



ĽUDSKÉ BUNKY A TKANIVÁ V PREDKLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH: INDUKOVANÉ PLURIPOTENTNÉ KMEŇOVÉ BUNKY

Preložila: MUDr. Darina Hasarová

Bolesť je adaptívna, pretože nás varuje pred hroziacim poškodením, ale chronická bolesť je maladaptívna a vyžaduje komplexnú lekársku starostlivosť. Nociceptory sú tie sensorické neuróny, ktoré sa špecializujú na identifikáciu škodlivých stimulov (stimuly, ktoré môže spôsobiť poškodenie tkaniva). Za normálnych okolností majú vysoký prah pre bolestivý stimul, ale poranenie nervu, zápal tkaniva alebo genetické poruchy spôsobujú senzibilizáciu týchto nociceptorov, čo môže viesť k chronickej bolesti. Poznanie molekulárneho základu excitability týchto neurónov a to, ako reagujú na chorobu alebo poškodenie, je rozhodujúce pre vývoj nových a účinnejších liekov na liečbu bolesti. Rovnako je dôležité, aby v predklinickom testovaní terapeutických postupov boli použité ľudské neuronálne tkanivá, pretože sú druhovo špecifické a môžu existovať rozdiely v konečných výsledkoch.

Súčasná experimentálne prístupy k štúdiu bolesti

Úspešný vývoj nových spôsobov liečby bolesti bol brzdený viacerými faktormi, ktoré musia byť zdefinované, aby sa preklenuli priepasti medzi základnými predklinickými poznatkami a ich aplikáciou do kliniky. Štúdie na zvieratách boli neoceniteľné pri objasňovaní úlohy špecifických molekúl a okruhov pri transdukcii a prenose škodlivých stimulov a pre predklinické in vivo farmakologické štúdie [27], ale paradigmy pre testovania bolesti boli uznané ako prekážka úspešného vývoja liekov prospešných pre klinickú prax. [36]. Nové paradigmy na testovanie bolestivého správania zvierat boli vyvinuté pre viac relevantný prenos výsledky [31; 40].

Ďalšou prekážkou sú druhovo špecifické rozdiely na molekulárnej a funkčnej úrovni so zameraním



na účinnosť nových výskumných liekov. [5; 11-13; 16; 29; 33; 41]. Takže testovanie skúšaných liekov na ľudských bunkových modeloch je „mostom“ k prenosu výsledkov. [28]

Senzorické neuróny odvodené z indukovaných pluripotentných kmeňových buniek. (iPSC)

Použitie ľudských buniek, vrátane DRG neurónov v predklinickom štádiu štúdií skúšaných liekov má výhodu pri hodnotení cieľového prepojenia a účinnosti liekov v prirodzenom bunkovom prostredí. Aj keď je rastúci záujem o používanie ľudských DRG neurónov na bunkovej báze, je stále ťažké získať prirodzené neuróny DRG vo veľkom rozsahu pre široké použitie v predklinických štúdiách [28] a pretože sú postmitotické, nie sú prístupné na rozsiahle genómové inžinierstvo alebo expanziu. Vývoj postupov na diferenciáciu senzorických neurónov od iPSC (iPSC-SN) [2] poskytol technologickú platformu na pochopenie patofyziológie chorôb, vrátane mechanizmov poškodenia neurónov a hyperexcitability, vývoj bunkových testov na skrining a validáciu nových liekov pred spustením nákladných klinických skúšok a na identifikáciu a validáciu biomarkerov alebo na iPSC-SN, ktoré slúžia ako biomarkery ochorenia per se [22; 32]

iPSC-SN na štúdium mechanizmov chorôb

iPSC si zachovávajú genetický pôvod a vrodenú transkripčnú výbavu jednotlivcov [14; 30; 39], čo umožňuje mechanistické štúdium chorôb, ktoré sú zbavené potenciálnych artefaktov, ktoré by mohli pochádzať z nadmernej expresie alebo transgénnych štúdií na zvieratách.

iPSC-SN špecifické pre pacienta, poskytujú model bolesti pre „chorobu na tanieri“, najlepšie príklady pochádzajú zo štúdií bolestivých porúch súvisiacich s Nav1.7 zdedených erytromelalgia (IEM) a pri vrodenej necitlivosti na bolesť (CIP) [1; 19; 21; 23; 38]. Štúdie ukázali, že iPSC-SN špecifické pre pacienta nesúce mutácie zosilnenia funkcie v Nav1.

Naproti tomu iPSC-SN pacientov s CIP súvisiacim s Nav1.7 vykazovali nižšiu excitabilitu ako kontrolné skupiny. Dôležité je, že excitabilita bola normalizovaná, keď bola jedna z mutácií



opravená pomocou editovania genómu CRISPR-Cas9 [19]. Ďalšie príklady pacientov špecifických pre iPSC-SN, ktoré sa používajú na štúdium mechanizmov bolesti zahŕňajú migrénu [26] a množstvo rôznych typov neuropatií, ako je neuropatia malých vlákien (SFN) a Fabryho choroba [15].

SFN sa často objavuje v období nástupu dospelosti a je spojená s redukciou počtu intraepidermálnych nervových vlákien v koži. Klinickými príznakmi sú chronické bolesti páľivého charakteru. Je to spojené s variantmi v napäťovo riadených sodíkových kanáloch [9] a iPSC-SN sú užitočným modelom na štúdium účinkov týchto variant na neurónovú excitabilitu [25] a potenciálne štúdium prepojenia medzi bunkovou funkciou a anatomickou stratou nervových vlákien. Dedičná senzorická neuropatia typu 1 (HSN-1) je bolestivá neuropatia postihujúca najmä malé vlákna, čo je spôsobené heterozygotnými mutáciami v géne SPTLC1. To vedie k zmene metabolizmu sfingolipidov a produkcii toxických látok deoxysfingobázy (DSBs). Zvýšené DSB sú detekovateľné v ľudskom iPSCd-SN u HSN1 pacientov spolu so zníženou produkciou komplexu gangliozidov, degeneráciou axónov a hyperexcitabilitou. Tieto poznatky sa potom použili na testovanie liečby, modifikujúcej ochorenie pridaním serínu, ktorý znižuje produkciu DSB, čím by mohol predísť vzniku mnohých týchto zmien [3].

iPSC-SN pre personalizovanú medicínu.

Vývoj iPSC-SN špecifických pre pacienta poskytuje príležitosť otestovať reakciu týchto neurónov na špecifickú medikamentóznú liečbu. Potlačenie excitability iPSC-SN špecifických pre pacienta po konkrétnom lieku by mohol dosiahnuť cieľový efekt in vivo aj predpoklad, že pacient môže mať prospech z takejto liečby, zatiaľ čo slabá odpoveď neurónov in vitro by tomu nenasvedčovala a liečba pacienta týmto liekom nemusí byť účinná.

Toto je podstata personalizovanej medicíny, ktorá znižuje potrebu prístupu k liečbe metódou pokus-omyl. Je malý počet prípadov s použitím iPSC-SN špecifického pre pacienta v ktorých princípy tejto personalizovanej medicíny zdá sa, že boli splnené [1; 25]. zatiaľ, čo tento prístup



môže byť užitočný pri malých klinických štúdiách, pri vytváraní a udržiavaní iPSC-SN je práca náročná a nákladná, a preto je potrebné ju rozšíriť a najlepšie zautomatizovať pre široké použitie v praxi.

iPSC-SN: Genetický substrát pre identifikáciu nových možností vývoja liekov

S výnimkou prípadov CIP, reakcia bolesti na škodlivý stimul je univerzálna, avšak individuálna skúsenosť je variabilná. Táto interindividuálna variabilita v reakcii na ten istý podnet súvisí s genetickými a epigenetickými faktormi [4; 6; 17; 24; 42].

Paralely medzi bolesťou a hyperexcitabilitou iPSC-SN špecifického pre pacienta by mohla poskytnúť príležitosť, objaviť modifikatory génov, ktoré prispievajú k individuálnemu vnímaniu bolesti.

Nedávne štúdie využili dostupnosť dobre fenotypovaných členov tej istej rodiny s bolestivou poruchou IEM v dôsledku rovnakej Nav1.7 mutácie so ziskom funkcie S241T alebo F1449V, ktoré ukázali zreteľné rozdiely v charakteristických znakoch bolesti [10; 20; 38]. To umožňuje vytvoriť a overiť model „odolnosti proti bolesti“ ktorý je začiatkom k identifikácii modifikátorov génov, ktoré spôsobujú interindividuálne rozdiely v neurónovej excitabilite a ktoré môžu prispieť k interindividuálnym rozdielom bolestivých symptómov u týchto subjektov [23; 38].

Nezávislým exomovým skrúingom a simulovanými analýzami boli identifikované varianty v Kv7.2 a Kv7.3 u odolného subjektu a funkčné testovanie poskytlo dôkaz o úlohe týchto variantov v regulácii excitability iPSC-SN podporujúcej prítomnosť periférnej zložky odolnosti voči bolesti. Odporúčanie zamerať sa cielene na kanály Kv7 môže byť efektívnou cestou na liečbu bolesti.

Aj keď sú kanály Kv7 uznávané ciele pri štúdiách bolesti a otvárače kanálov Kv7.2/Kv7.3 tlmia nociceptívne správanie na zvieracích modeloch bolesti, na celkovej reakcii na bolesť u týchto subjektov sa nepochybne podieľajú aj ďalšie modifikované gény. [7; 35] Tento bunkovo autonómny prístup môže viesť k identifikácii ďalších modifikujúcich génov a teda nové výzvy pre



vývoj liekov.

Záver

iPSC-SN špecifické pre pacienta poskytuje silný bunkový autonómny systém, ktorý koreluje medzi excitabilitou týchto neurónov a bolesťou u určitých fenotypov pacientov s bolesťou a na testovanie odpovede na lieky alebo iné terapeutické prístupy, čo zvyšuje hodnotu týchto predklinických údajov pre ďalší klinický vývoj skúmaných látok. Aj keď iPSC-SN neobmedzuje úplne heterogenita ľudských neurónov DRG [8; 22] napriek tomu sa uvádza, že u dospelých ľudí bolo nájdených 80 % prepisov DRG neurónov [37]. Okrem toho súčasné odlišné protokoly neboli úspešné pri reprodukovateľnom generovaní plného obsahu

komplement komponentov elektrogenozómu, ktorý je prítomný v natívnych neurónoch [8]. Napriek týmto obmedzeniam in vitro štúdie iPSC-SN u ľudských neurónov DRG (ak sú k dispozícii) už posunuli naše chápanie bunkového základu patofyziológie bolesti a sľubujú zlepšenie šanci na úspešné prepojenie predklinických údajov o skúšaných liekoch na klinické použitie. Existujú sľubné prístupy riešiť tieto obmedzenia a zlepšiť užitočnosť iPSC v predklinických štúdiách. Spoločné kultúry iPSC-SN a iPSC získané z kožného tkaniva povedú k experimentálnemu systému „orgán v miske“. Medzi ďalšie vzrušujúce pokroky patrí transplantácia ľudského iPSC do DRG hlodavcov in vivo [34] a rast DRG organoidov [18], . V oboch prípadoch ide o na využitie mikroniche prostredie na odlíšenie ľudského zmyslového vnímania v prirodzenejšom prostredí. Predpokladáme, že použitie iPSC špecifického pre daný subjekt predstavuje významný pokrok v tejto oblasti a pomôže pri premostení translačnej priepasti medzi predklinickými poznatkami a vývojom účinných analgetík.

Literatúra

[1] Cao L, McDonnell A, Nietzsche A, Alexandrou A, Saintot PP, Loucif AJ, Brown AR, Young G, Mis M, Randall A,



IASP 2022
GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET



Waxman SG, Stanley P, Kirby S, Tarabar S, Gutteridge A, Butt R, McKernan RM, Whiting P, Ali Z, Bilsland J, Stevens

EB. Pharmacological reversal of a pain phenotype in iPSC-derived sensory neurons and patients with inherited erythromelalgia. *Sci Transl Med* 2016;8(335):335ra356.

[2] Chambers SM, Qi Y, Mica Y, Lee G, Zhang XJ, Niu L, Bilsland J, Cao L, Stevens E, Whiting P, Shi SH, Studer L.

Combined small-molecule inhibition accelerates developmental timing and converts human pluripotent stem cells into nociceptors. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):715-720.

[3] Clark AJ, Kugathasan U, Baskozos G, Priestman DA, Fugger N, Lone MA, Othman A, Chu KH, Blesneac I, Wilson

ER, Laura M, Kalmar B, Greensmith L, Hornemann T, Platt FM, Reilly MM, Bennett DL. An iPSC model of hereditary

sensory neuropathy-1 reveals L-serine-responsive deficits in neuronal ganglioside composition and axoglial interactions. *Cell Rep Med* 2021;2(7):100345.

[4] Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014;17(2):192-200.

[5] Dib-Hajj SD, Tyrrell L, Cummins TR, Black JA, Wood PM, Waxman SG. Two tetrodotoxin-resistant sodium channels in human dorsal root ganglion neurons. *FEBS Lett* 1999;462(1-2):117-120.

[6] Dib-Hajj SD, Waxman SG. Translational pain research: Lessons from genetics and genomics. *Sci Transl Med* 2014;6(249):249sr244.

[7] Du X, Gao H, Jaffe D, Zhang H, Gamper N. M-type K(+) channels in peripheral nociceptive pathways. *Br J Pharmacol* 2018;175(12):2158-2172.

[8] Eberhardt E, Havlicek S, Schmidt D, Link AS, Neacsu C, Kohl Z, Hampl M, Kist AM, Klinger A, Nau C, Schuttler J,

Alzheimer C, Winkler J, Namer B, Winner B, Lampert A. Pattern of Functional TTX-Resistant Sodium Channels Reveals

a Developmental Stage of Human iPSC- and ESC-Derived Nociceptors. *Stem Cell Reports* 2015;5(3):305-313.

[9] Eijkenboom I, Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, de Greef BTA, Lindsey P, Almomani R, Marchi M, Vanoevelen J, Smeets HJM, Waxman SG, Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG, Gerrits MM. Yield of peripheral sodium channels gene screening in pure small fibre neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2019;90(3):342-352.

[10] Geha P, Yang Y, Estacion M, Schulman BR, Tokuno H, Apkarian AV, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Pharmacotherapy

for Pain in a Family With Inherited Erythromelalgia Guided by Genomic Analysis and Functional Profiling. *JAMA Neurol* 2016;73(6):659-667.

[11] Giblin JP, Etayo I, Castellanos A, Andres-Bilbe A, Gasull X. Anionic Phospholipids Bind to and Modulate the Activity of Human TRESK Background K(+) Channel. *Mol Neurobiol* 2019;56(4):2524-2541.

[12] Han C, Estacion M, Huang J, Vasylyev DV, Zhao P, Dib-Hajj S, Waxman SG. Human Nav1.8: enhanced persistent and ramp currents contribute to distinct firing properties of human DRG neurons. *J Neurophysiol* 2015;113(9):3172-3185.

[13] Hartung JE, Moy JK, Loeza-Alcocer E, Nagarajan V, Jostock R, Christoph T, Schroeder W, Gold



IASP 2022
GLOBAL YEAR

Translating Pain Knowledge to Practice

FACT SHEET



MS. Voltage gated calcium channels in human dorsal root ganglion neurons. *Pain* 2021(doi: 10.1097/j.pain.0000000000002465.).

[14] Inoue S, Murata K, Tanaka A, Kakuta E, Tanemura S, Hatakeyama S, Nakamura A, Yamamoto C, Kosakai K, Yoshino M. Ionic channel mechanisms mediating the intrinsic excitability of Kenyon cells in the mushroom body of the cricket brain. *J Insect Physiol* 2014.

[15] Klein T, Gunther K, Sommer CL, Edenhofer F, Uceyler N. Generation of patient-derived sensory neurons using iPSCs & smNPCs obtained from patients with Fabry disease. <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4376/presentation/19713> 2017.

[16] Liu C, Au JD, Zou HL, Cotten JF, Yost CS. Potent activation of the human tandem pore domain K channel TRESK with clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2004;99(6):1715-1722.

[17] Lotsch J, Doehring A, Mogil JS, Arndt T, Geisslinger G, Utsch A. Functional genomics of pain in analgesic drug development and therapy. *Pharmacol Ther* 2013;139(1):60-70.

[18] Mazzara PG, Muggeo S, Luoni M, Massimino L, Zaghi M, Valverde PT, Brusco S, Marzi MJ, Palma C, Colasante G, Iannielli A, Paulis M, Cordiglieri C, Giannelli SG, Podini P, Gellera C, Taroni F, Nicassio F, Rasponi M, Broccoli V.

Frataxin gene editing rescues Friedreich's ataxia pathology in dorsal root ganglia organoid-derived sensory neurons. *Nat Commun* 2020;11(1):4178.

[19] McDermott LA, Weir GA, Themistocleous AC, Segerdahl AR, Blesneac I, Baskozos G, Clark AJ, Millar V, Peck LJ, Ebner D, Tracey I, Serra J, Bennett DL. Defining the Functional Role of NaV1.7 in Human Nociception. *Neuron* 2019;101(5):905-919

[20] McDonnell A, Schulman B, Ali Z, Dib-Hajj SD, Brock F, Cobain S, Mainka T, Vollert J, Tarabar S, Waxman SG.

Inherited erythromelalgia due to mutations in SCN9A: natural history, clinical phenotype and somatosensory profile. *Brain* 2016;139(Pt 4):1052-1065.

[21] Meents JE, Bressan E, Sontag S, Foerster A, Hautvast P, Rosseler C, Hampl M, Schuler H, Goetzke R, Chi Le TK, Kleggetveit IP, Le Cann K, Kerth C, Rush AM, Rogers M, Kohl Z, Schmelz M, Wagner W, Jorum E, Namer B,

Winner B, Zenke M, Lampert A. The role of Nav1.7 in human nociceptors: insights from human iPS cell-derived sensory neurons of erythromelalgia patients. *Pain* 2019.

22] Middleton SJ, Barry AM, Comini M, Li Y, Ray PR, Shiers S, Themistocleous AC, Uhelski ML, Yang X, Dougherty

PM, Price TJ, Bennett DL. Studying human nociceptors: from fundamentals to clinic. *Brain* 2021;144(5):1312-1335.

[23] Mis MA, Yang Y, Tanaka BS, Gomis-Perez C, Liu S, Dib-Hajj F, Adi T, Garcia-Milian R, Schulman BR, Dib-Hajj

SD, Waxman SG. Resilience to Pain: A Peripheral Component Identified Using Induced Pluripotent Stem Cells and Dynamic Clamp. *J Neurosci* 2019;39(3):382-392.

[24] Mogil JS. Sources of Individual Differences in Pain. *Annu Rev Neurosci* 2021;44:1-25.

[25] Namer B, Schmidt D, Eberhardt E, Maroni M, Dorfmeister E, Kleggetveit IP, Kaluza L, Meents J, Gerlach A, Lin Z, Winterpacht A, Dragicevic E, Kohl Z, Schuttler J, Kurth I, Warncke T, Jorum E, Winner B, Lampert A. Pain relief in a neuropathy patient by lacosamide: Proof of principle of clinical translation from patient-specific iPS



cell-derived nociceptors. *EBioMedicine* 2019;39:401-408.

[26] Pettingill P, Weir GA, Wei T, Wu Y, Flower G, Lalic T, Handel A, Duggal G, Chintawar S, Cheung J, Arunasalam K, Couper E, Haupt LM, Griffiths LR, Bassett A, Cowley SA, Cader MZ. A causal role for TRESK loss of function in

migraine mechanisms. *Brain* 2019;142(12):3852-3867.

[27] Price TJ, Basbaum AI, Bresnahan J, Chambers JF, De Koninck Y, Edwards RR, Ji RR, Katz J, Kavelaars A, Levine JD, Porter L, Schechter N, Sluka KA, Terman GW, Wager TD, Yaksh TL, Dworkin RH. Transition to chronic pain: opportunities for novel therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018;19(7):383-384.

[28] Renthal W, Chamessian A, Curatolo M, Davidson S, Burton M, Dib-Hajj S, Dougherty PM, Ebert AD, Gereau RWt, Ghetti A, Gold MS, Hoben G, Menichella DM, Mercier P, Ray WZ, Salvemini D, Seal RP, Waxman S, Woolf CJ,

Stucky CL, Price TJ. Human cells and networks of pain: Transforming pain target identification and therapeutic development. *Neuron* 2021;109(9):1426-1429.

[29] Serrano A, Mo G, Grant R, Pare M, O'Donnell D, Yu XH, Tomaszewski MJ, Perkins MN, Seguela P, Cao CQ. Differential

expression and pharmacology of native P2X receptors in rat and primate sensory neurons. *J Neurosci* 2012;32(34):11890-11896.

[30] Soliman MA, Aboharb F, Zeltner N, Studer L. Pluripotent stem cells in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2017;22(9):1241-1249.

[31] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.

[32] Tracey I, Woolf CJ, Andrews NA. Composite Pain Biomarker Signatures for Objective Assessment and Effective Treatment. *Neuron* 2019;101(5):783-800.

[33] Valeyev AY, Hackman JC, Wood PM, Davidoff RA. Pharmacologically novel GABA receptor in human dorsal root ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1996;76(5):3555-3558.

[34] Viventi S, Frausin S, Howden SE, Lim SY, Finol-Urdaneta RK, McArthur JR, Abu-Bonsrah KD, Ng W, Ivanusic J, Thompson L, Dottori M. In vivo survival and differentiation of Friedreich ataxia iPSC-derived sensory neurons transplanted in the adult dorsal root ganglia. *Stem Cells Transl Med* 2021;10(8):1157-1169.

[35] Wu Z, Li L, Xie F, Du J, Zuo Y, Frost JA, Carlton SM, Walters ET, Yang Q. Activation of KCNQ Channels Suppresses Spontaneous Activity in Dorsal Root Ganglion Neurons and Reduces Chronic Pain after Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma* 2017;34(6):1260-1270.

[36] Yeziarski RP, Hansson P. Inflammatory and Neuropathic Pain From Bench to Bedside: What Went Wrong? *J Pain* 2018;19(6):571-588.

[37] Young GT, Gutteridge A, Fox HD, Wilbrey AL, Cao L, Cho LT, Brown AR, Benn CL, Kammonen LR, Friedman JH,

Bictash M, Whiting P, Bilsland JG, Stevens EB. Characterizing Human Stem Cell-derived Sensory Neurons at the Single-cell Level Reveals Their Ion Channel Expression and Utility in Pain Research. *Mol Ther* 2014;22(8):1530-1543.

[38] Yuan JH, Estacion M, Mis MA, Tanaka BS, Schulman BR, Chen L, Liu S, Dib-Hajj FB, Dib-Hajj SD, Waxman SG.



KCNQ variants and pain modulation: a missense variant in Kv7.3 contributes to pain resilience. *Brain Commun* 2021;3(3):fcab212.

[39] Zeltner N, Studer L. Pluripotent stem cell-based disease modeling: current hurdles and future promise. *Curr Opin Cell Biol* 2015;37:102-110.

[40] Zhang H, Lecker I, Collymore C, Dokova A, Pham MC, Rosen SF, Crawhall-Duk H, Zain M, Valencia M, Filippini

HF, Li J, D'Souza AJ, Cho C, Michailidis V, Whissell PD, Patel I, Steenland HW, Virginia Lee WJ, Moayed M, Sterley

TL, Bains JS, Stratton JA, Matyas JR, Biernaskie J, Dubins D, Vukobradovic I, Bezginov A, Flenniken AM, Martin LJ, Mogil JS, Bonin RP. Cage-lid hanging behavior as a translationally relevant measure of pain in mice. *Pain* 2021;162(5):1416-1425.

[41] Zhang X, Priest BT, Belfer I, Gold MS. Voltage-gated Na⁺ currents in human dorsal root ganglion neurons. *Elife* 2017;6.

[42] Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience* 2016;338:36-62.

AUTHORS

Calia Morais, PhD

Jairo Moyano, MD PhD

Joletta Belton

Nomaqhawe Moyo, MD