهای بالقوه برای درد شکمی در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر پرداختند [۱۷]. دیاز^۹ و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای ترکیبی برای درد نوروپاتیک محیطی پرداختند [۱۸]. چودری^{۱۰} و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای مولکولی درد نوروپاتیک در بیماران مبتلا به پرولاپس دیسک کمری و کووید-۱۹ پرداختند [۱۹]. قلی‌پور و همکاران (۱۴۰۰) به بررسی ژن‌های دارای تفاوت بیان در مسیر سیگنالینگ ErbB برای شناسایی بیومارکرهای بیماری عروق کرونری پرداختند [۲۰].

۲. روش پژوهش

این مطالعه مروری با هدف گردآوری و تحلیل نظام‌مند شواهد علمی مرتبط با شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی درد مزمن چندنقطه‌ای و بهره‌گیری از رویکردهای آنالیز چندژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی طراحی شده است. فرآیند انتخاب مقالات به‌صورت مروری و با جستجوی هدفمند در پایگاه‌های داده علمی معتبر انجام گرفت تا مطالعاتی که از روش‌های تجربی، بیوانفورماتیک، یا مروری برای کشف بیومارکرهای ژنتیکی و مولکولی استفاده

1 Chen

2 Zhao

3 Fillingim

4 Berardi

5 Islam

6 Amirdelfan

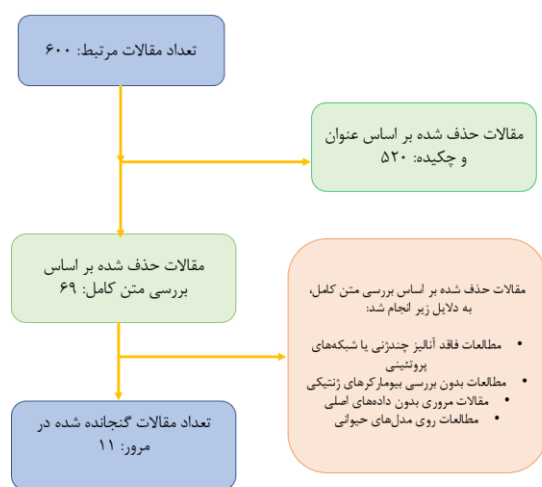
7 Zhao

8 Lin

9 Diaz

10 Chaudhary

پایگاه‌های بیوبانک یا مجموعه‌های بزرگ داده استفاده کرده و تحلیل‌های آماری پیشرفته مانند رگرسیون چندمتغیره یا یادگیری ماشین را به کار برده بودند، در اولویت قرار گرفتند. مقالات حذف‌شده شامل مطالعاتی بودند که صرفاً به درد حاد، شرایط غیرمرتبط با درد مزمن، یا بیماری‌های بدون ارتباط ژنتیکی پرداخته بودند، فاقد طراحی تجربی یا تحلیل‌های آماری دقیق بودند، داده‌های ناکافی یا غیرقابل تکرار ارائه کرده بودند، یا به زبان‌هایی غیر از انگلیسی یا فارسی منتشر شده و فاقد ترجمه معتبر بودند. مطالعاتی که وجود بیماری‌های زمینه‌ای غیرمرتبط مانند بیماری‌های متابولیک یا عفونی غیرمرتبط با درد بر نتایج آن‌ها تأثیر گذاشته بود نیز کنار گذاشته شدند. برای کاهش سوگیری، مقالاتی که داده‌های اولیه آن‌ها از منابع غیرمعتبر یا بدون اعتبارسنجی استخراج شده بود، حذف شدند.



شکل ۱: فلوچارت فرآیند انتخاب مقالات

شکل ۱ فرآیند انتخاب مقالات برای مقاله مروری را نشان می‌دهد. ابتدا از میان ۶۰۰ مقاله مرتبط جستجو شده، مقالاتی که بر اساس عنوان و چکیده اولیه مرتبط نبودند حذف شدند و تعداد مقالات به ۵۲۰ مقاله رسید. سپس، بررسی متن کامل ۸۰ مقاله باقی‌مانده انجام شد که در نهایت ۶۹ مقاله به دلیل عدم ارتباط کافی با موضوع اصلی، کیفیت پایین داده‌ها، و اطلاعات ناکافی حذف شدند. در نتیجه، ۱۱ مقاله به‌طور نهایی برای گنجاندن در این مرور انتخاب شدند. این فرآیند غربالگری نظام‌مند، شفافیت و اعتبار انتخاب مقالات را تضمین کرد و امکان تمرکز بر شواهد علمی مرتبط با اهداف مطالعه را فراهم آورد.

۳. نتایج و بحث

۱.۳. ویژگی‌های پژوهش‌ها

این بخش به توصیف جامع ویژگی‌های کلیدی ۱۱ مطالعه گنجانده‌شده در این مرور نظام‌مند می‌پردازد تا چارچوبی شفاف برای تحلیل ارتباط آن‌ها با موضوع بیومارکرهای ژنتیکی درد مزمن چندنقطه‌ای و نقش رویکردهای چندژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی ارائه دهد. هر مطالعه از منظر روش‌های به‌کاررفته، مشخصات شرکت‌کنندگان، مداخله‌ها، ابزارهای خاص، و یادداشت‌های اضافی مانند منابع مالی یا دسترسی‌پذیری داده‌ها بررسی شده

کرده‌اند، شناسایی شوند. این جستجو با تمرکز بر مطالعاتی صورت گرفت که به بررسی مکانیسم‌های مولکولی، مسیرهای زیستی، و تعاملات پروتئینی مرتبط با درد مزمن پرداخته‌اند. کیفیت مقالات از طریق ارزیابی دقیق عنوان، چکیده، و محتوای کامل آن‌ها بررسی شد تا از انطباق با اهداف مطالعه و اعتبار علمی داده‌ها اطمینان حاصل شود. این فرآیند با هدف تضمین انتخاب منابعی با بالاترین استانداردهای علمی انجام شد تا پایه‌ای قابل اعتماد برای تحلیل‌های بعدی فراهم آورد.

۱.۲. منابع داده‌ای

جستجوی مقالات در پایگاه‌های داده بین‌المللی شامل PubMed، Google Scholar، Web of Science، Scopus، Noormags و Magiran انجام شد. کلیدواژه‌های مورد استفاده شامل Polygenic Analysis، Genetic Biomarkers، Multisite Chronic Pain، Chronic Neuropathic Pain، Protein-Protein Interaction Networks، Mendelian Gene Expression Profiling، Pain Biomarkers، Randomization، Transcriptomics، و Proteomics بودند که با بهره‌گیری از عملگرهای بولی (NOT، OR، AND) و ترکیبات مختلف آن‌ها جستجو شدند. این کلیدواژه‌ها به‌گونه‌ای انتخاب شدند که طیف وسیعی از مطالعات مرتبط با بیومارکرهای ژنتیکی، تحلیل‌های چندژنی، و شبکه‌های تعاملی را پوشش دهند. بازه زمانی مقالات از سال ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۴ تعیین شد تا جدیدترین پیشرفت‌های علمی در این حوزه، از جمله مطالعات نوظهور در زمینه بیوانفورماتیک و ژنومیک، در بر گرفته شوند. منابع داده‌ای شامل مقالات پژوهشی اصلی، مطالعات مروری نظام‌مند، متاآنالیزها، گزارش‌های بالینی، و داده‌های حاصل از پایگاه‌های بیوبانک مانند UK Biobank بودند. این منابع امکان بررسی جامع داده‌های ژنومی، پروتئومی، و بالینی مرتبط با درد مزمن را فراهم کردند. پس از جستجوی اولیه، ۶۰۰ مقاله مرتبط شناسایی شدند که به‌عنوان مبنای غربالگری و انتخاب نهایی مورد استفاده قرار گرفتند. این فرآیند جستجو با استفاده از ابزارهای مدیریت منابع مانند EndNote و Zotero انجام شد تا سازمان‌دهی و دسته‌بندی مقالات تسهیل شود. همچنین، برای اطمینان از جامعیت، جستجوهای دستی در فهرست منابع مقالات کلیدی و مجلات تخصصی مرتبط انجام گرفت. این منابع داده‌ای چارچوبی جامع و چندبعدی برای تحلیل‌های بعدی فراهم کردند و امکان بررسی عمیق مکانیسم‌های ژنتیکی، مولکولی، و مسیرهای زیستی دخیل در درد مزمن چندنقطه‌ای را میسر ساختند.

۲.۲. معیارهای انتخاب/حذف مقالات

برای تضمین انتخاب مقالات مرتبط و با کیفیت بالا، معیارهای گنجاندن و حذف به‌دقت طراحی شدند تا از انطباق دقیق با اهداف مطالعه اطمینان حاصل شود. مقالات گنجانده‌شده شامل مطالعاتی بودند که به‌طور خاص به شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی یا مولکولی مرتبط با درد مزمن چندنقطه‌ای یا درد نوروپاتیک پرداخته و از روش‌های پیشرفته مانند آنالیز چندژنی، مدل‌سازی شبکه‌های تعاملی پروتئینی، تحلیل‌های ترانسکریپتومیکس، یا رویکردهای بیوانفورماتیکی استفاده کرده بودند. این مطالعات باید داده‌های خود را از جمعیت‌های انسانی با مشخصات دموگرافیک مشخص مانند سن، جنسیت، یا وضعیت سلامت استخراج کرده و نتایج قابل اندازه‌گیری با روش‌شناسی علمی معتبر ارائه داده باشند. همچنین، مقالاتی که از داده‌های

است. این توصیفات امکان مقایسه دقیق مطالعات و ارزیابی تأثیر آن‌ها بر شناسایی بیومارکرهای درد مزمن را فراهم می‌کنند.

پژوهش چن و همکاران (۲۰۲۴) به بررسی ارتباط درد مزمن چند نقطه‌ای با بیماری‌های شایع و بیومارکرهای پروتئینی با استفاده از داده‌های بیوبانک بریتانیا پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل استفاده از تحلیل راندومیزاسیون مندلی تک‌متغیره و چندمتغیره برای کاوش روابط علی بین درد مزمن و ۳۶ بیماری شایع بود که امکان حذف عوامل مخدوش‌کننده را فراهم کرد. روش‌ها شامل استخراج داده‌های ژنومی و بالینی از بیوبانک با شرکت‌کنندگانی از ویژگی‌های دموگرافیک متنوع (سن، جنسیت، و وضعیت سلامت) و ارزیابی بیان ۴۷۷۴ پروتئین پلاسمایی با داده‌های کمی لکوس‌های صفات پروتئینی بود. مداخله‌ها بر تحلیل فنوم‌گسترده با ۱۶۵۸ پیامد سلامتی برای بررسی پروفایل ایمنی بیومارکرها متمرکز بود. این مطالعه از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی پیشرفته و پایگاه داده بیوبانک بهره برد. ویژگی متمایز، حجم عظیم نمونه بود که تحلیل‌های آماری با دقت بالا را ممکن ساخت [۱۰]. پژوهش ژائو و همکاران (۲۰۲۴) به پیش‌بینی ژن‌های مرتبط با درد از طریق یکپارچه‌سازی داده‌های چندوجهی و شبکه‌های تعاملی پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل استفاده از یادگیری ماشینی با الگوریتم‌های طبقه‌بندی احتمالاتی بود که با یک لیست استاندارد طلایی از ژن‌های تأییدشده درد آموزش دید. روش‌ها شامل تحلیل داده‌های امیکس (ژنومی و پروتئومی) از مجموعه‌های عمومی، بررسی ویژگی‌های توپولوژیکی شبکه‌های تعاملی پروتئینی، و اعتبارسنجی ژن‌ها در برابر پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی بود. شرکت‌کنندگان داده‌های استخراج‌شده از پایگاه‌های عمومی با تنوع ژنتیکی گسترده بودند. مداخله‌ها بر ساخت شبکه‌های مبتنی بر ژن‌های رتبه‌بندی‌شده متمرکز بود. ویژگی کلیدی، ارائه پایگاه داده منبع‌باز (<https://livedataoxford.shinyapps.io/drg-directory/>) با کد و راهنما بود که دسترسی و تکرارپذیری را برای تحلیل بیومارکرهای درد افزایش داد. این مطالعه از ابزارهای محاسباتی پیشرفته بهره برد و توسط مؤسسات تحقیقاتی پشتیبانی شد [۱۱]. در مطالعه دیگر، فیلینگیم و همکاران (۲۰۲۴) به شناسایی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده بیماری‌های مرتبط با درد مزمن با داده‌های چندبعدی بیوبانک بریتانیا پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل استفاده از یادگیری ماشینی برای تحلیل داده‌های زیستی نظیر ایمونواسی‌های خونی، تصویربرداری مغز و استخوان، و داده‌های ژنتیکی در بیش از ۵۲۳۰۰۰ شرکت‌کننده بود. روش‌ها شامل بررسی ۳۵ وضعیت پزشکی مرتبط با درد (مانند آرتریت روماتوئید) و گزارش‌های خوداظهاری درد بود. مداخله‌ها بر شناسایی امضاهای زیستی ترکیبی و تحلیل تعامل عوامل روانی-اجتماعی متمرکز بود. ویژگی متمایز، مقیاس بزرگ نمونه و ترکیب عوامل زیستی و روانی بود که چارچوبی جامع برای پیش‌بینی بیومارکرهای درد ارائه داد [۱۲].

براردی و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده گذار از درد حاد به مزمن پس از جراحی پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل طراحی مشاهده‌ای چندمرکزی در چارچوب پروتکل A2CPS بود که استانداردهای داده‌ها را در مراکز بالینی تضمین کرد. روش‌ها شامل تصویربرداری مغزی، غربالگری مولکولی با توان بالا، آزمایش‌های حسی کمی، و ارزیابی‌های بیمار بود. شرکت‌کنندگان بیماران تحت جراحی زانو یا قفسه سینه بودند. مداخله‌ها بر ارزیابی بیومارکرها قبل و تا ۳ ماه پس از جراحی

برای پیش‌بینی پیامدهای ۶ ماهه متمرکز بود. ویژگی کلیدی، دسترسی‌پذیری داده‌ها برای محققان بود که تحلیل بیومارکرهای درد پس از جراحی را تسهیل کرد. این مطالعه از ابزارهای پیشرفته تصویربرداری و نرم‌افزارهای تحلیل داده بهره برد [۱۳]. پژوهش اسلام و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای خونی درد نوروپاتی مزمن از طریق ترانسکریپتومیکس مقایسه‌ای پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل استفاده از میکروآرای Affymetrix برای تحلیل بیان ژن در ۱۰ بیمار مبتلا به درد نوروپاتیک و ۱۰ کنترل بود. روش‌ها شامل اعتبارسنجی با PCR کمی بلادرنگ در ۵۰ بیمار و ۴۳ کنترل و تحلیل سه‌بازویی با معیار S-LANSS (نقطه برش ۱۲) برای طبقه‌بندی شدت درد بود. مداخله‌ها بر نمونه‌های خونی متمرکز بود. ویژگی متمایز، استفاده از معیار S-LANSS و تحلیل‌های آماری دقیق بود که شناسایی بیومارکرهای مرتبط با مسیرهای ایمنی درد را تقویت کرد [۱۴]. پژوهش امیرالفان و همکاران (۲۰۲۰) به اعتبارسنجی بالینی شاخص درد بنیاد برای ارزیابی بیماران مبتلا به درد مزمن پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل طراحی مقطعی با ۱۵۳ بیمار مبتلا به درد مزمن و ۳۳۴ کنترل همسان‌شده بود. روش‌ها شامل اندازه‌گیری ۱۱ بیومارکر ادراری و تحلیل الگوریتمی برای تولید امتیازات FPI بود. مداخله‌ها بر ارزیابی بیوشیمیایی و همبستگی با ابزار SF-36 متمرکز بود. ویژگی کلیدی، طراحی بالینی قوی و رویکرد چندبیومارکری بود که ارزیابی عینی درد را ممکن ساخت [۱۵].

پژوهش ژائو و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی غربالگری بیومارکرهای درد نوروپاتیک پس از آسیب نخاعی پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل استفاده از تحلیل WGCNA برای شناسایی ماژول‌های ژنی در ۲۵ نمونه خونی (۱۲ بیمار با درد نوروپاتیک) بود. روش‌ها شامل غربالگری مسیرهای KEGG، اعتبارسنجی با PCR کمی، و ساخت شبکه‌های هم‌بیان بود. مداخله‌ها بر مقایسه mRNA و lncRNA متمرکز بود. ویژگی متمایز، تمرکز بر lncRNAها و داده‌های عمومی بود که رویکردی نوین برای تحلیل بیومارکرهای درد ارائه داد. این مطالعه از ابزارهای بیوانفورماتیکی و پایگاه‌های داده عمومی بهره برد [۱۶]. پژوهش لین و همکاران (۲۰۲۱) به شناسایی بیومارکرهای درد شکمی در سندرم روده تحریک‌پذیر پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل تحلیل بیوانفورماتیکی داده‌های GSE36701 از ۵۳ نمونه بیمار IBS-D و ۴۰ کنترل با ابزار GEO2R بود. روش‌ها شامل غنی‌سازی در DAVID، شبکه‌سازی با STRING و Cytoscape، و شناسایی ژن‌های مرتبط با انتقال درد بود. مداخله‌ها بر تحلیل ژن‌های با بیان متفاوت متمرکز بود. ویژگی کلیدی، استفاده از ابزارهای متنوع بیوانفورماتیکی بود که تحلیل مسیرهای زیستی مرتبط با درد را دقیق کرد [۱۷]. پژوهش دیاز و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای ترکیبی برای درد نوروپاتیک محیطی پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل طراحی مروری با تمرکز بر مکانیسم‌های اوپیات‌ها، التهاب، و اندوکannabinوئیدها در داده‌های مطالعات پیشین بود. روش‌ها شامل بررسی بیومارکرهای غیرتصویری و تصویربرداری مغزی بود. شرکت‌کنندگان داده‌های مطالعات پیشین بودند. ویژگی متمایز، رویکرد ترکیبی برای تحلیل بیومارکرهای چندوجهی بود که چارچوبی جامع برای تشخیص درد ارائه داد [۱۸]. پژوهش چودری و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای درد نوروپاتیک در پرولاپس دیسک کمری و کووید-۱۹ پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل تحلیل بیوانفورماتیکی داده‌های GSE124272 با ابزار Limma و غنی‌سازی با clusterProfiler بود.

روش‌ها شامل مقایسه ژن‌های LDP و کووید-۱۹ و ساخت شبکه‌های تعاملی بود. شرکت‌کنندگان داده‌های ژنومی بیماران بودند. ویژگی کلیدی، تحلیل تطبیقی دو بیماری بود که دیدگاه جدیدی برای بیومارکرهای درد ارائه داد [۱۹]. پژوهش قلی‌پور و همکاران (۱۴۰۰) به بررسی ژن‌های مسیر سیگنالینگ ErbB در بیماری عروق کرونری پرداخته است. ویژگی‌های این پژوهش شامل تحلیل in-silico داده‌های RNA-sequencing از GSE99985 و GSE100206 با ابزار DESeq2 بود. روش‌ها شامل شناسایی ژن‌های با بیان متفاوت و غنی‌سازی عملکردی برای بررسی مسیر ErbB بود. شرکت‌کنندگان نمونه‌های بیماران و افراد سالم بودند. ویژگی متمایز، تمرکز بر مسیر سیگنالینگ خاص و تحلیل‌های عملکردی بود که شناسایی بیومارکرهای مرتبط با درد و بیماری را هدفمند کرد [۲۰].

۲.۳. رویه ارزیابی

رویه ارزیابی کیفیت مطالعات این مرور نظام‌مند برای اطمینان از اعتبار شواهد علمی مرتبط با بیومارکرهای ژنتیکی درد مزمن چند نقطه‌ای طراحی شد. این فرآیند شامل شناسایی و انتخاب مقالات، ارزیابی کیفیت با ابزارهای AMSTAR 2 و خطر سوگیری کوکران برای شناسایی سوگیری‌ها، و استخراج نظام‌مند داده‌ها بود. هدف، تضمین ارزیابی علمی و ارائه شواهد قابل اعتماد برای تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد بود. در ادامه، رویه ارزیابی کیفیت هر یک از ۱۱ مقاله گنجانده شده شرح داده می‌شود:

چن و همکاران (۲۰۲۴) به بررسی ارتباط درد مزمن چند نقطه‌ای با بیماری‌های شایع و بیومارکرهای پروتئینی با داده‌های بیوبانک بریتانیا پرداخته‌اند. رویه ارزیابی کیفیت این مطالعه با ابزار خطر سوگیری کوکران انجام شد. کیفیت داده‌های بیوبانک از نظر تنوع دموگرافیک و استانداردسازی ژنومی بررسی شد. شفافیت تحلیل‌های راندومیزاسیون مندلی تک‌متغیره و چندمتغیره، کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده، و استفاده از داده‌های لکوس‌های صفات پروتئینی ارزیابی گردید. چک‌لیست AMSTAR 2 برای تحلیل فنوم‌گسترده و گزارش‌دهی به کار رفت. داده‌ها با فرم‌های استاندارد استخراج بررسی شد [۱۰]. ژائو و همکاران (۲۰۲۴) به پیش‌بینی ژن‌های مرتبط با درد از طریق یکپارچه‌سازی داده‌های چندوجهی پرداخته‌اند. ارزیابی کیفیت با AMSTAR 2، با تمرکز بر انتخاب داده‌های ژنومی و پروتئومی و اعتبارسنجی انجام شد. شفافیت الگوریتم‌های طبقه‌بندی احتمالاتی و تحلیل شبکه‌های تعاملی پروتئینی بررسی شد. ابزار کوکران برای تحلیل خطر سوگیری در انتخاب ویژگی‌های توپولوژیکی استفاده شد. پایگاه داده منبع‌باز از نظر دسترسی ارزیابی شد. داده‌ها به صورت نظام‌مند استخراج و در جداول استاندارد ثبت شدند [۱۱]. فیلیگیم و همکاران (۲۰۲۴) به شناسایی بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده بیماری‌های مرتبط با درد مزمن پرداخته‌اند. ارزیابی با ابزار کوکران انجام شد، با تأکید بر کیفیت نمونه‌گیری (۵۲۳۰۰۰ شرکت‌کننده) و کنترل سوگیری انتخاب. روش‌شناسی تحلیل ایمونواسی‌های خونی و تصویربرداری مغز از نظر استانداردسازی بررسی شد. AMSTAR 2 برای ارزیابی تعامل عوامل روانی-اجتماعی به کار رفت. داده‌ها با فرم‌های استاندارد استخراج تحلیل شدند [۱۲].

براردی و همکاران (۲۰۲۲) به بررسی بیومارکرهای گذار از درد حاد به مزمن پس از جراحی پرداخته‌اند. ارزیابی با ابزار کوکران برای پروتکل A2CPS انجام شد. استانداردسازی داده‌ها در مراکز بالینی و کیفیت ابزارهای

تصویربرداری و غربالگری مولکولی بررسی شد. شفافیت معیارهای گنجانیدن بیماران جراحی ارزیابی شد. AMSTAR 2 برای گزارش‌دهی پروتکل به کار رفت. داده‌ها به صورت نظام‌مند استخراج و بررسی شدند [۱۳]. اسلام و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای خونی درد نوروپاتی مزمن پرداخته‌اند. ارزیابی با ابزار کوکران انجام شد، با تمرکز بر کیفیت نمونه (۵۰ بیمار و ۴۳ کنترل) و استانداردسازی میکروآرای Affymetrix. شفافیت اعتبارسنجی PCR کمی و معیار S-LANSS بررسی شد. AMSTAR 2 برای تحلیل‌های آماری و گزارش‌دهی استفاده شد. داده‌ها به صورت نظام‌مند استخراج و تعارض منافع ارزیابی شد [۱۴]. امیرالفان و همکاران (۲۰۲۰) به اعتبارسنجی شاخص درد بنیاد برای ارزیابی درد مزمن پرداخته‌اند. ارزیابی با ابزار کوکران برای طراحی مقطعی انجام شد. کیفیت نمونه (۱۵۳ بیمار و ۳۳۴ کنترل) و استانداردسازی ۱۱ بیومارکر ادراری بررسی شد. شفافیت تحلیل الگوریتمی و همبستگی با SF-36 ارزیابی شد. AMSTAR 2 برای گزارش‌دهی بالینی به کار رفت [۱۵].

ژائو و همکاران (۲۰۲۱) به غربالگری بیومارکرهای درد نوروپاتی پس از آسیب نخاعی پرداخته‌اند. ارزیابی با ابزار کوکران، با تأکید بر کیفیت نمونه‌های خونی و نرمال‌سازی داده‌ها انجام شد. شفافیت تحلیل WGCNA و PCR کمی بررسی شد. AMSTAR 2 برای گزارش‌دهی مسیرهای KEGG استفاده شد [۱۶]. لین و همکاران (۲۰۲۱) به شناسایی بیومارکرهای درد شکمی در IBS پرداخته‌اند. ارزیابی با AMSTAR 2 برای طراحی بیوانفورماتیکی انجام شد. کیفیت داده‌های GSE36701 و ابزار GEO2R بررسی شد. شفافیت غنی‌سازی با DAVID و شبکه‌سازی با STRING ارزیابی شد. خطر سوگیری در انتخاب نمونه تحلیل شد [۱۷]. دیاز و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای ترکیبی درد نوروپاتی محیطی پرداخته‌اند. ارزیابی با AMSTAR 2 برای طراحی مروری انجام شد. کیفیت انتخاب مطالعات پیشین و شفافیت مرور مکانیسم‌های اویپات‌ها و التهاب بررسی شد. ابزار کوکران برای تحلیل سوگیری در انتخاب بیومارکرها استفاده شد. سپس داده‌های استخراج شده بررسی شدند [۱۸]. چودری و همکاران (۲۰۲۲) به شناسایی بیومارکرهای درد نوروپاتی در پرولاپس دیسک کمری و کووید-۱۹ پرداخته‌اند. ارزیابی با AMSTAR 2 انجام شد. کیفیت داده‌های GSE124272 و ابزار Limma بررسی شد. شفافیت غنی‌سازی با clusterProfiler و مقایسه ژن‌ها ارزیابی شد. خطر سوگیری در انتخاب داده‌ها تحلیل شد [۱۹]. قلی‌پور و همکاران (۱۴۰۰) به بررسی ژن‌های مسیر سیگنالینگ ErbB در بیماری عروق کرونری پرداخته‌اند. ارزیابی با AMSTAR 2 برای طراحی in-silico انجام شد. کیفیت داده‌های RNA-sequencing و ابزار DESeq2 بررسی شد. شفافیت تحلیل مسیر ErbB و غنی‌سازی عملکردی ارزیابی شد. خطر سوگیری در انتخاب نمونه‌ها تحلیل شد [۲۰].

۳.۳. یافته‌های اصلی

در جدول ۱، مشخصات تمامی مقالات مرور شده در این تحقیق به‌طور جامع ارائه شده است. برای گردآوری این مقالات، ابتدا ۶۰۰ مقاله از پایگاه‌های داده معتبر علمی بررسی شدند که در نهایت ۱۱ مقاله به‌طور دقیق و با توجه به معیارهای انتخاب دقیق انتخاب شدند. این مقالات شامل تحقیقات در زمینه شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با درد مزمن چند نقطه‌ای، روش‌های آنالیز چندژنی و بررسی شبکه‌های تعاملی پروتئینی هستند. انتخاب مقالات بر اساس معیارهای دقیق شامل ارزیابی روش‌شناسی،

کیفیت داده‌ها، و انطباق با موضوع تحقیق انجام گرفت، به‌طوری که نتایج به‌دست‌آمده معتبر و قابل‌استناد باشند.

• فاکتورهای مؤثر در شناسایی بیومارکرهای درد مزمن

متدولوژی‌های رندومیزاسیون مندلی (MR) نقش برجسته‌ای در شناسایی پایه‌های ژنتیکی درد مزمن چندمنقطه‌ای ایفا می‌کنند. چن و همکاران (۲۰۲۴) از آنالیز MR تک‌متغیره و چندمتغیره برای بررسی ارتباط بین درد مزمن چندمنقطه‌ای (MCP) و ۳۶ بیماری شایع در داده‌های UK Biobank استفاده کردند. این روش امکان بررسی اثرات علی بین بیومارکرها و پیامدهای بالینی را فراهم می‌کند، با این مزیت که محدودیت‌های مطالعات مشاهده‌ای معمول را برطرف می‌سازد [۱۰]. فیلینگیم و همکاران (۲۰۲۴) نیز با استفاده از یادگیری ماشین روی داده‌های بیولوژیکی چندبعدی از UK Biobank، توانستند بیومارک‌هایی را برای ۳۵ وضعیت پزشکی مرتبط با درد شناسایی کنند. در این مطالعه، عوامل روانی-اجتماعی به‌عنوان فاکتور مؤثر دیگری در پیش‌بینی ابتلا به درد مزمن معرفی شدند، به‌طوری که افرادی با امتیاز بالا در هر دو دسته بیومارکرها و فاکتورهای خطر روانی-اجتماعی، دو برابر احتمال ابتلا به شرایط پزشکی مرتبط با درد را نشان دادند [۱۲].

تکنیک‌های آنالیز بیوانفورماتیک و شبکه‌های تعاملی پروتئینی فاکتور مؤثر دیگری در شناسایی ژن‌های مرتبط با درد است. ژائو و همکاران (۲۰۲۴) با استفاده از ادغام داده‌های چندمدالیت و طبقه‌بندی‌کننده‌های احتمالاتی، الگوریتمی برای پیش‌بینی "ژن‌های درد" ارائه کردند. این مطالعه نشان داد که ویژگی‌های توپولوژیک شبکه نقش قابل‌توجهی در شناسایی ژن‌های مرتبط با درد دارند [۱۱]. همچنین، ژائو و همکاران (۲۰۲۱) از الگوریتم WGCNA برای غربالگری ماژول‌ها و RNAهایی که به‌طور معناداری با خصوصیات بیماری درد نوروپاتیک پس از آسیب نخاعی مرتبط هستند، استفاده کردند. این آنالیز منجر به شناسایی هفت ژن و دو lncRNA شد که مستقیماً در مسیر درد دخیل هستند [۱۶].

اسلام و همکاران (۲۰۲۲) استفاده از روش‌های ترانسکرپتومیکس مقایسه‌ای را به‌عنوان فاکتور مؤثر دیگری در شناسایی بیومارکرهای خونی درد نوروپاتیک مزمن معرفی کردند. آنها با تجزیه و تحلیل ریزآرایه Affymetrix و اعتبارسنجی متقابل با qRT-PCR، توانستند ژن‌های با بیان افتراقی را در بین بیماران درد نوروپاتیک مزمن و کنترل‌های بدون درد شناسایی کنند [۱۴]. چودری و همکاران (۲۰۲۲) نیز از آنالیز ترانسکرپتوم یکپارچه و غنی‌سازی مسیر Gene Ontology برای شناسایی بیومارکرهای مولکولی بالقوه در درد نوروپاتیک استفاده کردند و ارتباط بین پروفایل‌های ژنی درد نوروپاتیک در بیماران مبتلا به پرولاپس دیسک کمری و COVID-19 را بررسی کردند [۱۹].

• یافته‌های کلیدی در مطالعات بیومارکری درد مزمن

مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد که درد مزمن چندمنقطه‌ای تأثیر قابل‌توجهی بر طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها از جمله اختلالات روانی و نوروئوسعه‌ای (افسردگی اساسی و اختلال نقص توجه بیش‌فعالی)، بیماری‌های قلبی-عروقی (سکته قلبی، بیماری عروق کرونر و نارسایی قلبی)، پیامدهای تنفسی (آسم، بیماری مزمن انسدادی ریه و آپنه خواب)، آرتروپاتی‌ها، دیابت ملیتوس نوع ۲ و کولیت‌ایز دارد. همچنین سطوح بالاتر

MCP، DOCK9، S100A6، فریتین و زنجیره سبک فریتین با افزایش خطر MCP مرتبط بودند، در حالی که PTN9 و NEUG با کاهش خطر MCP مرتبط بودند. این مطالعه همچنین با استفاده از MR فنوم‌گستر نشان داد که مهار ژنتیکی DOCK9 خطر ابتلا به ۲۱ نوع بیماری را افزایش می‌دهد، در حالی که مداخلات بیومارکری دیگر نسبتاً ایمن بودند [۱۰].

اسلام و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعه خود روی ۵۰ بیمار با درد مزمن (نوروپاتیک و نوسیسپتو) و ۴۳ فرد کنترل بدون درد، بیومارکرهای خونی اختصاصی برای درد نوروپاتیک مزمن (CNP) را شناسایی کردند. نتایج نشان داد که ژن‌های WLS، CHPT1 و CASP5 به‌طور بسیار معناداری در بیماران CNP افزایش بیان داشتند، در حالی که FGF2، STAT1، FCRL6، MYC، XCL2 و GZMA نیز در تمام بیماران CNP معنادار بودند. تحلیل گیرنده مشخصه عملکرد (ROC) نشان داد که ترکیبی از بیان ژن‌های MYC، STAT1، TLR4، CASP5 و WLS می‌تواند به‌عنوان یک امضای بیومارکری برای CNP استفاده شود (AUROC=0.852). آنها همچنین یک تحلیل سه‌بازویی با گروه کنترل به‌عنوان مرجع انجام دادند و نمونه‌های CNP را به دو گروه با نمره-S-LANSS بالا و پایین تقسیم کردند. نتایج نشان داد که ژن‌های KIR3DL2، SH2D1B و CXCR31 در گروه CNP با نمره S-LANSS بالا معنادار بودند، که نشان دهنده درگیری مسیرهای ایمنی در مکانیسم‌های CNP است [۱۴].

ژائو و همکاران (۲۰۲۴) با استفاده از یادگیری ماشین و داده‌های امیکس، مدلی را برای پیش‌بینی "ژن‌های درد" توسعه دادند. نتایج نشان داد که مسیرهای سیگنالینگ JAK2/STAT3، ErbB و Rap1 به‌عنوان اهداف امیدوارکننده برای بررسی بیشتر معرفی شدند. آنها همچنین یک شبکه بر اساس ژن‌های با رتبه بالا ساختند تا ژن‌های مرتبط با درد که قبلاً مشخص نشده بودند را آشکار کنند. این شبکه تعاملی پروتئینی بینش‌های جدیدی در مورد پاتوژن درد ارائه داد و جهت‌های امیدوارکننده‌ای را برای تحقیقات آزمایشی آینده نشان داد [۱۱].

فیلینگیم و همکاران (۲۰۲۴) در مطالعه‌ای با بیش از ۵۲۳,۰۰۰ شرکت‌کننده، یادگیری ماشین را بر روی داده‌های بیولوژیکی چندبعدی از UK Biobank اعمال کردند تا بیومارک‌هایی را برای ۳۵ بیماری مرتبط با درد شناسایی کنند. نتایج نشان داد که بیومارکرهای مشتق از ایمنواسی خون، تصویربرداری مغز و استخوان، و ژنتیک در پیش‌بینی شرایط پزشکی مرتبط با درد مزمن مؤثر بودند (AUC 0.62-0.87)، اما در پیش‌بینی درد خودگزارشی (AUC 0.50-0.62) چندان مؤثر نبودند. در میان بیومارکرهای شناسایی شده، یک امضای ترکیبی مبتنی بر خون بود که شروع بیماری‌های مختلف را حدود نه سال زودتر پیش‌بینی می‌کرد (AUC 0.59-0.72). جالب توجه اینکه تمام بیومارکرها با عوامل روانی-اجتماعی هم‌افزایی داشتند و به‌طور دقیق هم شرایط پزشکی (AUC 0.69-0.91) و هم درد خودگزارشی (AUC 0.71-0.92) را پیش‌بینی می‌کردند [۱۲].

• مقایسه یافته‌های پژوهش‌ها در حوزه بیومارکرهای درد مزمن

مقایسه روش‌های متدولوژیک مطالعات نشان می‌دهد که رویکردهای چندگانه برای شناسایی بیومارکرهای درد مزمن وجود دارد. در حالی که مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۴) از رندومیزاسیون مندلی استفاده کرد [۱۰]، فیلینگیم و همکاران (۲۰۲۴) یادگیری ماشین را برای تشخیص الگوهای

و همکاران نشان دادند که ترکیب بیومارکرها با عوامل روانی-اجتماعی قدرت پیش‌بینی را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد (AUC 0.71-0.92). این یافته‌ها نشان می‌دهد که رویکرد کل‌نگر در توسعه بیومارکرها برای افزایش کاربرد بالینی آنها ضروری است.

جدول ۱: ویژگی‌های مطالعات شناسایی شده

ردیف	نویسنده (سال)	عنوان پژوهش	فاکتور مؤثر	یافته‌ها	رفرنس
۱	چن و همکاران (۲۰۲۴)	پیش‌های ژنتیکی در ارتباط درد مزمن چندقطعی با بیماری‌های شایع و بیومارکرها با استفاده از داده‌های UK Biobank	رندومیزاسیون مندلی تک‌متغیره و چندمتغیره، داده‌های لوکوس صفات کمی پروتئین پلاسما	نتایج نشان داد درد مزمن چندقطعی تأثیر قابل‌توجهی بر اختلالات روانی، بیماری‌های قلبی-عروقی، پیدمدهای تنفسی، آرتروپاتی‌ها و دیابت نوع ۲ دارد. همچنین سطوح بالاتر S100A6، DOCK9، فریتین و زنجیره سبک فریتین با افزایش خطر MCP مرتبط بودند، در حالی که PTN9 و NEUG با کاهش خطر MCP ارتباط داشتند.	[۱۰]
۲	ژائو و همکاران (۲۰۲۴)	پیش‌بینی 'ژن‌های درد' ادغام داده‌های چندمدالنه با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده‌های احتمالاتی و شبکه‌های تعلیمی	طبقه‌بندی‌کننده‌های یادگیری ماشین، ویژگی‌های توپولوژیک شبکه، نقش‌های داده‌های ترانسکرپتومیک	نتایج نشان داد سیرهای ErbB، JAK2/STAT3 و Rap1 اهداف امیدوارکننده‌ای برای بررسی بیشتر هستند و ویژگی‌های توپولوژیک شبکه نقش قابل‌توجهی در شناسایی "ژن‌های درد" دارند. همچنین یک شبکه مبتنی بر ژن‌های با رتبه بالا ساخته شد که ژن‌های مرتبط با درد فیلاشناسی نشده را آشکار ساخت.	[۱۱]
۳	فیلینگیم و همکاران (۲۰۲۴)	چارچوبی بیومارکرمحور برای پیش‌بینی درد مزمن آینده	یادگیری ماشین روی داده‌های بیولوژیکی چندبعدی، عوامل روانی-اجتماعی	نتایج نشان داد بیومارکرها مشتق از ایمونواسی خون، تصویربرداری مغز و استخوان، و ژنتیک در پیش‌بینی شرایط پزشکی مرتبط با درد مزمن مؤثر هستند (AUC 0.62-0.87). ترکیبی مبتنی بر خون شناسایی شد که شروع بیماری‌های مختلف را حدود نه سال زودتر پیش‌بینی می‌کند و ترکیب بیومارکرها با عوامل روانی-اجتماعی قدرت پیش‌بینی را افزایش می‌دهد.	[۱۲]
۴	براری و همکاران (۲۰۲۲)	مطالعه مشاهداتی چندمرکزی برای ارزیابی بیومارکرها برای حساسیت یا مقاومت به درد مزمن	تصویربرداری مغز، تکنیک‌های غربالگری مولکولی با توان عملیاتی بالا، آزمون حسی کمی، ارزیابی‌های پیامد گزارش‌شده توسط بیمار	نتایج نشان داد بیومارکرها پیش از جراحی و تا ۳ ماه پس از جراحی می‌توانند برای پیش‌بینی پیامدهای گزارش‌شده توسط بیمار ۶ ماه پس از جراحی استفاده شوند. این پروتکل استانداردسازی روش‌ها و فرآیندهای جمع‌آوری داده‌ها را در چندین مرکز بالینی و موسسات مختلف فراهم می‌کند.	[۱۳]
۵	اسلام و همکاران	شناسایی بیومارکرها ی خونی درد نوروپاتیک	آنالیز ترانسکرپتومیک،	نتایج نشان داد ژن‌های WLS،	[۱۴]

بیومارکری به کار گرفتند [۱۲]. این تفاوت‌های روش‌شناختی می‌تواند توضیح دهد که چرا برخی مطالعات بیومارکرها ی مختلفی را شناسایی می‌کنند. با این حال، جالب توجه است که برخی مسیرهای سیگنالینگ مشترک در چندین مطالعه شناسایی شده‌اند. ژائو و همکاران (۲۰۲۴) مسیرهای سیگنالینگ JAK2/STAT3، ErbB و Rap1 را به‌عنوان هدف‌های امیدوارکننده برای اکتشافات بیشتر معرفی کردند [۱۱]، که با یافته‌های چودری و همکاران (۲۰۲۲) همخوانی دارد، آنها نیز مسیر ErbB را در درد نوروپاتیک شناسایی کردند [۱۹].

تفاوت قابل‌توجه دیگر در نوع بیومارکرها ی شناسایی شده است. دیاز و همکاران (۲۰۲۲) مفهوم بیومارکرها ی ترکیبی درد را معرفی کردند که شامل بیومارکرها ی درد غیرتصوربرداری فیزیولوژیکی و بیومارکرها ی درد تصویربرداری مغزی است [۱۸]. این رویکرد جامع‌تر با مطالعه امیردلفان و همکاران (۲۰۲۰) همسو است که اعتبار یک آزمایش چندبیومارکری را برای ارزیابی نقش بیوشیمی در درد مزمن تأیید کردند [۱۵]. نتایج آنها نشان داد که نمرات شاخص درد بنیادی (FPI) به‌طور معناداری با نمرات پرسشنامه-SF-36 در میان افراد مبتلا به درد مزمن همبستگی دارند و می‌توانند با دقت پروفایل‌های بیومارکری بین افراد بدون درد و مبتلا به درد مزمن را تشخیص دهند (AUROC: 0.7490). این یافته‌ها نشان می‌دهد که رویکرد چندبیومارکری می‌تواند به ارزیابی دقیق‌تر بیماران مبتلا به درد مزمن کمک کند.

مطالعات لین و همکاران (۲۰۲۱) [۱۷] و براری و همکاران (۲۰۲۲) [۱۳] بر روی بیومارکرها ی اختصاصی برای انواع خاصی از درد مزمن تمرکز داشتند - به ترتیب درد شکمی در بیماران IBS و درد پس از جراحی. این تخصصی‌سازی نشان می‌دهد که علیرغم وجود مسیرهای مشترک در انواع مختلف درد مزمن، بیومارکرها ی اختصاصی برای هر نوع درد نیز وجود دارند. نتایج مطالعه لین و همکاران نشان داد که ژن‌های GRPR، NPF و TRPA1 به‌عنوان بیومارکرها ی بالقوه برای درد شکمی آزاردهنده در بیماران IBS شناسایی شدند. آنها همچنین دریافتند که بیان بیش از حد برخی ژن‌های مرتبط با درد (GRPR، NPF و TRPA1) ممکن است به حساسیت احشایی مزمن کمک کند و بنابراین تا حدی مسئول درد یا ناراحتی شکمی عودکننده در بیماران IBS باشد.

ژائو و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه خود روی بیومارکرها ی مرتبط با درد نوروپاتیک پس از آسیب نخاعی، از طیف بیان ۲۵ نمونه خون محیطی انسان (۱۲ نمونه از بیماران با درد نوروپاتیک مقاوم به درمان پس از آسیب نخاعی) استفاده کردند. نتایج آنها نشان داد که سطوح بیان E2F1، MAX، MITF، CTNNA1 و ADORA2B در گروه بیماری به‌طور معناداری افزایش یافته بود (p < 0.01). در مقایسه با گروه نرمال، بیان OXTR نیز افزایش یافته بود. این مطالعه هفت ژن و دو lncRNA را شناسایی کرد که مستقیماً در مسیر درد دخیل هستند و می‌توانند به‌عنوان بیومارکرها ی مهم برای درد نوروپاتیک پس از آسیب نخاعی در نظر گرفته شوند [۱۶].

مقایسه نتایج مطالعات امیردلفان و همکاران (۲۰۲۰) [۱۵] و فیلینگیم و همکاران (۲۰۲۴) [۱۲] نشان می‌دهد که رویکردهای چندبیومارکری در مقایسه با رویکردهای تک‌بیومارکری، قدرت تشخیصی بالاتری در ارزیابی درد مزمن دارند. امیردلفان و همکاران با استفاده از ۱۱ بیومارکر ادراکی درد و یک الگوریتم اختصاصی، نمرات FPI را تولید کردند که می‌تواند بین افراد با درد مزمن و بدون درد تمایز قائل شود (AUROC: 0.7490)، در حالی که فیلینگیم

	(۲۰۲۲)	ترکیبی درد نوروپاتیک - تمرکز بر نوروپاتیک محیطی	غیرتصویربرداری فیزیولوژیکی، بیومارکرهای تصویربرداری مغزی	استفاده از بیومارکرهای ترکیبی شامل بیومارکرهای درد غیرتصویربرداری فیزیولوژیکی و بیومارکرهای تصویربرداری مغزی می‌تواند به بهبود تشخیص و درمان درد نوروپاتیک کمک کند. همچنین مکانیسم‌های درد نوروپاتیک با اوپیات‌ها، التهاب و اندوکانابینوئیدها ارتباط دارند.	
10	چودری و همکاران (۲۰۲۲)	آنالیز بیوانفورماتیک یکپارچه برای شناسایی بیومارکرهای مولکولی بالقوه برای درد نوروپاتیک در بیماران پرولاپس دیسک کمری و COVID-19	آنالیز ترانسکریپتوم یکپارچه، غنی‌سازی مسیر Gene Ontology	نتایج نشان داد ژن‌های CEACAM1 IL1RN.FCGR3A و REN بین ژن‌های افزایش‌یافته LDP و COVID-19 PLG و NRP1 بین ژن‌های کاهش‌یافته LDP و COVID-19 مشترک هستند. این شش ژن به‌عنوان بیومارکرهای مولکولی بالقوه برای درد نوروپاتیک مزمن در بیماران مبتلا به COVID-19 و شناسایی شدند.	[۱۹]
11	قلی پور و همکاران (۱۴۰۰)	اهمیت مسیر سیگنالینگ ErbB در شناسایی بیومارکرهای تأثیرگذار بر توسعه بیماری عروق کرونری: یک مطالعه in silico	آنالیز RNA- sequencing استفاده از DSeq2 تحلیل مسیرهای سیگنالینگ ErbB	۱۰۶۹ ژن دارای افزایش بیان و ۸۵۱ ژن کاهش بیان یافتند؛ ژن‌هایی مانند CAMK2D MAPK1.ERBB3 و سایر ژن‌های مرتبط با مسیر ErbB تغییرات معناداری نشان دادند. این ژن‌ها به‌عنوان بیومارکرهای قابل اعتماد برای بیماری عروق کرونری معرفی شدند.	[۲۰]
۶	امیردلفان و همکاران (۲۰۲۰)	نتایج نشان داد نمرات FPI به‌طور معناداری با نمرات SF-36 در میان افراد مبتلا به درد مزمن همبستگی دارند و FPI می‌تواند با دقت بین پروفایل‌های بیومارکری افراد بدون درد و درد مزمن تمایز قابل شود: (AUROC: 0.7490) این آزمایش داده‌های عینی، تکرارپذیر و جدیدی را ارائه می‌دهد که می‌تواند راه را برای استراژی‌های درمانی غیراوپیوئیدی هموار کند.	۱۱ بیومارکر ادرازی درد، الگوریتم اختصاصی برای تولید نمرات FPI	اعتبارسنجی بالینی یک آزمایش چندبیومارکری برای ارزیابی بیماران درد مزمن	
۷	ژائو و همکاران (۲۰۲۱)	نتایج نشان داد سطوح بیان E2F1، MAX، CTNNA1، MITF و ADORA2B در گروه بیماری به‌طور معناداری افزایش یافته است (p < 0.01) و بیان OXTR نیز نسبت به گروه نرمال افزایش دارد. در مجموع هفت ژن و دو ncRNA مستقیماً در مسیر درد دخیل هستند E2F1، MAX، MITF، CTNNA1، ADORA2B، OXTR، GRIK3 و LINC01119 LINC02447.	الگوریتم WGCA شبکه همبستگی، تحلیل مسیر KEGG	غربالگری بیومارکرهای مرتبط با بیماری مرتبط با درد نوروپاتیک (NP) از آسیب نخاعی (SCI)	
۸	لین و همکاران (۲۰۲۱)	نتایج نشان داد ژن‌های GRPR، TRPA1 و NPFF بیومارکرهای بالقوه‌ای برای درد شکمی ازآردهنده در بیماران IBS هستند. همچنین بیان بیش از حد این ژن‌های مرتبط با درد ممکن است به حساسیت احتشایی مزمن کمک کند و تا حدی مسئول درد یا ناراحتی شکمی عودکننده در بیماران IBS باشد.	آنالیز ژن‌های افتراقی بیان‌شده (DEGs)، شبکه تعامل پروتئین- پروتئین	شناسایی بیومارکرهای بالقوه برای درد شکمی در بیماران IBS با رویکرد بیوانفورماتیک	
۹	دیزا و همکاران	به سوی بیومارکرهای	نتایج نشان داد		[۱۸]

۴. نتیجه گیری

درد مزمن چندنقطه‌ای یکی از چالش‌های جدی سلامت عمومی است که بر کیفیت زندگی میلیون‌ها نفر در سراسر جهان تأثیر می‌گذارد. شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با درد مزمن چندنقطه‌ای اهمیت ویژه‌ای در تشخیص، پیش‌بینی و درمان هدفمند این بیماری دارد. هدف اصلی این مطالعه مروری، بررسی جامع پژوهش‌های انجام شده در زمینه شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی مرتبط با درد مزمن چندنقطه‌ای با بهره‌گیری از آنالیز چندژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی بود تا بتواند دانش موجود در این حوزه را جمع کرده و مسیرهای آینده تحقیقات را ترسیم نماید. برای انجام این پژوهش مروری، ۶۰۰ مقاله از پایگاه‌های داده معتبر علمی شامل PubMed، Scopus و Web of Science با کلیدواژه‌های مرتبط با بیومارکرهای ژنتیکی درد مزمن، آنالیز چندژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی جستجو و بررسی شدند. معیارهای ورود شامل مطالعات با تمرکز بر شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی درد مزمن و مطالعاتی که از آنالیز چندژنی یا شبکه‌های تعاملی پروتئینی استفاده کرده بودند، در محدوده سال ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۴ بودند. معیارهای خروج نیز شامل مطالعات حیوانی، مقالات مروری بدون داده‌های اصیل، و مطالعات با تمرکز صرف بر جنبه‌های بالینی درد مزمن بدون بررسی

- [8] Hu, X., Ni, S., Zhao, K., Qian, J., & Duan, Y. (2022). Bioinformatics-led discovery of osteoarthritis 'biomarkers and inflammatory infiltrates. *Frontiers in immunology*, 13, 871008.
- [9] Chen, S., Zhang, Y., Ding, X., & Li, W. (2022). Identification of lncRNA/circRNA-miRNA-mRNA ceRNA network as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Frontiers in genetics*, 13, 838869.
- [10] Chen, Y., Sun, Y., Wang, L., Xu, K., & Wang, D. W. (2024). Genetic insights into associations of multisite chronic pain with common diseases and biomarkers using data from the UK Biobank. *British journal of anaesthesia*, 132(2), 372-382.
- [11] Zhao, N., Bennett, D. L., Baskozos, G., & Barry, A. M. (2024). Predicting 'pain genes': multi-modal data integration using probabilistic classifiers and interaction networks. *Bioinformatics Advances*, 4(1), vbae156.
- [12] Fillingim, M., Tanguay-Sabourin, C., Parisien, M., Zare, A., Guglietti, G. V., Norman, J., ... & Vachon-Preseu, E. (2024). A Biomarker-Centric Framework for the Prediction of Future Chronic Pain. *medRxiv*, 2024-04.
- [13] Berardi, G., Frey-Law, L., Sluka, K. A., Bayman, E. O., Coffey, C. S., Ecklund, D., ... & Wandner, L. D. (2022). Multi-site observational study to assess biomarkers for susceptibility or resilience to chronic pain: the Acute to Chronic Pain Signatures (A2CPS) study protocol. *Frontiers in medicine*, 9, 849214.
- [14] Islam, B., Stephenson, J., Young, B., Manca, M., Buckley, D. A., Radford, H., ... & McHugh, P. C. (2022). The identification of blood biomarkers of chronic neuropathic pain by comparative transcriptomics. *Neuromolecular medicine*, 24(3), 320-338.
- [15] Amirdelfan, K., Pope, J. E., Gunn, J., Hill, M. M., Cotten, B. M., Beresh, J. E., ... & Deer, T. R. (2020). Clinical validation of a multi-biomarker assay for the evaluation of chronic pain patients in a cross-sectional, observational study. *Pain and therapy*, 9, 511-529.
- [16] Zhao, J., Yang, L., Huang, L., & Li, Z. (2021). Screening of disease-related biomarkers related to neuropathic pain (NP) after spinal cord injury (SCI). *Human Genomics*, 15, 1-12.
- [17] Lin, Z., Wang, Y., Lin, S., Liu, D., Mo, G., Zhang, H., & Dou, Y. (2021). Identification of potential biomarkers for abdominal pain in IBS patients by bioinformatics approach. *BMC gastroenterology*, 21, 1-8.
- [18] Diaz, M. M., Caylor, J., Strigo, I., Lerman, I., Henry, B., Lopez, E., ... & Keltner, J. R. (2022). Toward composite pain biomarkers of neuropathic pain—focus on peripheral neuropathic pain. *Frontiers in Pain Research*, 3, 869215.
- [19] Chaudhary, M., & Puri, V. (2022). Integrated Bioinformatics Analysis to Identify the Potential Molecular Biomarkers for Neuropathic Pain Among Patient of Lumbar Disc Prolapse and COVID-19. In *Communication and Intelligent Systems: Proceedings of ICCIS 2021* (pp. 789-805). Singapore: Springer Nature Singapore.
- [۲۰] قلی پور، اکرم، شاکریان، فرشاد، زاهد مهر، علی، ایرانی، شیوا، مولی، سید جواد، و ملکوتیان، مهشید. (۱۴۰۰). اهمیت مسیر سیگنالینگ ErbB در شناسایی بیومارکرهای تاثیرگذار بر توسعه بیماری عروق کرونری: یک مطالعه in-silico. تازه های بیوتکنولوژی سلولی مولکولی، ۱۱(۴۳)، ۶۳-۷۲.
- بیومارکرهای ژنتیکی بود. در نهایت، ۱۱ مقاله که کاملاً با معیارهای مطالعه تطابق داشتند، برای بررسی نهایی انتخاب شدند.
- نتایج این مطالعه مروری نشان داد که بیومارکرهای متعددی در ارتباط با درد مزمن چند نقطه‌ای شناسایی شده‌اند. پروتئین‌های S100A6، DOCK9، فریتین و زنجیره سبک فریتین با افزایش خطر درد مزمن چند نقطه‌ای مرتبط بودند، در حالی که PTN9 و NEUG با کاهش این خطر ارتباط داشتند. مسیرهای سیگنالینگ JAK2/STAT3، ErbB و Rap1 نیز به عنوان اهداف امیدوارکننده برای بررسی بیشتر شناسایی شدند. همچنین، ژن‌های WLS، CHPT1، CASP5، FGFBP2، STAT1، FCRL6، MYC، XCL2 و GZMA در بیماران با درد نوروپاتیک مزمن افزایش بیان داشتند. در مطالعات دیگر، ژن‌های OXTR، GRIK3، ADORA2B، CTNNA1، MITF، MAX، E2F1 و LINC01119 و LINC02447 (به عنوان مولکول‌های مهم برای درد نوروپاتیک پس از آسیب نخاعی شناسایی شدند. یافته‌های مهم دیگر نشان دادند که رویکردهای چند بیومارکری در مقایسه با رویکردهای تک بیومارکری، قدرت تشخیصی بالاتری در ارزیابی درد مزمن دارند و ترکیب بیومارکرها با عوامل روانی-اجتماعی قدرت پیش‌بینی را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. در مجموع، این مطالعه مروری نشان داد که شناسایی بیومارکرهای ژنتیکی با استفاده از آنالیز چند ژنی و شبکه‌های تعاملی پروتئینی می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های درد مزمن چند نقطه‌ای و توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی هدفمند کمک کند. روش‌های متدولوژیک مختلفی از جمله رندومیزاسیون مندلی، یادگیری ماشین، آنالیز ترانسکریپتومیک و الگوریتم‌های شبکه‌های تعاملی در شناسایی این بیومارکرها موفق بوده‌اند. استفاده از یک رویکرد کل‌نگر در توسعه بیومارکرها که هم جنبه‌های بیولوژیکی و هم روانی-اجتماعی درد مزمن را در نظر می‌گیرد، برای افزایش کاربرد بالینی آنها ضروری است.
- ### مراجع
- [1] Johnston, K. J., Adams, M. J., Nicholl, B. I., Ward, J., Strawbridge, R. J., Ferguson, A., ... & Smith, D. J. (2019). Genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. *PLoS genetics*, 15(6), e1008164.
- [2] Zhu, J., Wang, N., Liu, H., Jiang, H., Cai, B., Chen, D., & Li, Y. (2023). Multisite chronic pain as a causal risk factor for coronary artery disease: findings from Mendelian randomization. *Pain*, 164(3), e135-e143.
- [3] Von Korff, M., DeBar, L. L., Deyo, R. A., Mayhew, M., Kerns, R. D., Goulet, J. L., & Brandt, C. (2020). Identifying multisite chronic pain with electronic health records data. *Pain Medicine*, 21(12), 3387-3392.
- [4] Von Korff, M., DeBar, L. L., Deyo, R. A., Mayhew, M., Kerns, R. D., Goulet, J. L., & Brandt, C. (2020). Identifying multisite chronic pain with electronic health records data. *Pain Medicine*, 21(12), 3387-3392.
- [5] Roydeva, M. I., & Reinders, A. A. (2021). Biomarkers of pathological dissociation: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 123, 120-202.
- [6] Sarhadi, V. K., & Armengol, G. (2022). Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*, 12(8), 1021.
- [7] Richards, A. L., Eckhardt, M., & Krogan, N. J. (2021). Mass spectrometry-based protein-protein interaction networks for the study of human diseases. *Molecular systems biology*, 17(1), e8792.