

# Przewidywanie przewlekłego bólu pooperacyjnego: aktualne wyniki badań oraz nowatorski program mający na celu opracowanie sygnatur biomarkerów predykcyjnych

Predicting chronic postsurgical pain: current evidence and a novel program to develop predictive biomarker signatures

Kathleen A. Sluka<sup>1</sup>, Tor D. Wager<sup>2</sup>, Stephani P. Sutherland<sup>3</sup>, Patricia A. Labosky<sup>4</sup>, Tessa Balach<sup>5</sup>, Emine O. Bayman<sup>6</sup>, Giovanni Berardi<sup>1</sup>, Chad M. Brummett<sup>7</sup>, John Burns<sup>8</sup>, Asokumar Buvanendran<sup>9</sup>, Brian Caffo<sup>3</sup>, Vince D. Calhoun<sup>10</sup>, Daniel Clauw<sup>7</sup>, Andrew Chang<sup>11</sup>, Christopher S. Coffey<sup>6</sup>, Dana L. Dailey<sup>1</sup>, Dixie Ecklund<sup>6</sup>, Oliver Fiehn<sup>12</sup>, Kathleen M. Fisch<sup>13,14</sup>, Laura A. Frey Law<sup>1</sup>, Richard E. Harris<sup>7</sup>, Steven E. Harte<sup>7</sup>, Timothy D. Howard<sup>15,16</sup>, Joshua Jacobs<sup>17</sup>, Jon M. Jacobs<sup>18</sup>, Kristen Jepsen<sup>19</sup>, Nicolas Johnston<sup>20</sup>, Carl D. Langefeld<sup>16,21</sup>, Louise C. Laurent<sup>13</sup>, Rebecca Lenzi<sup>4</sup>, Martin A. Lindquist<sup>3</sup>, Anna Lokshin<sup>22</sup>, Ari Kahn<sup>23</sup>, Robert J. McCarthy<sup>9</sup>, Michael Olivier<sup>16,24</sup>, Linda Porter<sup>25,26</sup>, Wei-Jun Qian<sup>18</sup>, Cheryse A. Sankar<sup>25</sup>, John Satterlee<sup>20</sup>, Adam C. Swensen<sup>18</sup>, Carol G.T. Vance<sup>1</sup>, Jennifer Waljee<sup>11</sup>, Laura D. Wandner<sup>25</sup>, David A. Williams<sup>7</sup>, Richard L. Wixson<sup>27</sup>, Xiaohong Joe Zhou<sup>28</sup>, konsorcjum A2CPS

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy and Rehabilitation Science, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA, United States

<sup>2</sup>Department of Psychological and Brain Sciences, Dartmouth College, Hanover, NH, United States

<sup>3</sup>Department of Biostatistics, Johns Hopkins Bloomberg Schools of Public Health, Baltimore, MD, United States

<sup>4</sup>Office of Strategic Coordination, Division of Program Coordination, Planning and Strategic Initiatives, Office of the Director, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States

<sup>5</sup>Department of Orthopaedic Surgery and Rehabilitation Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL, United States

<sup>6</sup>Clinical Trials and Data Management Center, Department of Biostatistics, University of Iowa, Iowa City, IA, United States

<sup>7</sup>Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, United States

<sup>8</sup>Division of Behavioral Sciences, Rush Medical College, Chicago, IL, United States

<sup>9</sup>Department of Anesthesiology, Rush Medical College, Chicago, IL, United States

<sup>10</sup>Tri-Institutional Center for Translational Research in Neuroimaging and Data Science (TReNDS), Georgia State, Georgia Tech, and Emory University, Atlanta, GA, United States

<sup>11</sup>Department of Surgery, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, United States

<sup>12</sup>University of California, Davis, Davis, CA, United States

<sup>13</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California San Diego, San Diego, CA, United States

<sup>14</sup>Center for Computational Biology and Bioinformatics, University of California San Diego, San Diego, CA, United States

<sup>15</sup>Department of Biochemistry, Center for Precision Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, United States

<sup>16</sup>Center for Precision Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, United States

<sup>17</sup>Department of Orthopedic Surgery, Rush Medical College, Chicago, IL, United States

<sup>18</sup>Environmental and Molecular Sciences Laboratory, Biological Sciences Division, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, WA, United States

<sup>19</sup>Institute for Genomic Medicine Genomics Center, United States

<sup>20</sup>National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, United States

<sup>21</sup>Department of Biostatistics and Data Science, Center for Precision Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, United States

<sup>22</sup>Hillman Cancer Center, United States

<sup>23</sup>Texas Advanced Computing Center, University of Texas, Austin, TX, United States

<sup>24</sup>Department of Internal Medicine, Center for Precision Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC, United States

<sup>25</sup>National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, MD, United States

<sup>26</sup>Office of Pain Policy and Planning National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States

<sup>27</sup>North Shore Orthopaedic and Spine Institute, Chicago, IL, United States

<sup>28</sup>Center for MR Research and Departments of Radiology, Neurosurgery, and Bioengineering, University of Illinois College of Medicine at Chicago, Chicago, IL, United States

PAIN 164 (2023): 1912–1926

## STRESZCZENIE

Przewlekły ból dotyka ponad 50 milionów Amerykanów. Metody leczenia są, w dużej mierze, stale niewystarczające, ponieważ mechanizmy patofizjologiczne, leżące u podłoża występowania bólu przewlekłego, są nadal słabo poznane. Biomarkery bólu mogłyby potencjalnie identyfikować i mierzyć modyfikowane przez ból szlaki biologiczne oraz ekspresję fenotypów, poszerzyć wiedzę na temat celów leczenia biologicznego oraz pomóc identyfikować pacjentów obarczonych ryzykiem, którzy mogliby odnieść korzyści z zastosowania wczesnej interwencji. Biomarkery stosuje się w celu diagnostyki, monitorowania, oraz leczenia wielu chorób, ale do tej pory nie istnieją żadne kliniczne biomarkery bólu przewlekłego. Aby zająć się tym problemem, Wspólny Fundusz Narodowego Instytutu Zdrowia (*National Institutes of Health Common Fund*) rozpoczął program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły (*Acute to Chronic Pain Signatures, A2CPS*), mający na celu ocenę potencjalnych biomarkerów, opracowanie na ich podstawie biosygnatur oraz odkrycie nowych biomarkerów chronifikacji bólu pooperacyjnego. Poniższy artykuł omawia zidentyfikowane przez A2CPS potencjalne biomarkery: genomiczne, proteomiczne, metabolomiczne, lipidomiczne, psychofizyczne, psychologiczne, behawioralne oraz biomarkery neuroobrazowania. Program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły zapewni najbardziej kompleksowe badania biomarkerów przekształcania bólu ostrego w przewlekły ból pooperacyjny, jakie dotychczas podjęto. Dane oraz zasoby analityczne, wygenerowane przez A2CPS, zostaną udostępnione społeczności naukowej w nadziei, że inni badacze wyciągną z nich cenne wnioski, wykraczające poza wstępne wyniki badań A2CPS. Poniższy artykuł opisze zidentyfikowane biomarkery oraz uzasadni, dlaczego zostały wybrane, poda aktualny stan wiedzy na temat biomarkerów przekształcania bólu ostrego w ból przewlekły, przybliży luki w piśmiennictwie oraz opisze, w jaki sposób A2CPS podejrze do tych luk.

**SŁOWA KLUCZOWE:** biomarker, biosygnatury, ból pooperacyjny, ból przewlekły, ból, neuroobrazowanie, omika, psychospołeczny czynnik

## ABSTRACT

Chronic pain affects more than 50 million Americans. Treatments remain inadequate, in large part, because the pathophysiological mechanisms underlying the development of chronic pain remain poorly understood. Pain

biomarkers could potentially identify and measure biological pathways and phenotypical expressions that are altered by pain, provide insight into biological treatment targets, and help identify at-risk patients who might benefit from early intervention. Biomarkers are used to diagnose, track, and treat other diseases, but no validated clinical biomarkers exist yet for chronic pain. To address this problem, the National Institutes of Health Common Fund launched the Acute to Chronic Pain Signatures (A2CPS) program to evaluate candidate biomarkers, develop them into biosignatures, and discover novel biomarkers for chronification of pain after surgery. This article discusses candidate biomarkers identified by A2CPS for evaluation, including genomic, proteomic, metabolomic, lipidomic, neuroimaging, psychophysical, psychological, and behavioral measures. Acute to Chronic Pain Signatures will provide the most comprehensive investigation of biomarkers for the transition to chronic postsurgical pain undertaken to date. Data and analytic resources generated by A2CPS will be shared with the scientific community in hopes that other investigators will extract valuable insights beyond A2CPS's initial findings. This article will review the identified biomarkers and rationale for including them, the current state of the science on biomarkers of the transition from acute to chronic pain, gaps in the literature, and how A2CPS will address these gaps.

**KEYWORDS:** biomarker, biosignatures, brain imaging, chronic pain, omics, pain, postsurgical pain, psychosocial factor

## WSTĘP

Ogólnoświatowa epidemia przewlekłego bólu osiągnęła krytyczne rozmiary. W Stanach Zjednoczonych ponad 50 milionów Amerykanów cierpi z powodu przewlekłego bólu [37], a szacunkowa liczba 10–20 milionów Amerykanów doświadcza przewlekłego bólu, który istotnie wpływa na ich życie lub powoduje poważne ograniczenie aktywności [20]. Przewlekły ból stanowi obecnie główną przyczynę niepełnosprawności w Stanach Zjednoczonych, powodując obciążenie ekonomiczne przekraczające 560 miliardów dolarów w postaci rocznego kosztu opieki zdrowotnej oraz obniżonej produktywności [37]. Ból przewlekły wiąże się ponadto z kaskadą innych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na zdrowie i jakość życia, rodziny oraz społeczeństwo. Obecne leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne ma ograniczoną skuteczność łagodzenia bólu przewlekłego, a niemal trzy czwarte osób cierpiących z powodu bólu przewlekłego zgłasza niewystarczającą kontrolę bólu [28, 33, 110]. Rosnąca zachorowalność na ból przewlekły wiąże się także ze zwiększeniem ekspozycji na opioidy przepisywane na receptę oraz zwiększeniem ryzyka zaburzeń związanych ze stosowaniem opioidów, a u niektórych osób – przedawkowania [105].

W 2010 r. Ustawa o Dostępnej Cenowo Opiece Zdrowotnej (*Affordable Care Act*) zobowiązała Departament Zdrowia i Usług Społecznych Stanów Zjednoczonych (*US Department of Health and Human Services*) oraz Instytut Medycyny (*Institute of Medicine*, IOM) do przebadania bólu jako problemu zdrowia publicznego. Ich raport z 2011 r., zatytułowany „Uśmierzenie bólu w Ameryce: plan przemian w zakresie profilaktyki, opieki, edukacji oraz badań naukowych” zidentyfikował kryzys zdrowotny, na który decydenci, pracownicy opieki zdrowotnej oraz członkowie społeczeństwa nie zwracali wcześniej wystarczającej uwagi. W ostatnich 11 latach nie doszło jednakże do wystarczających postępów w zakresie profilaktyki i leczenia bólu. W następstwie raportu IOM doszło do zebrania ekspertów w celu opracowania Narodowej Strategii Postępowania z Bólem (*National Pain Strategy*) [19] oraz Federalnej Strategii Badania Bólu (*Federal Pain Research Strategy*, FPRS) [20]. Główny

wniosek FPRS głosił, że przekształcenie bólu ostrego w ból przewlekły wymaga pilnych i intensywnych badań. W 2018 r. Narodowy Instytut Zdrowia (*National Institutes of Health*, NIH) ogłosił inicjatywę Pomagając Zakończyć Uzależnienie Na Dłużej (*Helping to End Addiction Long-Term*, HEAL) [18], nakierowaną na zwalczanie kryzysu opioidowego poprzez prowadzenie badań na temat bólu i uzależnienia. Aby uzyskać informacje potrzebne dla przeprowadzenia inicjatywy HEAL, NIH prowadziła warsztaty zatytułowane „Odkrywanie oraz walidacja biomarkerów w celu wypracowania nieuzależniających metod leczenia bólu” (*Discovery and Validation of Biomarkers to Develop Non-Addictive Therapeutics for Pain*), oparte na spostrzeżeniu, że identyfikacja biomarkerów oraz biosygnatur bólu przewlekłego będzie stanowić kluczowy krok w kierunku zrozumienia mechanizmów leżących u podłoża przekształcania się bólu w ból przewlekły, a w związku z tym także w kierunku poprawy w zakresie prewencji oraz leczenia. Aby zająć się tym istotnym problemem, będący częścią Biura Dyrektora, Wspólny Fundusz NIH, wspierający innowacyjne badania naukowe wysokiego ryzyka o potencjalnie nadzwyczajnym wpływie naukowym, rozpoczął program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły (*Acute to Chronic Pain Signatures*, A2CPS).

Dogłębne zrozumienie procesu przekształcania się bólu w ból przewlekły będzie wymagało biomarkerów oraz sygnatur zebranych od pacjentów cierpiących z powodu różnych postaci bólu przewlekłego. Jednym z najbardziej obiecujących obszarów jest jednakże przewlekły ból pooperacyjny (*chronic postsurgical pain*, CPSP). Badanie pacjentów przed kontrolowanym urazem, jakim jest operacja, stanowi naturalny sposób na zbadanie czynników predykcyjnych wystąpienia bólu przewlekłego oraz zbadanie biologicznych i psychologicznych czynników korelujących z bólem oraz odpornością na ból. Na tym właśnie skupia się program A2CPS. Mimo że wiele osób wraca do zdrowia w przeciągu tygodni od operacji, u 10–70% dochodzi do wystąpienia bólu przewlekłego; szacunki różnią się znacznie w zależności od rodzaju operacji [9, 77]. Tak jak ma to miejsce w przypadku innych rodzajów bólu przewlekłego, mechanizmy leżące u podłoża przekształcenia

bólu ostrego w przewlekły ból pooperacyjny nadal nie są dostatecznie zbadane, a czynniki ryzyka jego wystąpienia nie są wystarczająco scharakteryzowane. Niezdolność do zidentyfikowania mechanizmów biopsychospołecznych, leżących u podstaw wystąpienia bólu przewlekłego, stanowi główną barierę utrudniającą opracowanie nowych, skutecznych terapii. W celu walidacji oraz odkrywania biomarkerów i biosygnatur przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły stosuje podejście naukowe, zespołowe oraz oparte na konsorcjum, wykorzystuje nowoczesne technologie oraz prowadzi badania w wielu obszarach. Do celów konsorcjum należy walidacja aktualnych biomarkerów (zidentyfikowanych poprzednio w małoskalowych badaniach przeprowadzonych u ludzi), opracowanie biosygnatur oraz odkrycie nowych biomarkerów oraz biosygnatur wykrywających ryzyko lub odporność na wystąpienie bólu przewlekłego. Poniższy artykuł dokona przeglądu piśmiennictwa dotyczącego biomarkerów przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły oraz nakreśli, w jaki sposób badanie A2CPS pozwoli nam na identyfikację biomarkerów oraz biosygnatur przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły.

## ZAPOTRZEBOWANIE NA BIOMARKERY ORAZ BIOSYGNATURY

Mimo że ból jest objawem wielu chorób, ból przewlekły stanowi osobną jednostkę chorobową, w której dochodzi do odrębnych procesów patofizjologicznych [37]. Niedawne wyniki badań wskazują na występowanie strukturalnych oraz funkcjonalnych zmian w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego, obwodowego układu nerwowego oraz układu odpornościowego [4, 89, 112]. Nie zidentyfikowano jednak obiektywnych odczytów procesów patofizjologicznych, zwanych biomarkerami, o wystarczającej dokładności i wiarygodności, aby można było wykorzystać je w praktyce klinicznej. Wykorzystanie biomarkerów zrewolucjonizowało medycynę i stało się standardem postępowania w diagnostyce, leczeniu oraz monitorowaniu wielu chorób. Na przykład w celu diagnozowania chorób serca wykorzystuje się rutynowo badanie echokardiograficzne serca oraz sercowe markery biochemiczne, a w celu rozpoznawania udaru mózgu rutynowo stosuje się obrazowanie. Biomarkery mogą także zidentyfikować podtypy choroby w celu określenia kategorii diagnostycznej oraz dobrania leczenia na podstawie patofizjologii. Onkologia jest liderem medycyny precyzyjnej – przykładowo biomarkery raka, tj. antygeny związane z guzem, wpłynęły zarówno na poprawę w zakresie wykrywania oraz diagnozowania nowotworów, jak i na rozwój i wdrożenie nowoczesnych terapii opartych na przeciwciałach [85]. Dla kontrastu, rozpoznawanie i leczenie bólu opiera się głównie na objawach zgłaszanych przez pacjentów, ponieważ nie ma aktualnie testów biologicznych badających mechanizmy patofizjologiczne, które wspierałyby spersonalizowane metody leczenia. Co istotne, celem stosowania biomarkerów bólu nie jest zastąpienie zgłaszania przez pacjentów objawów bólowych, a raczej identyfikacja

procesów biologicznych powiązanych z bólem. Procesy te mogą wskazać przyczyny leżące u podłoża bólu, wpłynąć na poprawę diagnostyki i leczenia, a także pobudzić rozwój oraz wdrażanie nowych leków [22].

Przygotowane przez Agencję Leków i Żywności opracowanie pod tytułem „Biomarkery, Punkty Końcowe i Inne Narzędzia” (*Biomarkers, Endpoints and other Tools, BEST*) [34] definiuje wiele rodzajów biomarkerów (tab. I), w tym:

1. biomarkery podatności/ryzyka, wskazujące na predyspozycję wystąpienia choroby w przyszłości;
2. biomarkery prognostyczne, wskazujące na ryzyko nawrotu lub progresji choroby;
3. biomarkery predykcyjne, które wskazują, czy dana osoba prawdopodobnie odpowie na konkretne leczenie oraz
4. biomarkery monitorowania choroby, wskazujące na stan choroby.

Pojedynczy wskaźnik może pełnić wiele ról. Przykładowo, biomarker mógł być opracowany jako biomarker prognostyczny, ale może wykryć ważną mechanistyczną przyczynę bólu, a potem zostać zwalidowany dla roli biomarkera predykcyjnego lub biomarkera monitorowania choroby. Program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły koncentruje się na biomarkerach podatności/ryzyka oraz biomarkerach prognostycznych, które mogą pomóc zidentyfikować osoby najbardziej potrzebujące profilaktyki lub dodatkowego leczenia. Program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły przyjmuje szerokie spojrzenie na termin „biomarker” i włącza do tego pojęcia również wskaźniki psychologiczne (np. depresję, zmęczenie, lęk), które służą jako pośrednie wskaźniki złożonych procesów biologicznych. Wskaźniki te mogą mieć istotną wartość prognostyczną, ich zbadanie nie jest również kosztowne. Ze względu na fakt, że ból powodowany jest często przez wiele jednocześnie przebiegających procesów, biosygnatury złożone z wielu biomarkerów są szczególnie obiecujące (ryc. 1). Mimo że odkryto liczne potencjalne biomarkery, jak zostało to przedstawione poniżej, każda osoba chorująca na daną chorobę może mieć unikalną biosygnaturę. Biomarkery i biosygnatury związane z bólem mogłyby zatem stanowić podstawę dla hipotez mechanistycznych dotyczących patofizjologii bólu, potencjalnych celów terapeutycznych, oraz sposobów monitorowania progresji i leczenia choroby.

Zgodnie z założeniami program A2CPS obejmie biomarkery, których poziomy bazowe (przed operacją) mogły różnić się pomiędzy osobami, u których wystąpił przewlekły ból pooperacyjny oraz tymi, u których nie wystąpił, oraz biomarkery, które mogą sugerować, że dana osoba cierpiąca na ból przewlekły będzie miała się lepiej lub gorzej. Program Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły weźmie pod uwagę szerokie spektrum wskaźników różnego rodzaju, liczne platformy

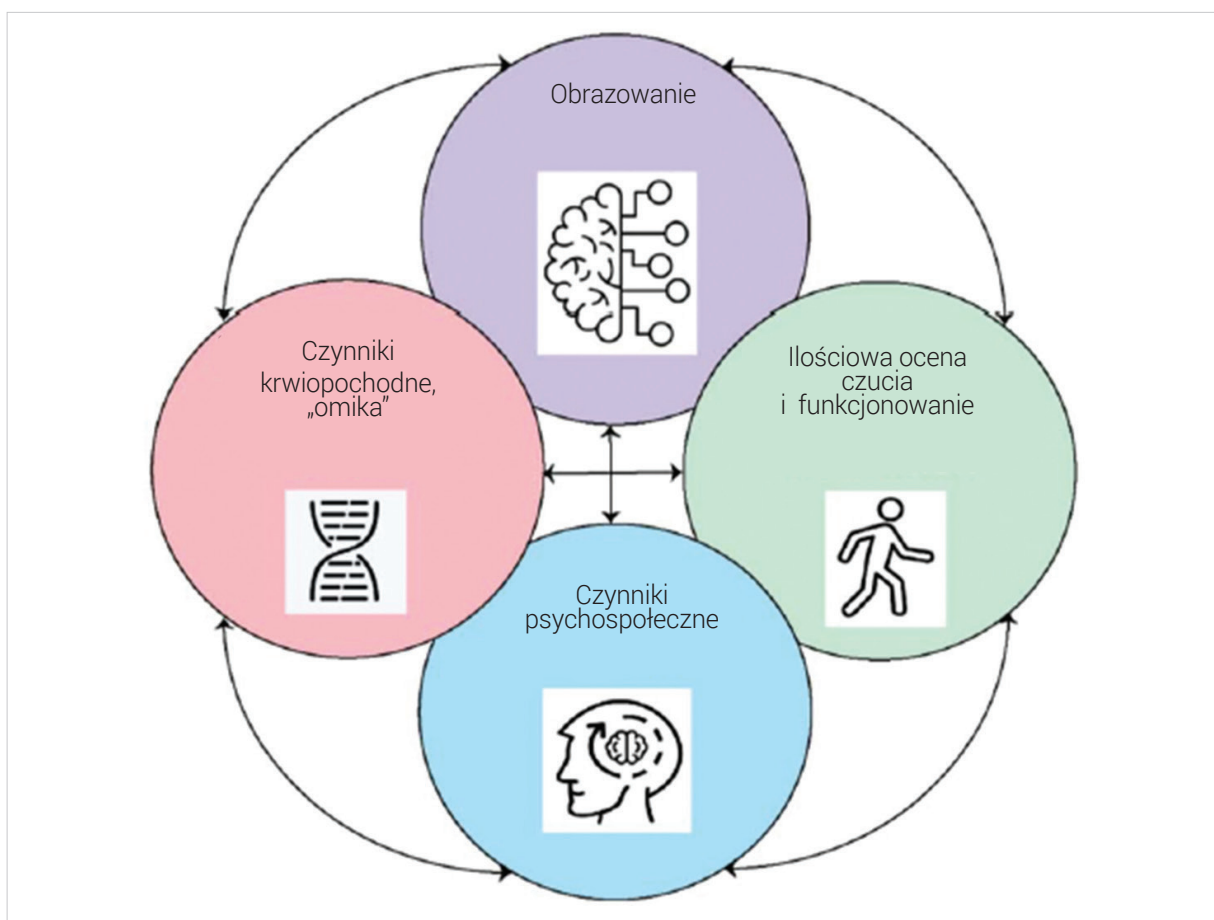
**Tab. I.** Rodzaje biomarkerów według grupy zadaniowej Agencji Leków i Żywności (*Food and Drug Administration*).

Biomarker (rodzaj)	Definicja	Przykład
Podatności/ryzyka	Możliwość wystąpienia dolegliwości lub choroby	APOE w chorobie Alzheimera
Diagnostyczny	Wykrywanie lub weryfikacja objawów/choroby	Czynnik reumatoidalny w chorobach autoimmunologicznych
Monitorowania choroby	Powtarzalne pomiary w celu oceny przebiegu choroby	Antygen swoisty gruczołu krokowego ( <i>prostate-specific antigen</i> , PSA), rak prostaty
Prognozy	Prawdopodobieństwo wystąpienia korzystnej lub niekorzystnej odpowiedzi na leczenie	BRCA1/2 dla odpowiedzi na inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy, PARP
Odpowiedzi	Wykazanie, że doszło do odpowiedzi biologicznej po leczeniu	Białko C-reaktywne ( <i>C-reactive protein</i> , CRP) w skutecznym leczeniu choroby przebiegającej z zapaleniem
Bezpieczeństwa	Obecność toksyczności jako zdarzenia niepożądanego	Kreatynina w uszkodzeniu mięśni

omiczne, neuroobrazowanie, wskaźniki psychospołeczne oraz wyniki zgłaszane przez pacjentów (*patient-reported outcomes*, PROs). Program Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły skupia się nie na opracowaniu narzędzi klinicznych, ale identyfikowaniu biosygnatur, które mogą dostarczyć wiedzy na temat ryzyka wystąpienia bólu przewlekłego (ryc. 1).

### BIOMARKERY BÓLU ZWIĄZANE Z PRZEKSZTAŁCENIEM BÓLU OSTREGO W BÓL PRZEWLEKŁY

Powszechnie uważa się, że czynniki biopsychospołeczne przyczyniają się do wystąpienia oraz ustąpienia bólu przewlekłego.



**Ryc. 1\*.** Schemat ukazujący połączenie różnych rodzajów biomarkerów w celu utworzenia biosygnatury. Pojedyncze biomarkery mogą być oceniane na różnych polach, w tym w obrazowaniu mózgu, w ilościowych badaniach czucia oraz funkcjonowania, w badaniach czynników krwiopochodnych oraz czynników psychospołecznych. Połączenie biomarkerów z tej samej bądź różnych kategorii tworzy biosygnaturę.



Dlatego też biomarkery (lub biosygnatury) bólu muszą obejmować zarówno odczyty biologiczne, jak i wskaźniki związane z czynnikami psychospołecznymi i behawioralnymi. U poszczególnych osób już przed wystąpieniem bólu mogą występować czynniki zwiększające lub zmniejszające ryzyko przekształcenia bólu pourazowego, w ból przewlekły, w ból przewlekły. Sam uraz rozpoczyna kaskadę zdarzeń, które mogą wpływać na wcześniej występujące czynniki i promować dalsze przekształcanie bólu ostrego w ból przewlekły. W obszernym piśmiennictwie wykazano, że wskaźniki, takie jak zmiany w neuroobrazowaniu [4], ilościowa ocena czucia [73] oraz liczne PROs31, obejmujące nasilenie bólu, lęk, depresję oraz rezyliencję, stanowią czynniki predykcyjne przekształcenia bólu ostrego w ból przewlekły oraz wskazują na zwiększone lub zmniejszone ryzyko wystąpienia bólu. Mimo że prace te wykryły kluczowe konstrukty, związane przede wszystkim z nasileniem bólu, czynnikami psychospołecznymi oraz sygnaturami mózgu, większość badań wykorzystywała próby o relatywnie małej liczebności oraz brała pod uwagę ograniczoną liczbę potencjalnych czynników predykcyjnych.

Sugerowano, że dla przekształcenia się bólu ostrego w ból przewlekły decydująca jest łączna obecność niepełnosprawności oraz czynników psychologicznych, bólu, i urazu [117], co skłania do twierdzenia, że to połączenie różnych czynników będzie kluczowe, aby w pełni zrozumieć przekształcanie się bólu ostrego w ból przewlekły. Niewiele badań analizowało natomiast próbki biologiczne pochodzące od ludzi, a większość z nich koncentrowała się na cytokinach oraz genetycznych czynnikach predykcyjnych. Badania przedkliniczne zidentyfikowały inne potencjalne biologiczne cele mechaniczne w obrębie układu immunologicznego, endokrynnego oraz nerwowego, które przyczyniają się do przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły, ale muszą one zostać jeszcze przebadane u ludzi.

Wskaźniki, które prognozują wystąpienie bólu przewlekłego mogą różnić się od czynników predykcyjnych niepełnosprawności oraz funkcjonowania związanego z bólem przewlekłym. Przykładowo, do czynników predykcyjnych bólu przewlekłego po operacji kręgosłupa należą: wiek, wykształcenie, ból, choroby współistniejące, katastrofizowanie bólu, lęk oraz depresja, a w przypadku czynników predykcyjnych niepełnosprawności są to: zatrudnienie oraz neurotyczność (ale nie czynniki socjoekonomiczne), choroby współistniejące, ból czy czynniki psychologiczne [36]. Podobnie narażenie na traumatyczne zdarzenia życiowe oraz depresja stanowią czynniki predykcyjne wystąpienia bólu przewlekłego po epizodzie ostrego bólu kręgosłupa, podczas gdy depresja oraz negatywne przekonania dotyczące bólu stanowią czynniki predykcyjne wystąpienia niepełnosprawności [117].

Czynniki predykcyjne wystąpienia bólu można sklasyfikować jako modyfikowalne oraz niemodyfikowalne. Rzecz jasna czynniki niemodyfikowalne, takie jak wiek oraz płeć, istotnie przyczyniają się do przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły. Jednakże obecna praca przeglądowa skupi się

głównie na modyfikowalnych czynnikach predykcyjnych wystąpienia bólu przewlekłego ze spektrum biopsychospołecznego. Mimo że niniejsza praca przeglądowa koncentruje się na czynnikach predykcyjnych wystąpienia bólu, należy pamiętać, że niepełnosprawność oraz funkcjonowanie fizyczne stanowią kluczowe czynniki dla rekonwalescencji po operacji lub urazie, a zatem może być konieczne uwzględnienie ich jako części wyniku leczenia każdego pacjenta.

## Ból

Ból stanowi jeden z najsilniejszych czynnik predykcyjnych przekształcenia bólu ostrego w ból przewlekły. Powyższe stwierdzenie dotyczy różnorodnych mierników bólu. W wielu populacjach samo występowanie bólu przed operacją lub w ostrym okresie pooperacyjnym stanowi czynnik predykcyjny wystąpienia bólu przewlekłego po operacji o dużych wielkościach efektu, co dotyczy bólu w spoczynku lub bólu związanego z ruchem [6, 16], bólu przebiegu lub występującego w wielu lokalizacjach oraz przebiegu bólu ostrego [2, 14, 17, 23, 31, 45, 51, 63, 87, 102, 108, 114]. Co ciekawe, spośród pacjentów przechodzących artroplastykę stawu kolanowego (*knee arthroplasty*, KA), osoby odczuwające silny ból związany z ruchem przed operacją miały 10-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia umiarkowanego do silnego bólu po 6 miesiącach od operacji [63]. Kilka systematycznych prac przeglądowych wskazuje ból przedoperacyjny, pooperacyjny oraz rozległy jako czynniki predykcyjne wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego po różnego rodzaju operacjach [51, 67, 107].

## Funkcjonowanie fizyczne i niepełnosprawność

Funkcjonowanie fizyczne i niepełnosprawność mogą przyczyniać się do złych wyników leczenia oraz stanowić czynniki predykcyjne wystąpienia bólu przewlekłego oraz niepełnosprawności po operacji lub ostrym urazie [17, 26, 35, 51, 100, 117]. W dużej populacji pacjentów z ostrym bólem odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa, badanej pod kątem przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły, ciężka niepełnosprawność stanowiła czynnik predykcyjny wystąpienia bólu przewlekłego po 6 miesiącach od operacji (iloraz szans 1,82) [92].

## Wyniki zgłaszane przez pacjentów

Czynniki psychologiczne są coraz częściej uznawane za ważne czynniki predykcyjne przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły, a szczególnie silne dane dotyczą lęku, depresji, katastrofizowania bólu oraz strachu przed ruchem [2, 11, 12, 23, 27, 28, 40, 51, 52, 63, 76, 86, 95, 99, 111, 114]. Słabe wsparcie społeczne oraz nieopiekuńcze zachowania innych związane są z większym ryzykiem przekształcenia się bólu ostrego w ból przewlekły [43, 79]. W systematycznych pracach przeglądowych przedstawiono także silne dowody przemawiające za katastrofizowaniem bólu, depresją, lękiem, cierpieniem psychicznym oraz zdrowiem psychicznym, a w mniejszym stopniu lękiem przed ruchem oraz poczuciem

własnej skuteczności, jako czynnikami ryzyka [31, 51]. Dlatego też niezwykle ważne jest uwzględnienie różnych czynników psychospołecznych w procesie przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły.

Do innych wyników zgłaszanych przez pacjentów, które odgrywają rolę w przekształcaniu się bólu ostrego w ból przewlekły, należą: zaburzenia snu, zmęczenie, choroby współistniejące, wrażliwość na liczne bodźce oraz trauma w wywiadzie. U osób z bólem ostrym i przewlekłym często występują zaburzenia snu, a nasilenie zaburzeń snu stanowi czynnik predykcyjny przekształcenia się bólu ostrego w ból przewlekły [54, 115]. Ostatnio wykryto, że zwiększona wrażliwość na liczne niebolesne bodźce stanowi czynnik ryzyka wystąpienia przewlekłych nakładających się zespołów bólowych (*chronic overlapping pain conditions*, COPCs) [80, 83, 106] i odwrotnie – niska wrażliwość na liczne bodźce stanowi wskaźnik zmniejszonego ryzyka wystąpienia COPCs [106]. Ryzyko wystąpienia bólu przewlekłego zwiększa również przeżycie traumy we wczesnym dzieciństwie oraz w dorosłości, włączając w to przemoc fizyczną i seksualną, zaniedbanie oraz separację rodziców [1, 13, 82, 91, 93, 117].

Okazuje się, że rezyliencja (*resilience*) – zdolność do powrotu do zdrowia po wystąpieniu niekorzystnego zdarzenia – stanowi ważny i złożony czynnik, chroniący przed wystąpieniem bólu i niepełnosprawności. Badania pokazują, że osoby o większej rezyliencji wykazują w istocie mniejszą niepełnosprawność oraz wyższą jakość życia związaną ze zdrowiem [55].

## Czynniki biologiczne jako czynniki predykcyjne

W przeciwieństwie do czynników psychospołecznych, niewiele prac badało biologiczne markery przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły. Rozwój różnorodnych platform omicznych umożliwia badanie różnorodnych czynników biologicznych. Platformy te pozwalają na analizę czynników biologicznych, począwszy od zmian w kodzie genetycznym, na zmianach w poziomach RNA, białek, lipidów, i metabolitów skończywszy. Mimo tych postępów niewiele prac wykorzystywało te platformy w celu zbadania czynników biologicznych, które przyczyniają się do przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły. Ponadto prace, które badały te czynniki, obejmowały jedynie kilka genów lub białek u relatywnie niewielkiej liczby osób.

### Genetyka

Przez ostatnie dwie dekady badacze podejmowali wspólne wysiłki, aby zrozumieć genetyczne składniki fenotypów bólu. Zaburzenia związane z bólem przewlekłym są wysoce dziedziczne, w zależności od konkretnego fenotypu w 25–50%, a na istotną część ryzyka wystąpienia zaburzenia dolegliwości bólowych wpływa genetyka [55]. Badania genów-kandydatów zidentyfikowały cząsteczki sygnałowe oraz receptory, o których wiadomo, że wchodzi w interakcje ze szlakami nocycyptywnymi, w tym katecholo-O-metylotransferazę (*catechol-O-methyltransferase*, COMT) [14, 51, 59, 67, 90], receptor opioidowy Mi 1 (*m-opioid receptor 1*, OPRM1) [40, 45], kanał

potasowy KCNS115, cyklohydrolazę guanozynotrójfosforanu (*guanosine triphosphate cyclohydrolase*, GCH1), kanał wapniowy bramkowany napięciem CACNG, receptor cholinergiczny CHRNA6, receptor purynergiczny P2X7R, geny związane z cytokinami, antygeny ludzkich leukocytów, receptor dopaminowy DRD2 oraz czynniki regulujący transkrypcję ataksynę 1 (*ataxin 1*, ATXN1) [15]. Wiąże się one z różnymi fenotypami bólu, przykładowo COMT oraz OPRM1 wiązano z bólem pooperacyjnym [40, 67]. Z fenotypami bólu wiązano także liczne inne potencjalne geny, włącznie z genami kodującymi białko z nadrodziny ABC podrodziny B1 (*ATP-binding cassette subfamily B member 1*, ABCB1) [6, 81] oraz neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) [21, 86, 91, 93]. Nadal jednak pozostaje do ustalenia fakt, czy mogą one prognozować przekształcenie się bólu ostrego w ból przewlekły.

Niemniej wyżej wymienione geny związane z bólem wykryto w badaniach genów-kandydatów wykorzystujących próby o ograniczonej liczebności. W ostatnich latach badacze sprawdzili te i wiele innych wariantów genów w badaniach asocjacyjnych całego genomu (*genome-wide association studies*, GWAS), przeprowadzając analizy miliona lub większej liczby polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*single-nucleotide polymorphisms*, SNP) u setek tysięcy uczestników. Badania asocjacyjne całego genomu zidentyfikowały SNPs powiązane m.in. z przewlekłym bólem odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa [96], przewlekłym rozległym bólem [70], zaburzeniami stawu skroniowo-żuchwowego (*temporomandibular disorder*, TMD) [59], przewlekłym bólem wielomiejscowym [42] oraz bólem stawu kolanowego [59]. Mimo że badania te odkryły setki nowych wariantów genetycznych powiązanych z bólem, to żaden z nich nie występował w genach-kandydatach, takich jak *COMT*, *OPRM1*, *DRD2*, i innych powszechnie badanych wariantach. Pomimo że geny związane z pewnymi stanami, takimi jak rozległy ból, wydają się swoiście wzbogacone w mózgu oraz powiązane z neurozapaleniem [44], wielkości efektu dla pojedynczych genów są małe. Wpływ genetyczny na powszechnie występujące stany związane z bólem przewlekłym, przebadane za pomocą GWAS, wydaje się wielogenowy – u podłoża genetycznego ryzyka wystąpienia bólu leży wiele genów o niewielkim wpływie oraz prawdopodobnie złożonych interakcjach między sobą. Te wyniki, mówiące o wysokiej poligeniczności oraz małych wielkościach efektu w przypadku pojedynczych genów, przypominają wyniki badań GWAS dla właściwie wszystkich innych złożonych cech. W jednym z ostatnich raportów, wykorzystujących dane z Biobanku Wielkiej Brytanii, opracowano skalę powszechnego ryzyka, pozwalającą przewidzieć wystąpienie bólu przewlekłego u osób nieodczuwających bólu, która obejmuje wielogenową skalę ryzyka, a także zapalny marker krwi (białko C-reaktywne, *C-reactive protein* [CRP]), sygnał bólu opartą na mózgu oraz zmienne psychospołeczne [97]. Projekt A2CPS testuje zestaw genów-kandydatów głównie z uwagi na wartość historyczną, w celu zapewnienia dodatkowych danych na podstawie hipotez utworzonych poprzednio w innych chorobach przebiegających z bólem. Ponadto zbadane zostanie około 660 000 wariantów ludzkich genów, włącznie

z szerokim zestawem wariantów ludzkich genów, a także wariantami związanymi z bólem oraz innymi fenotypami istotnymi pod względem bólu. Informacja genetyczna może stanowić składową biosygnatury bólu o wartości prognostycznej oraz dać podłoże do analiz RNA, białek oraz innych cząsteczek.

### **Pozakomórkowe RNA**

Wszystkie znane rodzaje komórek wytwarzają i wydzielają pozakomórkowe RNA (*extracellular RNAs*, exRNAs). ExRNAs są bogate w mikroRNA (*micro RNAs*, miRNAs), wiadomo także, że wiążą się z pęcherzykami pozakomórkowymi (*extracellular vesicles*, EVs), kompleksami rybonukleoprotein (*ribonucleoprotein complexes*, RNPs), cząsteczkami lipoprotein (*lipoprotein particles*, LPPs) oraz innymi kompleksami makrocząsteczkowymi [64]. Mimo że ich działanie nie jest w pełni zrozumiane, dowiedziono, że biorą one udział w różnych procesach biologicznych, pośrednicząc w komunikacji pomiędzy komórkami zarówno na krótkim, jak i długim dystansie [64, 69]. Niedawne publikacje wiążą exRNA z kilkoma zaburzeniami przebiegającymi z bólem przewlekłym, w tym z zespołem wieloobjawowego bólu miejscowego, bólem kręgosłupa, endometrią oraz zespołem jelita drażliwego [24, 60, 66, 75, 109, 118]. Zidentyfikowano wiele różnych miRNA powiązanych z bólem. Przykładowo poziomy miR-199a oraz miR-122 były podwyższone w surowicy osób z endometrią oraz różnicowały osoby z bólem silnym od osób z bólem łagodnym [109]. Z drugiej strony, miR-223 wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia bólu w następstwie przepukliny krążka międzykręgowego w odcinku lędźwiowym [60]. Wcześniejsze badania o małych liczebnościach próby, wynoszących od 1 do 41 uczestników, nie były kompleksowe pod kątem profilowania miRNA czy fenotypowania bólu. W celu pomiarów miRNA A2CPS wykorzysta technikę sekwencjonowania małych RNA (*small RNA sequencing*, small RNAseq) w analizie niecelowanej/eksploracyjnej, a w celu walidacji dotychczasowego piśmiennictwa i odkrycia nowych exRNA oraz ich roli w przekształcaniu się bólu ostrego w ból przewlekły technikę ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (*reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*, RT-qPCR).

### **Białka**

Białka, włącznie z neurotransmiterami, receptorami oraz cytokinami, odgrywają kluczową rolę w generowaniu oraz utrzymywaniu się bólu [3, 30, 34, 101]. W różnych stanach przebiegających z bólem zidentyfikowano liczne białka, jednak nasze zrozumienie dotyczące tych, które przyczyniają się do przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły, jest ograniczone. Najlepiej zbadane są markery stanu zapalnego, czego skutkiem jest stwierdzenie dużych wielkości efektu w przypadku CRP, czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ), interleukiny 6 (IL-6), oraz interleukiny 12 (IL-12) [81, 88, 90, 94]. Po dwóch miesiącach od operacji całkowitej wymiany stawu kolanowego stwierdzono obniżenie poziomu substancji P oraz większe wzrosty poziomu cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 oraz IL-12, u osób, u których doszło do zmniejszenia się nasilenia bólu w porównaniu z osobami, u których nasilenie bólu się

nie zmieniło [88]. W innych mniejszych badaniach wykazano zmiany dotyczące różnych czynników immunologicznych, w tym cytokin zapalnych, takich jak IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ , leptyna, oraz TNF- $\alpha$  [27, 46]. Poza rolę czynników immunologicznych w generowaniu bólu przewlekłego w niedawnym badaniu u pacjentów z ostrym bólem odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa zasugerowano, że ustąpienie bólu wymaga obecności aktywnego procesu zapalnego, w którym uczestniczą czynniki immunologiczne pochodzące z granulocytów obojętnochłonnych na etapie zdrowienia [68]. Mimo że silne dowody wskazują, że przekształcanie się bólu ostrego w ból przewlekły ulega modulacji immunologicznej, brakuje badań analizujących inne klasy białek, które mogłyby potencjalnie wpływać na występowanie bólu przewlekłego. Co więcej, większość badań oceniała kilka markerów immunologicznych, wykorzystując próby o relatywnie małej liczebności. A2CPS wykorzystuje metody proteomiczne oraz metodę Luminex w celu zbadania białek związanych oraz niezwiązanych z układem odpornościowym oraz włączy do analizy poziomy białek wykraczające poza poziomy ekspresji ich genów, a także zbada modyfikacje potranslacyjne oraz wielowymiarowe połączenia i układy komórek.

### **Lipidy i metabolity**

Lipidy pełnią istotną rolę w funkcjonowaniu komórek, m.in. tworząc bariery komórkowe oraz macierz błon komórkowych, biorąc udział w przekaźnictwie sygnałowym i stanowiąc magazyny energii, a ostatnio sugeruje się również, że odgrywają rolę w przekaźnictwie nocyceptywnym oraz w ustępowaniu bólu [3, 50]. Metabolity stanowią pośrednie produkty reakcji metabolicznych oraz metabolizmu komórki, umożliwiając w ten sposób wgląd w procesy zachodzące w komórce. W niedawnych badaniach wykazano zmiany w zakresie metabolitów w różnych stanach przebiegających z bólem przewlekłym [5, 98]. W kilku pracach zaczęto analizować lipidy i metabolity (jako wskaźniki) pod kątem przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły. U kobiet przechodzących histerektomię zmiany w poziomach metabolitów lipidów, w tym poziomie fosfatydylocholine, lizofosfatydylocholine oraz lizofosfatydyloetanolaminy były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia bólu przewlekłego, podczas gdy zmiany w poziomie fukozy oraz siarczanu pregnenolonu były związane ze zmniejszeniem tego ryzyka [78]. W dużym badaniu obejmującym 461 uczestników, którzy przebyli całkowitą wymianę stawu kolanowego, przedoperacyjne poziomy metabolitów stanowiły czynnik predykcyjny ustąpienia bólu przewlekłego [19]. Pojawiają się zatem dane sugerujące, że metabolity oraz lipidy mogą być wykorzystywane jako wskaźniki przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły. A2PCS wykorzystuje lipidomikę oraz metabolomikę w celu zbadania zmian we wskaźnikach krwiopochodnych oraz ich związku z przewlekłym bólem pooperacyjnym.

### **Ilościowa ocena czucia**

Zaburzenie funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego (*central nervous system*, CNS) stanowi proponowany czynnik



predykcijny przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły, w szczególności dotyczy to zwiększonej pobudliwości oraz zmniejszonego hamowania [62, 116]. Zidentyfikowano trzy wskaźniki o wystarczającej wielkości efektu, aby uznać je za biomarkery pierwszorzędowe – próg bólu uciskowego, czasowe sumowanie stosowane w celu oceny pobudliwości oraz warunkową modulację bólu w celu oceny hamowania CNS. Zmniejszenie warunkowej modulacji bólu oraz zmiana w zakresie warunkowej modulacji bólu po 3 miesiącach od operacji lub urazie mięśniowo-szkieletowym stanowi czynnik predykcijny wystąpienia bólu przewlekłego [29, 104, 116]. Niższe progi bólu uciskowego stanowią czynnik predykcijny wystąpienia bólu przewlekłego po operacji lub urazie mięśniowo-szkieletowym [29, 49, 53, 113], a zwiększona pobudliwość, oceniana za pomocą czasowego sumowania, stanowi czynnik predykcijny przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły po całkowitej wymianie stawu [41, 71, 72]. Mimo że jest to wskaźnik pośredni, QST zapewnia istotny wgląd w funkcjonowanie CNS przed i po przekształceniu się bólu w ból przewlekły.

## Neuroobrazowanie

Zachodzące w mózgu procesy patofizjologiczne związane z bólem przewlekłym można wykryć za pomocą neuroobrazowania, w szczególności gdy obrazowanie połączy się z zastosowaniem technik uczenia maszynowego, zaprojektowanych w celu identyfikacji wskaźników predykcyjnych w obrębie bogatych i złożonych zbiorów danych. Obrazowanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) stanowi główne narzędzie stosowane w badaniach z użyciem neuroobrazowania i może zaoferować szeroki zakres wskaźników dla celów analizy przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły. Obrazowanie rezonansu magnetycznego pozwala na ocenę wielu modalności obrazowania w trakcie pojedynczego badania pacjenta [103], w tym związanych z makroskopową budową mózgu za pomocą strukturalnego MRI (*structural MRI*, sMRI), połączeniami strukturalnymi z wykorzystaniem dyfuzyjnego MRI (*diffusion MRI*, dMRI), właściwościami cząsteczek przy użyciu spektroskopii MR (*MR spectroscopy*, MRS) oraz dynamicznymi zmianami w zakresie aktywności oraz połączeń za pomocą funkcjonalnego MRI (*functional MRI*, fMRI) oraz funkcjonalnego MRI badającego

połączenia funkcjonalne (fc-fMRI). Jeśli chodzi o przekształcanie się bólu ostrego w ból przewlekły, Apkarian i wsp. przez ponad rok obserwowali pacjentów z ostrym bólem odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa i zaobserwowali, że początkowe pomiary: anizotropii frakcyjnej (*fractional anisotropy*, FA) istoty białej, objętości istoty szarej kory przedczołowej przyśrodkowej, połączeń funkcjonalnych korowo-prążkowiowych oraz połączeń funkcjonalnych hipokampa stanowią czynniki predykcyjne wystąpienia bólu przewlekłego rok później [4, 7, 8, 58, 61, 103]. A zatem obrazowanie mózgowia wykonane przed operacją lub w okresie rekonwalescencji mogłoby stanowić wskaźnik prognozujący przekształcenie się bólu ostrego w ból przewlekły.

## PROGRAM SYGNATURY PRZEKSZTAŁCANIA BÓLU OSTREGO W BÓL PRZEWLEKŁY

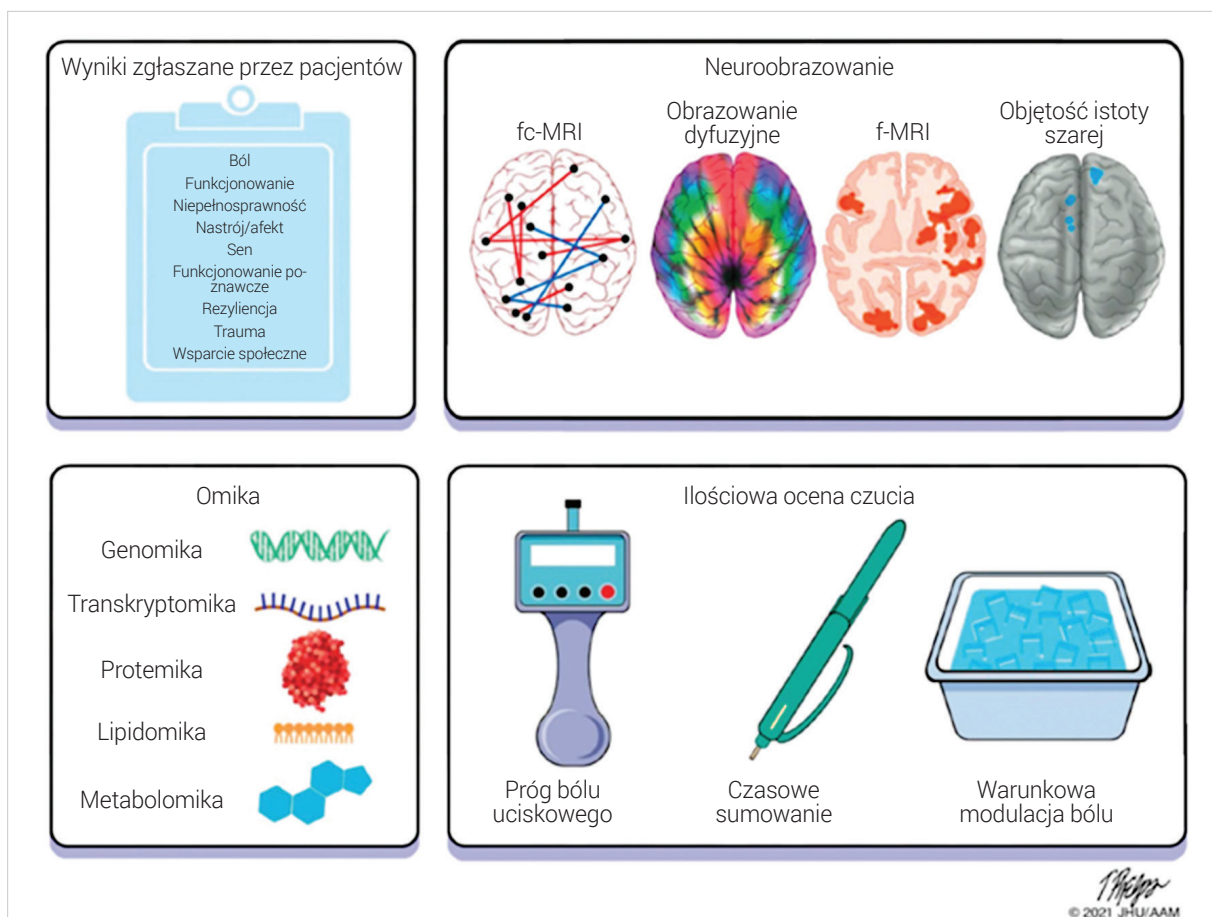
Program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły opracuje biosygnaturę złożoną z wielu biomarkerów, pochodzących z wielu obszarów, która umożliwi predykcję przekształcania się bólu ostrego w ból przewlekły w kohorcie uczestników poddawanych operacji wymiany stawu kolanowego lub operacji torakochirurgicznej w celu określenia ryzyka lub odporności na wystąpienie bólu przewlekłego w dużej próbie, docelowo liczącej 1400 uczestników w każdej kohorcie (tab. II). Potencjalne biomarkery zostaną zebrane z wielu źródeł, w tym bezpośrednio od uczestników oraz z elektronicznej dokumentacji medycznej, a także z bardziej obiektywnych pomiarów funkcjonowania fizycznego, QST, neuroobrazowania oraz badań omiczynnych. Ze względu na fakt, że ból zależy od wielu czynników, włączenie biomarkerów-kandydatów z wielu obszarów biopsychospołecznych daje możliwość oceny interakcji pomiędzy tymi obszarami oraz kompleksowego zrozumienia procesu przekształcania się bólu w ból przewlekły.

### Selekcja biomarkerów-kandydatów oraz biomarkerów eksploracyjnych

Wybór biomarkerów-kandydatów oraz biomarkerów eksploracyjnych oparto na kilku czynnikach, takich jak: koszt,

**Tab. II.** Cele programu Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły.

<p><b>Cel 1.</b> – badanie biomarkerów-kandydatów, aby ocenić, czy potencjalne biomarkery, wyselekcjonowane z wielu obszarów (biomarkery kliniczne, próbki biologiczne, wyniki zgłaszane przez pacjentów, struktura/funkcjonowanie mózgu), zastosowane pojedynczo, stanowią czynniki predykcyjne podatności lub odporności na wystąpienie bólu przewlekłego po 6 miesiącach od operacji (metoda analizy kandydatów).</p>
<p><b>Cel 2.</b> – opracowanie biosygnatury/biosygnatur z użyciem biomarkerów-kandydatów, uprzednio przeanalizowanych pojedynczo w ramach celu 1., aby określić, czy zastosowanie kombinacji biomarkerów poprawia możliwość predykcji przekształcania się ostrego bólu pooperacyjnego w ból przewlekły.</p>
<p><b>Cel 3.</b> – eksploracyjny; zdefiniowanie nowych potencjalnych biomarkerów i biosygnatur w wielu obszarach (biomarkery/biosygnatury kliniczne, próbki biologiczne, wskaźniki psychospołeczne, struktura/funkcjonowanie mózgu), które stanowią czynniki predykcyjne podatności oraz odporności na ból przewlekły po 6 miesiącach od operacji. Ta metoda obejmuje biomarkery (1) wykryte w trakcie poprzednich, ukierunkowanych badań podstawowych oraz (2) zidentyfikowane na etapie eksploracji (metoda odkrycia-walidacja).</p>



**Ryc. 2.** Ramy koncepcyjne dotyczące biomarkerów zbieranych jako część programu A2CPS. Biomarkery te obejmują (1) wyniki zgłaszane przez pacjentów (*patient-reported outcomes*, PROs), obejmujące różnorodne objawy oraz czynniki psychospołeczne, (2) neuroobrazowanie, (3) ilościową ocenę czucia (*quantitative sensory testing*, QST) oraz (4) czynniki biologiczne – genetyczne, pozakomórkowe RNA, białka oraz metabolity. PROs obejmują czynniki związane z pacjentem i odczuwaniem bólu, a także czynniki zewnętrzne, które mogą wpłynąć na ból. Neuroobrazowanie wykorzystuje wiele technik w celu oceny połączeń funkcjonalnych, traktografii istoty białej i obrazowania dyfuzyjnego oraz wzorca odpowiedzi na bodźce bólowe. W celu zbadania wrażliwości na bodźce bólowe, pobudliwości ośrodkowej oraz hamowania ośrodkowego, wykorzystana zostanie QST. Biosygnatura ryzyka wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego lub odporności na jego wystąpienie zostanie opracowana dzięki połączeniu zmiennych z całego biopsychospołecznego kontinuum danych. A2CPS – program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły, *Acute to Chronic Pain Signatures*; fc-fMRI – funkcjonalny MRI badający połączenia funkcjonalne, *functional connectivity-magnetic resonance imaging*; MRI – obrazowanie rezonansu magnetycznego, *magnetic resonance imaging*. Prawa autorskie do ryciny: Johns Hopkins University

obciążenie uczestników, czas badacza oraz siła dowodów związanych z bólem przewlekłym oraz przekształcaniem się bólu ostrego w ból przewlekły. Przed opublikowaniem ogłoszenia dotyczącego możliwości finansowania (*funding opportunity announcement*, FOA), Narodowy Instytut Zdrowia wybrał platformy omiczne, których zastosowanie będzie odpłatne oraz które będą mogły zapewnić odpowiednią moc badania przy użyciu proponowanej liczebności próby. Odpłatne metody omiczne o wysokiej przepustowości zostały wybrane spośród spektrum metod badających różne cząsteczki, począwszy od genów, przez białka, skończywszy na ich metabolitach. Ograniczenia budżetu uniemożliwiły zastosowanie metod GWAS oraz sekwencjonowania RNA. Badania asocjacyjne całego genomu wymagają zazwyczaj większej liczebności próby (> 5000) ze względu na niewielkie wielkości efektu, a sekwencjonowanie RNA ma zbyt wygórowaną cenę w przypadku liczebności próby wykorzystywanej w badaniu A2CPS.

Podczas wstępnego roku planowania, konsorcjum określiło poniższe, szerokie kategorie biomarkerów: PROs, neuroobrazowanie, ilościowa ocena czucia oraz omika. Utworzono grupy robocze, których zadaniem było zidentyfikowanie na podstawie piśmiennictwa należących do tych kategorii potencjalnych biomarkerów pierwszo- i drugorzędowych. Do grup roboczych należeli członkowie konsorcjum, personel NIH oraz zewnątrzni konsultanci. W tym procesie czynnie uczestniczył opiekun pacjenta, dostarczając cennych informacji na temat doświadczeń pacjenta związanych z uczestnictwem w badaniu, w tym jego obciążenia badaniem. Po zidentyfikowaniu potencjalnych biomarkerów dla każdego z nich oszacowano wielkość efektu na podstawie piśmiennictwa, a zespół analiz statystycznych na podstawie piśmiennictwa oszacował moc oraz wartość naukową. Opracowano protokół badania MRI, uwzględniający liczne adekwatne typy obrazowania, w tym obrazowanie struktur anatomicznych, traktografię istoty białej oraz funkcjonalny MRI w stanie spoczynku i w trakcie

odczuwania bólu. Protokół zaprojektowano tak, aby zminimalizować obciążenie uczestników badaniem, a także by można było ukończyć badanie w ciągu godziny, z uwzględnieniem czasu instruktażu oraz zajęcia przez pacjenta odpowiedniej pozycji, a w razie potrzeby również czasu na powtórzenie obrazowania strukturalnego. W przypadku PROs, po zidentyfikowaniu konstruktów, wybrane kwestionariusze odzwierciedlały zwalidowane narzędzia, ale często wybierano krótsze wersje kwestionariuszy, aby zminimalizować obciążenie związane z uczestnictwem w badaniu. Rozważano inne potencjalne mierniki, których ostatecznie nie wybrano, takie jak: monitorowanie aktywności, elektroencefalografia, aktywność autonomiczna, przechwytywanie ruchu oraz bardziej szczegółowe badanie komórek immunologicznych we krwi lub cytokin w płynie stawu kolanowego. Mimo że techniki te można bez trudu wykorzystać osobno w specjalistycznych badaniach, uznano, że włączenie ich do protokołu badania wraz z innymi pomiarami o wyższym priorytecie spowoduje zbyt duże obciążenie uczestników.

Na podstawie siły danych dostępnych w piśmiennictwie konsorcjum A2CPS zidentyfikowało biomarkery-kandydatów

stanowiące podstawę do opracowania biosygnatur bólu przewlekłego (ryc. 2, tab. III). Dwa istotne badania prospektywne analizowały różne obszary biomarkerów, doprowadzając do przełomowych odkryć w zakresie rozumienia bólu, włączonych do A2CPS, tj. badanie „Ból Ustno-Twarzowy: Analiza Prospektywna i Ocena Ryzyka (*Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment, OPPERA*)” oraz „Multidyscyplinarne Podejście do Badania Bólu Miednicy (*Multidisciplinary Approach to the Study of Pelvic Pain, MAPP*)” [48, 57]. Wybrane przez A2CPS PROs uzyskały najlepsze wyniki we wcześniejszych badaniach pod względem analizowania bólu i innych objawów, czynników psychospołecznych oraz funkcjonowania. PROs obejmowały elementy danych wspólne z inicjatywą HEAL, a także dodatkowe mierniki konieczne do oceny każdego biomarkera-kandydata. Biomarkery neuroobrazowania były w podobny sposób oparte na wcześniejszych badaniach [4] i za pomocą MRI oceniały morfologię mózgu, połączenia strukturalne i funkcjonalne. Ilościowa ocena czucia będzie oceniał zmienione funkcjonowanie układu nerwowego, w tym zwiększoną pobudliwość oraz zmniejszone hamowanie, które proponuje się jako predyktory przekształcania się bólu ostrego w ból

Tab. III. Biomarkery pierwszorzędowe i drugorzędowe.

Obszar	Kategoria	Biomarker pierwszorzędowy	Biomarkery drugorzędowe
Zgłaszane przez pacjenta wyniki oraz zachowania	Ból	Ogólne nasilenie bólu, Miejscowe nasilenie bólu, Rozległy ból, Ból wywołany przez ruch, Przebieg bólu w czasie	Czas trwania bólu, Wpływ bólu/jakość życia, Interferencja bólu
	Psychologiczne	Lęk, Depresja, Katastrofizowanie bólu, Strach przed ruchem	Cechy osobowości: neurotyczność, ugodowość, sumienność, otwartość, ekstrawertyczność
	Inne	Niepełnosprawność, Postrzegane funkcjonowanie fizyczne, Sprawność fizyczna (KA), Sen, Zaburzenia poznawcze, Wywiad urazu, Rezyliencja, Wsparcie społecznie	Aktywność fizyczna, Wrażliwość na liczne bodźce, Oczekiwania, Ogólne wrażenie zmiany, Zmęczenie, Objawy bólu neuropatycznego, Ból ostry, Kryteria diagnostyczne dla fibromialgii
Charakterystyka pacjenta			Wiek, Płeć, Pochodzenie etniczne/rasa, Wykształcenie, Status związku, Przychód, Ubezpieczenie od niepełnosprawności, Choroby współistniejące, Stosowanie opioidów, Pozytywne podejście do opioidów, Niewłaściwe stosowanie opioidów lub innych substancji, Inne metody leczenia – farmakologiczne, Inne metody leczenia – niefarmakologiczne, Palenie, Szczegółowe informacje dotyczące operacji oraz hospitalizacji

**Tab. III. cd.** Biomarkery pierwszorzędowe i drugorzędowe.

Obszar	Kategoria	Biomarker pierwszorzędowy	Biomarkery drugorzędowe
Omika	Proteomika	Białko C-reaktywne, Rozpuszczalna glkoproteina 130, Czynnik martwicy nowotworów alfa, Interleukina 6, Interleukina 12	Interferon gamma, Interleukina 17, Interleukina 1 beta, Czynnik wzrostu naskórka wiążący heparynę, Białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1/CCL2), Interleukina 4, Interleukina 5, Interleukina 10, Interleukina 13, Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego, Czynnik wzrostu nerwów, Leptyna, Adiponektyna, Interleukina 6 (rs2069845), Interleukina 13 (rs1295686), Czynnik martwicy nowotworów alfa (rs18800610), Szlak sygnałowy serotoninergiczny (rs9316233, rs4776783, rs12439516, rs2276008, rs6928, rs3813928), Szlak sygnałowy receptorów limfocytów T (rs10500205, rs216535, rs306083, rs3797739, rs2070995, rs3756612, rs815815, rs790250), Podjednostka kanału potasowego bramkowanego napięciem KV9.1 (rs734784) jądrowy receptor dla gliko- kortykosteroidów 1 z grupy C podrodziny 3 (rs2963155), Cyklohydrolaza GTP 1 (rs998259) miR-223-3p, Palmitoiloetanoloamid (NAE 16:0), endokannabinoid 2-arachidonoilglicerol, Sfingomielina (d18:1/16:0), Ceramid (d18:1/16:0), Fosfoinozytol (18:0/20:4), Kwas treonowy, Kwas nonanowy, Hipoksantyna, wskaźnik stanu równowagi redoks, niedokrwienia Inozyna, marker purynowy metabolizmu adenozyne, Kwas kynureninowy, metabolit tryptofanu/serotoniny
	Genetyka	Haplotyp katecholo-O- -metylotransferazy (rs4680), Receptor opioidowy Mu (rs1799971), Białko z nadrodziny ABC ( <i>ATP binding cassette</i> ) podrodzina B1 (rs1045642), Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (rs6265, rs1491850)	
	Pozakomórkowe RNA		
	Lipidomika		
	Metabolo- mika		
Ilościowa ocena czucia		Próg bólu uciskowego (miejsce operowane), Czasowe sumowanie (miejsce operowane), Warunkowa modulacja bólu	Próg bólu uciskowego (miejsce kontrolne), Czasowe sumowanie (miejsce kontrolne), Wrażliwość na ból wywołany przez mankiet ciśnieniowy, Dynamiczna allodynia mechaniczna (ból wywołany przez dotknięcie miejsca operowanego pędzlem)
Neuroobrazowanie		Objętość istoty szarej kory przedczołowej przyśrodkowej, Integracja strukturalna sieci nAm-NAc-Mpec, Główna sieć stanu spoczynkowego ( <i>core default mode network</i> ), CoreDMN (vmPEC/CC) – kora czuciowa (dpINS/S1), CoreDMN (vmPEC/CC) – NAc/część brzuszna prążkowiec, CoreDMN (vmPEC/CC) – część przednia/środkowa wyspy, Zaburzenie funkcjonowania ośrodków mózgowych, Odpowiedź wywołana (mankietem ciśnieniowym) w sygnaturze bólu na tle neurologicznym, Odpowiedź wywołana (mankietem ciśnieniowym) w obwodzie czołowo-prążkowiec, związana z bólem centralnym/zależnym od regulacji zstępującej, Modulacja oraz samoregulacja (vmPFC, NAc)	Gęstość istoty szarej, Morfometria istoty szarej, Objętość istoty szarej hipokampa, Objętość istoty szarej ciała migdałowatego, Stopień węzła – hipokamp, dlPFC, Połączenia funkcjonalne pomiędzy boczną częścią wzgórza a istotą szarą okołowodociągową, Anizotropia frakcyjna w pęczku podłużnym górnym, torebce wewnętrznej i zewnętrznej, Lokalne wzorce odpowiedzi w obszarach nocycceptywnych, Lokalne wzorce odpowiedzi w obszarach związanych z kontekstem, Odpowiedź na redukcję bólu w układzie nagrody

przewlekły [73]. Przesiewowe techniki badań molekularnych o wysokiej przepustowości (techniki omiczne) zostaną wykorzystane do analizy próbek krwi pod kątem wariantów genetycznych, pozakomórkowego RNA, białek, lipidów oraz metabolitów w celu kompleksowej oceny cząsteczek i procesów biologicznych pod względem ich przydatności jako biomarkerów-kandydatów oraz biomarkerów eksploracyjnych, co umożliwi szerokie spojrzenie na przepływ informacji od poziomu genomu do poziomu następstw czynnościowych [65]. Sposoby pomiarów wykorzystane do oceny każdego biomarkera-kandydata przedstawiono szczegółowo w innej publikacji [10].

## Protokół badania

W współpracy z NIH oraz członkami różnych zespołów A2PCS (ryc. 3) opracował protokół badania w celu przeanalizowania biomarkerów w dwóch różnych populacjach, tj. pacjentów przechodzących KA (*knee alloplasty*) oraz pacjentów poddawanych operacji torakochirurgicznej [10] (ryc. 4). Te dwie populacje pozwalają na zbadanie stanu, w którym ból zazwyczaj występuje przed operacją (KA) oraz stanu, w którym ból zazwyczaj nie występuje (operacja torakochirurgiczna), aby zidentyfikować czynniki powiązane lub niepowiązane z obecnym stanem bólu w przypadku przekształcania się bólu w ból przewlekły. Zidentyfikowanie czynników występujących przed operacją oraz w okresie rekonwalescencji po operacji jest kluczowe dla opracowania metod zmniejszających ryzyko wystąpienia bólu przewlekłego z perspektywy interwencji klinicznej. Proponowana liczebność próby ( $n = 1400$  w kohorcie) jest wystarczająca, aby ocenić 39 potencjalnych biomarkerów pierwszorzędowych. Wyniki pierwszorzędowe, drugorzędowe oraz eksploracyjne zostaną ocenione po 6 miesiącach od operacji, gdy uraz związany z operacją powinien ulec całkowitemu wygojeniu. Mimo że jako wynik pierwszorzędowy przyjęto średnie dzienne nasilenie bólu po 6 miesiącach od operacji, za kluczowe wyniki określające powodzenie operacji uznano niepełnosprawność oraz stosowanie opioidów (ryc. 4). Obecnie badanie jest na etapie aktywnej rekrutacji. Ostatni termin włączenia do badania zaplanowano obecnie na sierpień 2025 r., a ostatni uczestnik ukończy badanie 6 miesięcy później, w styczniu 2026 r. Następnym etapem będzie czyszczenie oraz analiza danych, co zostanie ukończone do lipca 2027 r.

## Plan analizy danych

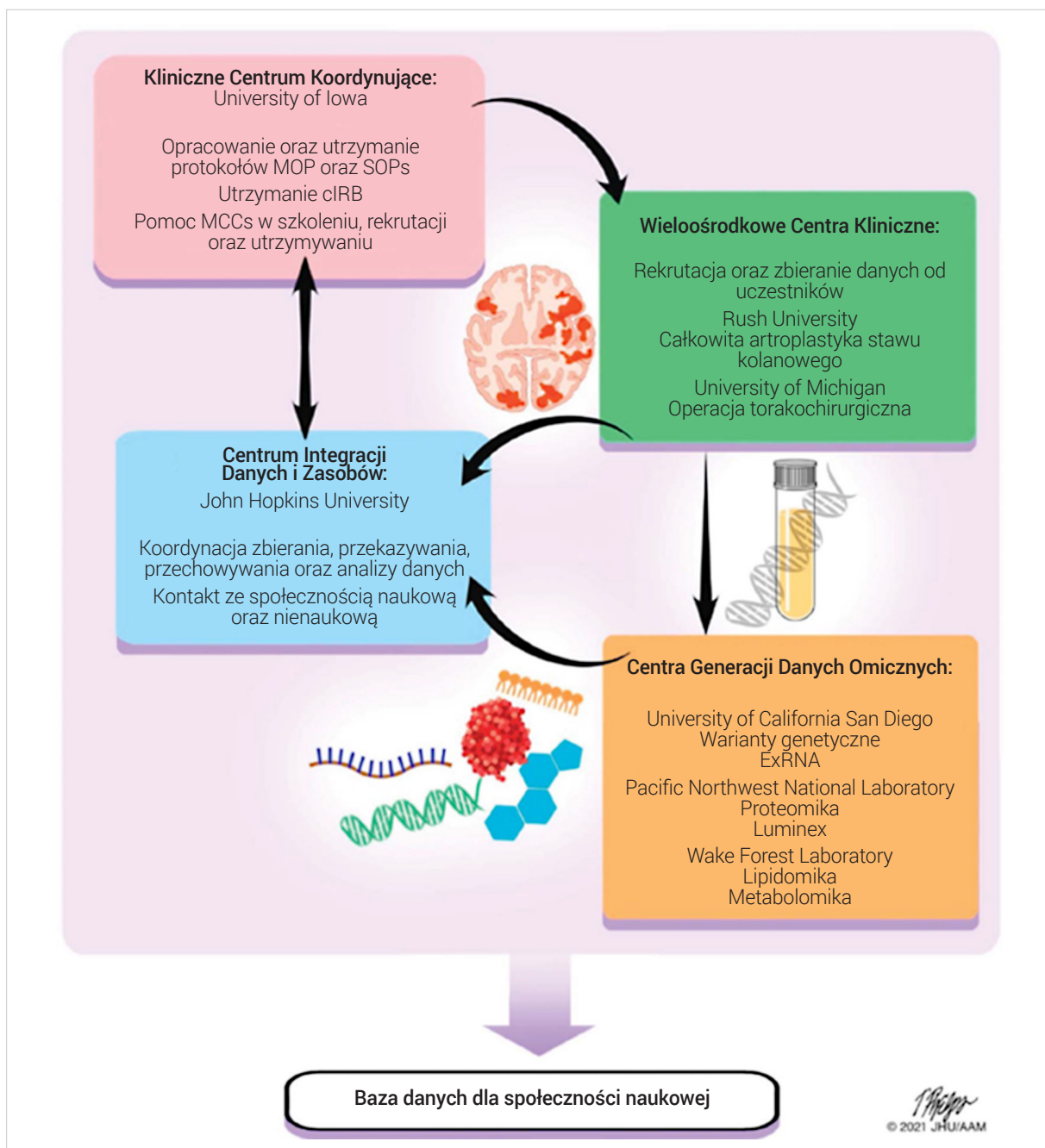
Złożoność i wielowymiarowość wybranych biomarkerów będzie wymagała nowej metodologii statystycznej i obliczeniowej, która umożliwi opracowanie kompleksowych biosygnatur oraz poszukiwanie nowych, nieodkrytych dotąd biomarkerów predykcji przekształcania bólu ostrego w ból przewlekły lub odporności na ten proces. Założony przez A2CPS plan analizy danych wykorzysta metodę sprawdzania kandydatów, aby zbadać, czy każdy z potencjalnych biomarkerów, zidentyfikowanych w wielu obszarach (psychospołecznym, omicznym oraz w obwodach neuronalnych), zastosowany pojedynczo

lub w połączeniu z innymi biomarkerami (jako biosygnatura), pozwoli na predykcję podatności lub odporności na wystąpienie bólu przewlekłego po 6 miesiącach od wystąpienia bólu ostrego. Na początku rozpatrzemy każdy biomarker pierwszorzędowy w izolacji w analizach wstępnych, sprawdzimy jego wartość prognostyczną w predykcji pierwszorzędowych wyników leczenia i opublikujemy wyniki dla wszystkich biomarkerów. Następnie rozpatrzemy biomarkery drugorzędowe oraz ich związki z pierwszorzędowymi wynikami leczenia.

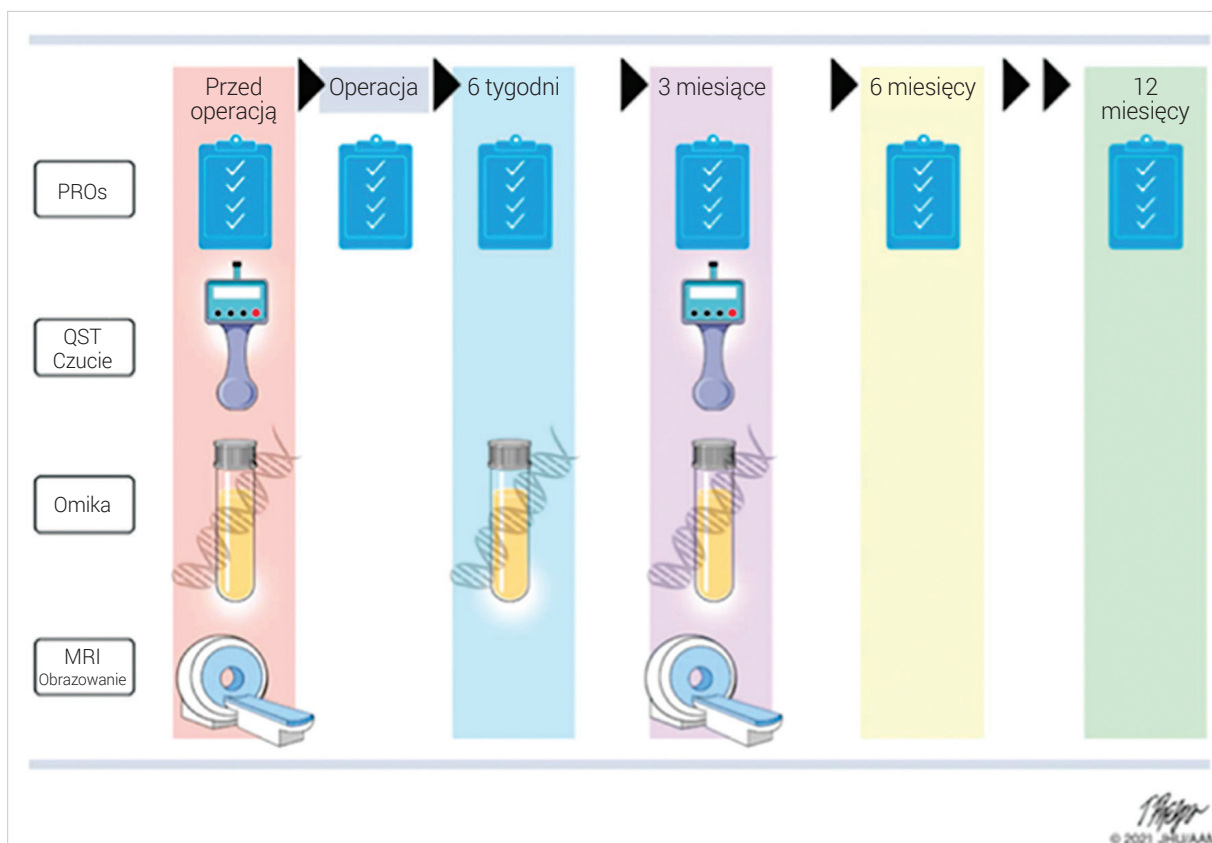
Poza analizami pojedynczych, wstępnie wybranych biomarkerów, zastosujemy metodę modelowania predykcyjnego, za pomocą której zidentyfikujemy kombinację biomarkerów, zoptymalizowaną dla predykcji wyników pierwszorzędowych, bazującą na ograniczonym zestawie zmiennych związanych z każdym biomarkerem, takich jak pojedyncze cytokiny prozapalne, pojedyncze pytania z kwestionariuszy oceniających depresję czy woksele w obrębie kory przedczołowej, i zbadamy wielkość efektu dla prognozowania z użyciem zarówno walidacji krzyżowej, jak i danych niezależnych (tj. 10-krotnej walidacji krzyżowej zestawu eksploracyjnego, złożonego z 66% dostępnej próby oraz replikacji wyników w niezależnym zestawie testowym, złożonym z 33% dostępnej próby, stratyfikowanym według wyników pierwszorzędowych oraz innych kluczowych zmiennych). To pozwala nam wyjść poza wstępnie określone, zbiorcze ujęcie wieloelementowych pomiarów, które nie były zaplanowane w celach predykcyjnych i mogą wymagać udoskonalenia.

Następnie wykorzystamy modelowanie predykcyjne, aby stworzyć multimodalne biosygnatury, łączące różne biomarkery oraz różne rodzaje danych. Pozwoli nam to zidentyfikować 1) model bazujący na zestawie biomarkerów pierwszorzędowych, zapewniający optymalną prognozę wyniku pierwszorzędowego, 2) zoptymalizowany model bazujący na zestawie wszystkich biomarkerów pierwszo- i drugorzędowych, 3) zoptymalizowany model bazujący na wszystkich pomiarach wykonanych w danej modalności (np. pomiarach exRNA, obrazowaniu za pomocą strukturalnego MRI, funkcjonalnego MRI, badaniach proteomicznych, metabolomicznych) oraz 4) zoptymalizowany model bazujący na wszystkich dostępnych pomiarach. W celu opracowania algorytmów oceniających biomarkery-kandydatów wykorzystane zostaną pomocnicze, odpowiednio dopasowane zbiory danych. W przypadku zbioru danych eksploracyjnych (70% pacjentów) zastosowane zostaną metody ograniczonej optymalizacji algorytmów oraz selekcji cech, podczas gdy oddzielny zbiór testowy (30% pacjentów) zostanie wykorzystany jedynie w celu przetestowania ostatecznych modeli z każdej kategorii. Biosygnatury będą ogółem stanowić złożone (hierarchiczne) modele, wykorzystujące dane wyjściowe, uzyskane za pomocą modeli predykcyjnych opartych na pojedynczych biomarkerach (wykorzystując np. regresję z karą), jako dane wejściowe dla modelu drugiego poziomu, który uwzględni ich wspólne działania oraz potencjalne interakcje (wykorzystując np. metodę lasów losowych, *random forests*). Do modeli włączony zostanie





**Ryc. 3.** Na strukturę Konsorcjum A2CPS składają się cztery główne komponenty, umiejscowione w różnych lokalizacjach, obejmujące Kliniczne Centrum Koordynujące (*Clinical Coordinating Center, CCC*), dwa Wieloośrodkowe Centra Kliniczne (*Multisite Clinical Centers, MCCs*), Centrum Integracji Danych i Zasobów (*Data Integration and Resource Center, DIRC*) oraz trzy Centra Generacji Danych Omicznych (*Omics Data Generation Centers, ODGCs*). Każdy komponent ma konkretne zadania, wspierające zbieranie oraz generowanie danych; grupy te pracują wspólnie, aby osiągnąć cele Konsorcjum we współpracy z NIH. Dane wygenerowane przez A2CPS zostaną udostępnione społeczności naukowej do dalszych badań. Dwa MCCs są odpowiedzialne za rekrutację uczestników, włączanie do badania oraz zbieranie danych. DIRC łączy biostatystyków, informatyków, ekspertów zajmujących się bazami danych oraz naukowców zajmujących się badaniem bólu w pojedynczy, zintegrowany zespół, który łączy wysiłki wszystkich składowych Konsorcjum oraz służy jako ośrodek wyznaczający standardy dotyczące protokołu badania, testów oraz danych dla całej społeczności. DIRC prowadzi także komponent popularyzacyjny, obejmujący publicznie dostępną stronę internetową ([www.a2cps.org](http://www.a2cps.org)) oraz portal dla członków Konsorcjum oraz zapewni społeczności naukowej przyjazny dla użytkownika, publiczny dostęp do danych w celu umożliwienia nowych odkryć. CCC jest odpowiedzialne za opracowanie oraz utrzymywanie procedur, a także koordynowanie współpracy z centralną Komisją Bioetyczną (*central Institutional Review Board, cIRB*). Na koniec trzy ODGCs skupiają się na różnych analizach omicznych, w tym na analizie wariantów genetycznych oraz exRNA, proteomice, lipidomice oraz metabolomice. Grupa pomocniczych zewnętrznych Konsultantów Programu, złożona z doświadczonych naukowców zaproszonych przez NIH, która jest odpowiedzialna za przekazywanie NIH własnych opinii na temat postępów poczynionych w kierunku zrealizowania celów programu, funkcjonuje poza podstawowymi komponentami Konsorcjum. Pomocniczy eksperci zajmujący się biomarkerami, zaproszeni przez NIH, wydali opinie na temat wyboru biomarkerów na wczesnym etapie programu, a 2 przedstawicieli pacjentów, zaproszonych przez NIH, zapewnia na bieżąco informacje zwrotne dotyczące protokołów badania, rekrutacji oraz utrzymania pacjentów, aby zapewnić jak najlepsze uwzględnienie potrzeb uczestników. Konsorcjum kierowane jest przez Komisję Sterującą (*Steering Committee*), w skład której wchodzi przedstawiciele każdego komponentu Konsorcjum oraz NIH. A2CPS – program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły, *Acute to Chronic Pain Signatures*; NIH, Narodowy Instytut Zdrowia, *National Institutes of Health*. Prawa autorskie do ryciny: Johns Hopkins University



**Ryc. 4.** Ogólny plan badania A2CPS: Badania wykonywane są w okresie 12 miesięcy. Przed operacją od wszystkich osób zbierane są dane PRO, QST, omiczne oraz dane z obrazowania. Przez 1 miesiąc po operacji codziennie zbierane są dane dotyczące przebiegu bólu. Biomarkery PRO zbierane są po 4–6 tygodniach oraz po 3 miesiącach od operacji. Dane z QST, obrazowania oraz dane omiczne również zbierane są po 3 miesiącach od operacji. Dane dotyczące pierwszo- i drugorzędowych wyników leczenia oraz dane eksploracyjne zbierane są od wszystkich uczestników po 6 miesiącach, opcjonalnie po 12 miesiącach uczestnicy badania mogą wypełnić krótki kwestionariusz. A2CPS – program Sygnatury Przekształcania Bólu Ostrego w Ból Przewlekły, *Acute to Chronic Pain Signatures*; MRI – obrazowanie rezonansu magnetycznego, *magnetic resonance imaging*; PRO – wyniki zgłaszane przez pacjentów, *patient-reported outcome*; QST – ilościowa ocena czucia, *quantitative sensory testing*. Prawa autorskie do ryciny: Johns Hopkins University

bazowy zbiór współzmiennych (tj. płeć, wiek, bazowe nasilenie bólu przed operacją) oraz będą one porównywać dokładność prognostyczną z modelem wykorzystującym tylko zmienne bazowe. Analizy niektórych rodzajów biomarkerów będą wymagały szczególnych współzmiennych bazowych, np. uwzględnienia efektu serii w przypadku badań z krwi lub umiejscowienia skanera czy rozmiarów oraz ruchów głowy w przypadku neuroobrazowania, a multiplikatywne modele błędów będą rozpatrywane w celu wyjaśnienia wpływu efektu serii na skalowanie oraz działań addycyjnych. Analizy przyczynające modele skoncentrują się na znalezieniu kombinacji biomarkerów, która wymaga zebrania danych z jak najmniejszej liczby modalności. Zaplanowane analizy eksploracyjne obejmują poszukiwanie alternatywnych wyników końcowych (takich jak np. interferencja bólu i funkcjonowanie), badanie biologicznych mediatorów związku pomiędzy narażeniem a wynikiem (np. szlaków prowadzących od psychospołecznych czynników ryzyka do zapalenia lub od zmian w mózgu do chronicznej bólu) oraz badanie, w jaki sposób zmiany w pomiarach dotyczących mózgu, ocenach psychospołecznych, oraz pomiarach omicznych odpowiadają zmianom w zgłaszanym przez pacjentów nasileniu bólu w okresie od początku badania do 6 miesięcy po operacji.

## PRZYSZŁE KIERUNKI BADAŃ

Dane zebrane przez A2CPS będą dostępne dla społeczności naukowej za pośrednictwem repozytorium, aby po opublikowaniu pierwotnych celów badania A2CPS można było przeprowadzić dodatkowe badania oparte na hipotezach oraz eksplorację danych. Obecne badanie zaprojektowano z najwyższą starannością, wykorzystując zwalidowane oceny i elementy danych wspólnych z inicjatywą HEAL oraz harmonizując zbieranie danych pomiędzy ośrodkami. Zbiór danych A2CPS zapewni nieoceniony zasób dla naukowców spoza konsorcjum dzięki zastosowaniu zasad FAIR (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable* – dane możliwe do znalezienia, dostępne, interoperacyjne oraz możliwe do ponownego wykorzystania).

Po zidentyfikowaniu obiecujących biomarkerów można je skalować, aby zbadać możliwość ich uogólnienia w warunkach bliższych warunkom klinicznym. Wyniki obecnego badania przyniosą dużą liczbę powszechnie dostępnych danych. Spodziewamy się, że może to doprowadzić do dalszych badań mechanistycznych, analizujących rolę zidentyfikowanych markerów istotnych dla odczuwania bólu, ujawnienia nowych

potencjalnych celów interwencji, a także wdrożenia istniejących interwencji, nakierowanych na modyfikowanie określonego biomarkera lub biomarkerów. Dane te mogłyby doprowadzić do stosowania metod leczenia bólu mających bardziej mechanistyczne podstawy. Przykładowo, jeśli niepokój lub depresja stanowiłyby kluczowy czynnik predykcyjny, interwencje nakierowane na te zaburzenia nastroju mogłyby zostać wdrożone przed operacją. W istocie pilotażowe badanie, w którym stosowano terapię akceptacji i zaangażowania (*Acceptance Commitment Therapy, ACT*) przed operacją, wykazało, że jej wykorzystanie u osób z grupy ryzyka powoduje szybsze ustępowanie bólu oraz zmniejsza stosowanie opioidów [23].

Biosygnatury mogą zostać wykorzystane do opracowania skali ryzyka wystąpienia bólu przewlekłego, która może następnie zostać przetestowana wraz z celowanymi interwencjami, aby określić ich rolę w przekształcaniu się bólu ostrego w ból przewlekły, podobnie jak ma to miejsce w przypadku opracowanej wcześniej metody oceny ryzyka cierpienia (*distress risk assessment method, DRAM*), która ocenia psychologiczne cierpienie u pacjentów przed operacją oraz przewiduje gorsze wyniki leczenia operacji kręgosłupa oraz innych procedur medycznych [56, 84]. Zastosowanie takich czynników predykcyjnych w praktyce klinicznej może wymagać większego zasięgu oraz edukacji chirurgów i innych klinicystów w celu omówienia z pacjentem potencjalnego ryzyka oraz korzyści operacji. Ostateczny zbiór danych A2CPS zostanie udostępniony dla celów uczenia maszynowego oraz powiązanych technik analitycznych, wymagających dużych zbiorów danych. Taka analiza mogłaby pozwolić badaczom z większą pewnością określić potencjał prognostyczny każdego z biomarkerów i zidentyfikować związki pomiędzy obszarami, do których należą biomarkery, na przykład pomiędzy czynnikami psychospołecznymi oraz neuroobrazowaniem lub wariantami genów a proteomiką czy metabolomiką. Przykładowo jedna z prac połączyła gen białka translokatorowego (*translocator protein, TSPO*) z nasileniem bólu oraz połączeniami funkcjonalnymi wywołanymi przez ból, ocenianymi za pomocą MRI [47]. Nie ma to sugerować, że pacjenci będą rutynowo poddawani obrazowaniu, ale takie sygnatury oparte na neuroobrazowaniu

mogą pomóc w lepszym zrozumieniu mechanistycznych podstaw innych markerów. Utworzenie tych nowych modeli ryzyka oraz odporności na chorobę napędzi przyszłe badania mechanistyczne i interwencyjne oraz przekształci nasze rozumienie i potencjalne leczenie bólu przewlekłego. Sygnatury te mogą różnić się u różnych osób, a zrozumienie tych podtypów pacjentów może stanowić punkt wyjścia dla bardziej zindywidualizowanej opieki.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują University of Iowa za koordynację oraz wdrożenie modelu pojedynczej komisji bioetycznej oraz zewnętrznym konsultantom programu i reprezentantom pacjentów za ich wkład w planowanie i realizację tego projektu. Konsorcjum A2PCS jest finansowane przez Wspólny Fundusz Narodowego Instytutu Zdrowia (*National Institutes of Health Common Fund*), który jest zarządzany przez Biuro Dyrektora/Biuro Koordynacji Strategicznej (*Office of the Director/Office of Strategic Coordination, OSC*). W skład konsorcjum wchodzi Kliniczne Centrum Koordynujące (*Clinical Coordinating Center, U01NS077179*), Centrum Integracji Danych i Zasobów (*Data Integration and Resource Center, U01NS077352*), Centra Generacji Danych Omicznych (*Omics Data Generation Centers, U54DA049116, U54DA049115, U54DA09113*), Wieloośrodkowe Centrum Kliniczne 1 (*Multisite Clinical Center 1, UM1NS112874*), oraz Wieloośrodkowe Centrum Kliniczne 2 (*Multisite Clinical Center 2, UM1NS118922*).

Finansowanie oraz występowanie konfliktów interesów, które mogą mieć znaczenie dla treści pracy, opisano pod koniec artykułu.

## UZUPEŁNIAJĄCY MATERIAŁ CYFROWY

Lista członków konsorcjum dostępna jest na stronie: <http://links.lww.com/PAIN/B871>.

## Piśmiennictwo

- [1] Afari N., Ahumada S.M., Wright L.J. et al.: Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Med* 2014; 76: 2–11.
- [2] Althaus A., Arranz Becker O., Neugebauer E.: Distinguishing between pain intensity and pain resolution: using acute post-surgical pain trajectories to predict chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2014; 18: 513–521.
- [3] Antunes-Martins A., Perkins J.R., Lees J. et al.: Systems biology approaches to finding novel pain mediators. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2013; 5: 11–35.
- [4] Apkarian A.V., Baliki M.N., Farmer M.A.: Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 360–367.
- [5] Aroke E.N., Powell-Roach K.L.: The metabolomics of chronic pain conditions: a systematic review. *Biol Res Nurs* 2020; 22: 458–471.
- [6] As-Sanie S., Till S.R., Schrepf A.D. et al.: Incidence and predictors of persistent pelvic pain following hysterectomy in women with chronic pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225: 568.e1–e11.
- [7] Baliki M.N., Geha P.Y., Fields H.L., Apkarian A.V.: Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron* 2010; 66: 149–60.
- [8] Baliki M.N., Petre B., Torbey S. et al.: Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012; 15: 1117–1119.
- [9] Bayman E.O., Brennan T.J.: Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: meta-analysis. *J Pain* 2014; 15: 887–897.
- [10] Berardi G., Frey-Law L., Sluka K.A. et al.: Multi-site observational study to assess biomarkers for susceptibility or resilience to chronic pain: the acute to chronic pain signatures (A2CPS) study protocol. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 849214.
- [11] Berube M., Choiniere M., Laflamme Y.G., Gelinas C.: Acute to chronic pain transition in extremity trauma: a narrative review for future preventive interventions (part 2). *Int J Orthop Trauma Nurs* 2017; 24: 59–67.

- [12] Biddle S.J.H., Batterham A.M.: High-intensity interval exercise training for public health: a big HIT or shall we HIT it on the head? *Int J Behav Nutr Phys Activity* 2015; 12: 95.
- [13] Brown R.C., Plener P.L., Braehler E., Fegert J.M., Huber-Lang M.: Associations of adverse childhood experiences and bullying on physical pain in the general population of Germany. *J Pain Res* 2018; 11: 3099–3108.
- [14] Bruce J., Thornton A.J., Scott N.W. et al.: Chronic preoperative pain and psychological robustness predict acute postoperative pain outcomes after surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 937–946.
- [15] Bruehl S., Denton J.S., Lonergan D. et al.: Associations between KCNJ6 (GIRK2) gene polymorphisms and pain-related phenotypes. *PAIN* 2013; 154: 2853–2859.
- [16] Brummett C.M., Urquhart A.G., Hassett A.L. et al.: Characteristics of fibromyalgia independently predict poorer long-term analgesic outcomes following total knee and hip arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1386–1394.
- [17] Buvanendran A., Della Valle C.J., Kroin J.S. et al.: Acute postoperative pain is an independent predictor of chronic postsurgical pain following total knee arthroplasty at 6months: a prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med* 2019; 44: e100036.
- [18] Collins F.S., Koroshetz W.J., Volkow N.D.: Helping to end addiction over the long-term: the research plan for the NIH HEAL initiative. *JAMA* 2018; 320: 129–130.
- [19] Costello C.A., Hu T., Liu M. et al.: Metabolomics signature for non-responders to total joint replacement surgery in primary osteoarthritis patients: the newfoundland osteoarthritis study. *J Orthop Res* 2020; 38: 793–802.
- [20] Dahlhamer J., Lucas J., Zelaya C. et al.: Prevalence of chronic pain and highimpact chronic pain among adults –United States, 2016. *MMWR Morb Mortal weekly Rep* 2018; 67: 1001–1006.
- [21] Dave A.J., Selzer F., Losina E. et al.: The association of pre-operative body pain diagram scores with pain outcomes following total knee arthroplasty. *Osteoarthritis Cartilage* 2017; 25: 667–675.
- [22] Davis K.D., Aghaepour N., Ahn A.H. et al.: Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 381–400.
- [23] Dindo L., Zimmerman M.B., Hadlandsmyth K. et al.: Acceptance and commitment therapy for prevention of chronic postsurgical pain and opioid use in atrisk veterans: a pilot randomized controlled study. *J Pain* 2018; 19: 1211–1221.
- [24] Douglas S.R., Shenoda B.B., Qureshi R.A. et al.: Analgesic response to intravenous ketamine is linked to a circulating microRNA signature in female patients with complex regional pain syndrome. *J Pain* 2015; 16: 814–824.
- [25] Edwards R.R., Dolman A.J., Michna E. et al.: Changes in pain sensitivity and pain modulation during oral opioid treatment: the impact of negative affect. *Pain Med* 2016; 17: 1882–1891.
- [26] Epping-Jordan J.E., Wahlgren D.R., Williams R.A. et al.: Transition to chronic pain in men with low back pain: predictive relationships among pain intensity, disability, and depressive symptoms. *Health Psychol* 1998; 17: 421–427.
- [27] Gandhi R., Santone D., Takahashi M., Dessouki O., Mahomed N.N.: Inflammatory predictors of ongoing pain 2 years following knee replacement surgery. *Knee* 2013; 20: 316–318.
- [28] Geneen L.J., Moore R.A., Clarke C. et al.: Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD011279.
- [29] Georgopoulos V., Akin-Akinyosoye K., Zhang W. et al.: Quantitative sensory testing and predicting outcomes for musculoskeletal pain, disability, and negative affect: a systematic review and meta-analysis. *PAIN* 2019; 160: 1920–1932.
- [30] Gerdle B., Ghafouri B.: Proteomic studies of common chronic pain conditions – a systematic review and associated network analyses. *Expert Rev Proteomics* 2020; 17: 483–505.
- [31] Giusti E.M., Lacerenza M., Manzoni G.M., Castelnovo G.: Psychological and psychosocial predictors of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis. *PAIN* 2021; 162: 10–30.
- [32] Gomez-Varela D., Barry A.M., Schmidt M.: Proteome-based systems biology in chronic pain. *J Proteomics* 2019; 190:1–11.
- [33] Gregori D., Giacovelli G., Minto C. et al.: Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 320: 2564–2579.
- [34] Group F-NBW. BEST (biomarkers, Endpoint S, and other tools) resource. Silver Spring (MD), Bethesda (MD): Food and Drug Administration (US), National Institutes of Health (US), 2016.
- [35] Hadlandsmyth K., Sabic E., Zimmerman M.B. et al.: Relationships among pain intensity, pain-related distress, and psychological distress in pre-surgical total knee arthroplasty patients: a secondary analysis. *Psychol Health Med* 2017; 22: 552–563.
- [36] Halicka M., Duarte R., Catherall S. et al.: Systematic review and meta-analysis of predictors of return to work after spinal surgery for chronic low back and leg pain. *J Pain* 2022; 23: 1318–1342.
- [37] Institute of Medicine Committee on Advancing Pain Research C, Education. The national academies collection: reports funded by National Institutes of Health. Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Washington, DC: National Academies Press (US) Copyright © 2011, National Academy of Sciences, 2011.
- [38] Interagency Pain Research Coordinating Committee. A comprehensive population health-level strategy for pain. NIH. Available at: <https://www.iprcc.nih.gov/node/5/national-pain-strategy-report>.
- [39] Interagency Pain Research Coordinating Committee. Federal pain research strategy. NIH, 2017. Available at: [https://www.iprcc.nih.gov/sites/default/files/documents/NationalPainStrategy\\_508C.pdf](https://www.iprcc.nih.gov/sites/default/files/documents/NationalPainStrategy_508C.pdf)
- [40] Iversen M.D., Daltroy L.H., Fossel A.H., Katz J.N.: The prognostic importance of patient pre-operative expectations of surgery for lumbar spinal stenosis. *Patient Educ Couns* 1998; 34: 169–178.
- [41] Izumi M., Petersen K.K., Laursen M.B., Arendt-Nielsen L., Graven-Nielsen T.: Facilitated temporal summation of pain correlates with clinical pain intensity after hip arthroplasty. *PAIN* 2017; 158: 323–332.
- [42] Johnston K.J.A., Adams M.J., Nicholl B.I. et al.: Genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. *PLoS Genet* 2019; 15: e1008164.
- [43] Katz J., Seltzer Z.: Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 723–744.
- [44] Khoury S., Parisien M., Thompson S.J. et al.: Genome-wide analysis identifies impaired axonogenesis in chronic overlapping pain conditions. *Brain* 2022; 145:1111–23.
- [45] Kim D.H., Pearson-Chauhan K.M., McCarthy R.J., Buvanendran A.: Predictive factors for developing chronic pain after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018; 33: 3372–3378.
- [46] Klyne D.M., Barbe M.F., van den Hoorn W., Hodges P.W.: ISSLS prize in clinical science 2018: longitudinal analysis of inflammatory, psychological, and sleep-related factors following an acute low back pain episode—the good, the bad, and the ugly. *Eur Spine J* 2018; 27: 763–777.
- [47] Kosek E., Martinsen S., Gerdle B. et al.: The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia. *Brain Behav Immun* 2016; 58: 218–227.
- [48] Landis J.R., Williams D.A., Lucia M.S. et al.: The MAPP research network: design, patient characterization and operations. *BMC Urol* 2014; 14: 58.
- [49] LeResche L., Turner J.A., Saunders K., Shortreed S.M., Von Korff M.: Psychophysical tests as predictors of back pain chronicity in primary care. *J Pain* 2013; 14: 1663–1670.
- [50] Leuti A., Fava M., Pellegrini N., Maccarrone M.: Role of specialized proresolving mediators in neuropathic pain. *Front Pharmacol* 2021; 12: 717993.
- [51] Lewis G.N., Rice D.A., McNair P.J., Kluger M.: Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015; 114: 551–561.
- [52] Linton S.J.: A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine* 2000; 25: 1148–1156.
- [53] Luna I.E., Kehlet H., Petersen M.A., Aasvang E.K.: Clinical, nociceptive and psychological profiling to predict acute pain after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61: 676–687.



- [54] Luo Z.-Y., Li L.-L., Wang D. et al.: Preoperative sleep quality affects postoperative pain and function after total joint arthroplasty: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res* 2019; 14: 378.
- [55] Magaldi R.J., Staff I., Stovall A.E., Stohler S.A., Lewis C.G.: Impact of resilience on outcomes of total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2019; 34: 2620–3.e1.
- [56] Main C.J., Wood P.L., Hollis S., Spanswick C.C., Waddell G.: The distress and risk assessment method. A simple patient classification to identify distress and evaluate the risk of poor outcome. *Spine (Phila Pa 1976)* 1992; 17: 42–52.
- [57] Maixner W., Diatchenko L., Dubner R. et al.: Orofacial pain prospective evaluation and risk assessment study – the OPPERA study. *J Pain* 2011; 12: T4–T11.e2.
- [58] Mansour A.R., Baliki M.N., Huang L. et al.: Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *PAIN* 2013; 154: 2160–2168.
- [59] Meng W., Adams M.J., Palmer C.N.A. et al.: Genomewide association study of knee pain identifies associations with GDF5 and COL27A1 in UK Biobank. *Commun Biol* 2019; 2: 321.
- [60] Moen A., Jacobsen D., Phuyal S. et al.: MicroRNA-223 demonstrated experimentally in exosome-like vesicles is associated with decreased risk of persistent pain after lumbar disc herniation. *J Transl Med* 2017; 15: 89.
- [61] Musto A.E., Walker C.P., Petasis N.A., Bazan N.G.: Hippocampal neuronetworks and dendritic spine perturbations in epileptogenesis are attenuated by neuroprotectin d1. *PLoS One* 2015; 10: e0116543.
- [62] Neogi T., Frey-Law L., Scholz J. et al.: Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 682–688.
- [63] Noiseux N.O., Callaghan J.J., Clark C.R. et al.: Preoperative predictors of pain following total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2014; 29: 1383–1387.
- [64] O'Brien K., Breyné K., Ughetto S., Laurent L.C., Breakefield X.O.: RNA delivery by extracellular vesicles in mammalian cells and its applications. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21: 585–606.
- [65] Olivier M., Asmis R., Hawkins G.A., Howard T.D., Cox L.A.: The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4781.
- [66] Orlova I.A., Alexander G.M., Qureshi R.A. et al.: MicroRNA modulation in complex regional pain syndrome. *J Transl Med* 2011; 9: 195.
- [67] Papadomanolakis-Pakis N., Uhrbrand P., Haroutounian S., Nikolajsen L.: Prognostic prediction models for chronic postsurgical pain in adults: a systematic review. *PAIN* 2021; 162: 2644–2657.
- [68] Parisien M., Lima L.V., Dagostino C. et al.: Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. *Sci Transl Med* 2022; 14: eabj9954.
- [69] Patton J.G., Franklin J.L., Weaver A.M. et al.: Biogenesis, delivery, and function of extracellular RNA. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27494.
- [70] Peters M.J., Broer L., Willems H.L. et al.: Genome-wide association study meta-analysis of chronic widespread pain: evidence for involvement of the 5p15.2 region. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 427–436.
- [71] Petersen K.K., Arendt-Nielsen L., Simonsen O., Wilder-Smith O., Laursen M.B.: Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *PAIN* 2015; 156: 55–61.
- [72] Petersen K.K., Simonsen O., Laursen M.B., Arendt-Nielsen L.: The role of preoperative radiologic severity, sensory testing, and temporal summation on chronic postoperative pain following total knee arthroplasty. *Clin J Pain* 2018; 34: 193–197.
- [73] Petersen K.K., Vaegter H.B., Stubhaug A. et al.: The predictive value of quantitative sensory testing: a systematic review on chronic postoperative pain and the analgesic effect of pharmacological therapies in patients with chronic pain. *PAIN* 2021; 162: 31–44.
- [74] Price T.J., Basbaum A.I., Bresnahan J. et al.: Transition to chronic pain: opportunities for novel therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 383–384.
- [75] Qureshi R.A., Tian Y., McDonald M.K. et al.: Circulating microRNA signatures in rodent models of pain. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 3416–3427.
- [76] Rakel B.A., Blodgett N.P., Zimmerman B.M. et al.: Predictors of postoperative movement and resting pain following total knee replacement. *PAIN* 2012; 153: 2192–2203.
- [77] Richebe P., Capdevila X., Rivat C.: Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. *Anesthesiology* 2018; 129: 590–607.
- [78] Sasamoto N., Zeleznik O.A., Vitonis A.F. et al.: Presurgical bloodmetabolites and risk of postsurgical pelvic pain in young patients with endometriosis. *Fertil Sterility* 2022; 117: 1235–1245.
- [79] Schade V., Semmer N., Main C.J., Hora J., Boos N.: The impact of clinical, morphological, psychosocial and work-related factors on the outcome of lumbar discectomy. *PAIN* 1999; 80: 239–249.
- [80] Schrepf A., Hellman K.M., Bohnert A.M., Williams D.A., Tu F.F.: Generalized sensory sensitivity is associated with comorbid pain symptoms: a replication study in women with dysmenorrhea. *PAIN* 2023; 164: 142–148.
- [81] Schrepf A., Kaplan C.M., Ichesco E. et al.: A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 2018; 9: 2243.
- [82] Schrepf A., Naliboff B., Williams D.A. et al.: Adverse childhood experiences and symptoms of urologic chronic pelvic pain syndrome: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain research network study. *Ann Behav Med* 2018; 52: 865–877.
- [83] Schrepf A., Williams D.A., Gallop R. et al.: Sensory sensitivity and symptom severity represent unique dimensions of chronic pain: a MAPP Research Network Study. *PAIN* 2018; 159: 2002–2011.
- [84] Serrano-Garcia A., Fernandez-Gonzalez M., Betegon-Nicolas J. et al.: Evaluation of dram score as a predictor of poor postoperative outcome in spine surgery. *J Clin Med* 2020; 9: 3825.
- [85] Shah A., Rauth S., Aithal A. et al.: The current landscape of antibody-based therapies in solid malignancies. *Theranostics* 2021; 11: 1493–1512.
- [86] Shaw W.S., Means-Christensen A.J., Slater M.A. et al.: Psychiatric disorders and risk of transition to chronicity in men with first onset low back pain. *Pain Med* 2010; 11: 1391–1400.
- [87] Singh J.A., Gabriel S., Lewallen D.: The impact of gender, age, and preoperative pain severity on pain after TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 2717–2723.
- [88] Singh J.A., Noorbaloochi S., Knutson K.L.: Cytokine and neuropeptide levels are associated with pain relief in patients with chronically painful total knee arthroplasty: a pilot study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18: 17.
- [89] Sluka K.A., Clauw D.J.: Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016; 338: 114–129.
- [90] Stannus O.P., Jones G., Blizzard L., Cicuttini F.M., Ding C.: Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 535–540.
- [91] Steine I.M., Winje D., Krystal J.H. et al.: Cumulative childhood maltreatment and its doseresponse relation with adult symptomatology: findings in a sample of adult survivors of sexual abuse. *Child Abuse Neglect* 2017; 65: 99–111.
- [92] Stevans J.M., Delitto A., Khoja S.S. et al.: Risk factors associated with transition from acute to chronic low back pain in US patients seeking primary care. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2037371.
- [93] Stickley A., Koyanagi A., Kawakami N.: Childhood adversities and adultonset chronic pain: results from the world mental health survey, Japan. *Eur J Pain* 2015; 19: 1418–1427.
- [94] Sturmer T., Raum E., Buchner M. et al.: Pain and high sensitivity C reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 921–925.
- [95] Sullivan M.J., Thibault P., Andrikonyte J. et al.: Psychological influences on repetition-induced summation of activity related pain in patients with chronic low back pain. *PAIN* 2009; 141: 70–78.
- [96] Suri P., Palmer M.R., Tsepilov Y.A. et al.: Genome-wide meta-analysis of 158,000 individuals of European ancestry identifies three loci associated with chronic back pain. *PLoS Genet* 2018; 14: e1007601.
- [97] Tanguay-Sabourin C., Fillingim M., Parisien M. et al.: A data-driven biopsychosocial framework determining the spreading of chronic pain. *medRxiv* 2022. doi: 10.1101/2022.07.22.22277850.
- [98] Teckchandani S., Nagana Gowda G.A., Raftery D., Curatolo M.: Metabolomics in chronic pain research. *Eur J Pain* 2021; 25: 313–326.



- [99] Theunissen M., Peters M.L., Bruce J., Gramke H.F., Marcus M.A.: Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain* 2012; 28: 819–841.
- [100] Thomazeau J., Rouquette A., Martinez V. et al.: Acute pain Factors predictive of post-operative pain and opioid requirement in multimodal analgesia following knee replacement. *Eur J Pain* 2016; 20: 822–832.
- [101] Thudium C.S., Lofvall H., Karsdal M.A., Bay-Jensen A.C., Bihlet A.R.: Protein biomarkers associated with pain mechanisms in osteoarthritis. *J Proteomics* 2019; 190: 55–66.
- [102] Tork S., Faleris J., Engemann A. et al.: Application of a porcine small intestine submucosa nerve cap for prevention of neuromas and associated pain. *Tissue Eng Part A* 2020; 26: 503–11.
- [103] Vachon-Preseuse E., Tetreault P., Petre B. et al.: Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain* 2016; 139: 1958–1970.
- [104] Valencia C., Fillingim R.B., Bishop M. et al.: Investigation of central pain processing in postoperative shoulder pain and disability. *Clin J Pain* 2014; 30: 775–786.
- [105] Volkow N.D., Collins F.S.: The role of science in addressing the opioid crisis. *N Engl J Med* 2017; 377: 391–394.
- [106] Wang D., Frey-Law L.A.: Multisensory sensitivity differentiates between multiple chronic pain conditions and pain-free individuals. *PAIN* 2023; 164: e91–e102.
- [107] Wang L., Guyatt G.H., Kennedy S.A. et al.: Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ* 2016; 188: E352–E361.
- [108] Wang O., Lee S.W., O'Doherty J., Seymour B., Yoshida W.: Model-based and model-free pain avoidance learning. *Brain Neurosci Adv* 2018; 2: 2398212818772964.
- [109] Wang W.T., Zhao Y.N., Han B.W., Hong S.J., Chen Y.Q.: Circulating microRNAs identified in a genome-wide serum microRNA expression analysis as non-invasive biomarkers for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 281–289.
- [110] Williams A.C.d.C., Fisher E., Hearn L., Eccleston C.: Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8: CD007407.
- [111] Wirth B., Humphreys B.K., Peterson C.: Importance of psychological factors for the recovery from a first episode of acute non-specific neck pain – a longitudinal observational study. *Chiropract Man Ther* 2016; 24: 9.
- [112] Woolf C.J.: Capturing novel non-opioid pain targets. *Biol Psychiatry* 2020; 87: 74–81.
- [113] Wylde V., Palmer S., Learmonth I.D., Dieppe P.: The association between pre-operative pain sensitisation and chronic pain after knee replacement: an exploratory study. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 1253–1256.
- [114] Yang M.M.H., Hartley R.L., Leung A.A. et al.: Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9: e025091.
- [115] Yang X.H., Zhang B.L., Gu Y.H. et al.: Association of sleep disorders, chronic pain, and fatigue with survival in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of clinical trials. *Sleep Med* 2018; 51: 59–65.
- [116] Yarnitsky D., Crispel Y., Eisenberg E. et al.: Prediction of chronic postoperative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *PAIN* 2008; 138: 22–28.
- [117] Young Casey C., Greenberg M.A., Nicassio P.M., Harpin R.E., Hubbard D.: Transition from acute to chronic pain and disability: a model including cognitive, affective, and trauma factors. *PAIN* 2008; 134: 69–79.
- [118] Zhou Q., Souba W.W., Croce C.M., Verne G.N.: MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2010; 59: 775–784.

**Liczba znaków:** 88 830 **Liczba stron:** 19 **Tabele:** 3 **Ryciny:** 4 **Piśmiennictwo:** 118

**Konflikt interesów:** Informacja dotycząca konfliktu interesów dostępna w artykule na str. 16.

**Prawa autorskie:** Copyright © IASP. Published with permission by Index Copernicus Sp. z o.o.

**Autor do korespondencji:** Kathleen A. Sluka, Department of Physical Therapy and Rehabilitation Science, Department of Neuroscience and Pharmacology, Pain Research Program, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA 52242, United States; E-mail: kathleen-sluka@uiowa.edu

**Tłumaczenie z języka angielskiego:** Meddea Biuro tłumaczeń medycznych.