

Métodos rigurosos para los modelos de dolor neuropático basados en células madres: Información para investigadores

- Pascal Röderer, PhD, Instituto de Neurofisiología, Clínica Universitaria RWTH, Aachen, Alemania; Centro científico para el dolor neuropático Aachen SCNAACHEN, Clínica Universitaria RWTH, Aachen, Alemania.
- Hajira Elahi, PhD, Departamento de Medicina del Dolor, Universidad de Texas, Department of Pain Medicine, Centro oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, Houston, Texas, EEUU.
- Patrick Dougherty, PhD, Departamento de Medicina del dolor, Centro oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, Houston, Texas, EEUU.
- Angelika Lampert, MD, Instituto de Neurofisiología, Clínica Universitaria RWTH, Aachen, Alemania; Centro científico para el dolor neuropático Aachen SCNAACHEN, Clínica Universitaria RWTH, Aachen, Alemania
- Franziska Denk, DPhil, Centro Wolfson de Sensorialidad, Dolor y Regeneración (SPaRC), Campus Guy, King's College, Londres, Reino Unido.
- Margarita Calvo, PhD, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- Neil O'Connell, PhD, Centro para la Salud y Bienestar a lo largo de la vida, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Brunel, Londres, Reino Unido.

Introducción

Esta ficha informativa tiene como objetivo tender un puente entre la investigación sobre el dolor y la investigación con células madre resumiendo los recursos y recomendaciones claves para modelar el dolor neuropático utilizando modelos in vitro derivados de células madre humanas.

Las limitaciones traslacionales de los modelos preclínicos tradicionales de dolor neuropático han impulsado un mayor interés en el desarrollo de sistemas experimentales robustos basados en humanos.

En respuesta, las neuronas sensoriales derivadas de células madre pluripotenciales inducidas (iPSC por sus siglas en inglés) han emergido como una plataforma experimental central con un alto potencial translacional. Estos modelos ofrecen una ventaja clave sobre muchos enfoques existentes, incluyendo su escalabilidad y la capacidad para modelar las variaciones genéticas humanas, lo que permite una caracterización funcional y la detección de fármacos que actúan directamente en las neuronas sensoriales humanas.

Actualmente, un número creciente de estudios utiliza esta tecnología para modelar un amplio rango de condiciones de dolor neuropático. Ésta rápida expansión subraya la necesidad de contar con

marcos metodológicos estandarizados para garantizar el rigor, la reproducibilidad y la relevancia traslacional de los hallazgos experimentales.

Es importante destacar que el modelo de enfermedades neurológicas basado en células iPSC es un campo establecido. La extensa bibliografía en ésta área^[13,15,26] proporciona una base sólida a partir de la cual se pueden adaptar y aplicar las mejores prácticas a la neurobiología sensorial y del dolor:

Ejemplos de condiciones de dolor neuropático que han sido modeladas utilizando células iPSC

Los modelos in vitro de condiciones genéticas de dolor han podido resumir los fenotipos específicos de pacientes en células iPSC. Los modelos de eritromelalgia hereditaria debido a mutaciones de ganancia de función de Nav1.7, revelaron una mayor actividad espontánea, frecuencia de disparo y ráfagas, así como una mayor sensibilidad al calor de las células ISNS derivadas de pacientes al compararlas con controles^[1,6,37]. Resultados similares se observaron en un modelo específico de paciente de neuropatía de fibras pequeñas. Aquí, una intervención farmacológica que normalizaba el comportamiento de disparo de ISNS posteriormente fue exitosamente trasladada a un paciente^[41]. Las mutaciones de pérdida de función de Nav1.7, que producen la insensibilidad congénita al dolor, resultaron en una excitabilidad reducida de iSNs^[36].

Más allá de los resultados electrofisiológicos y del deterioro del crecimiento de las neuritas, evidencias de señalización de neurotrofinas e integridad paranodal fueron reportadas en un modelo iSN de neuropatía sensorial hereditaria^[9]. Similarmente, se reportó sobre la desregulación axonal en un modelo iSN de la Enfermedad de Fabry^[17]. Los estudios de neurotoxicidad centrados en las neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia revelaron alteraciones morfológicas dependientes de la dosis, como la reducción del crecimiento de las neuritas, retracción y fragmentación de los axones, además de una menor viabilidad celular y una mayor expresión de genes de daño neuronal, estrés celular y apoptosis^[5,20,38,50].

Además de los modelos de condiciones de dolor neuropático, se han utilizado células iSNs como una herramienta para trasladar hallazgos de modelos animales a sistemas humanos in vitro, por ejemplo, la modulación de la señalización de PKA a través de toxinas del ántrax o silenciamiento químico genético de nociceptores hiperactivos^[45,60].

Reclutamiento de pacientes y bancos de células madre

Al reclutar donantes para proyectos de investigación basados en células iPSC, es fundamental destacar la necesidad de contar con la aprobación ética de las autoridades locales y de proporcionarles información completa para obtener su consentimiento informado. Orzechowski et al.^[44] sugieren y resumen la información que debe incluirse en los materiales de consentimiento, la cual debe incluir información general del estudio, el posible uso de las células en futuras investigaciones (comerciales), el almacenamiento del material del paciente y las líneas celulares, así como también cómo lidiar con hallazgos médicos incidentales. Siempre que sea posible se deben recopilar datos demográficos, clínicos, médicos, diagnósticos y genéticos detallados y vincularlos con las líneas celulares generadas^[13]. La cohorte seleccionada para un estudio basado en células iPSC debe adaptarse a la pregunta de investigación específica del estudio y buscar una muestra representativa y diversa.

Además de la reprogramación de líneas celulares de iPSC para un nuevo estudio, se pueden obtener nuevas líneas de células iPSC ya reprogramadas y con control de calidad, provenientes de controles o de pacientes con enfermedades de diferentes bancos de células, repositorios o directamente desde el laboratorio que generó y publicó las líneas.

A continuación se presenta una lista de bancos de células madre pluripotenciales (PSC por sigla en inglés): Iniciativa Africana de iPSC, Banco celular de Australia, Coriell, Banco Europeo de células madre pluripotenciales, HipSci, Repositorio indio de células madre, Banco Nacional de células madre de Korea, Repositorio de la fundación de células madre de Nueva York, NINDS Repositorio de células humanas e información de NINDS, RIKEN BRC Japón, Registro de células humanas pluripotentes, Banco de células madre de Reino Unido, WiCell.

Reprogramación y control de calidad de la células madre pluripotenciales

Desde el descubrimiento de la reprogramación epigenética en el 2006, la tecnología de las células iPSC se ha consolidado como una plataforma robusta y ampliamente adoptada, respaldada por protocolos establecidos y estándares de control de calidad que garantizan la reproducibilidad, integridad genómica y relevancia biológica. Por ello, es fundamental tener en cuenta varios aspectos claves al generar y utilizar las líneas de células iPSC para modelar los mecanismos de dolor neuropático.

El tejido de origen utilizado para la reprogramación debe seleccionarse cuidadosamente y reportarse explícitamente, ya que las células somáticas pueden portar una alteración genética o epigenética adquirida que persistan después de la reprogramación^[43]. Por ejemplo, los fibroblastos dérmicos pueden acumular mutaciones asociadas a la radiación UV o a la edad que pueden conservarse en las líneas derivadas de células iPSC^[40,56]. Siempre que sea factible, las células mononucleares de sangre periférica (PBMCs por su sigla en inglés) ofrecen ventajas, como su facilidad de recolección y menor carga mutacional ambiental. La reprogramación debe realizarse, preferiblemente utilizando abordajes que no integren el genoma, como el virus Sendai, métodos basados en ARN mensajero para minimizar la mutagénesis por inserción. Las líneas iPSC deben evaluarse para determinar la estabilidad genómica mediante cariotipo o análisis del número de copias y las líneas derivadas de donantes femeninas deben evaluarse para determinar el estado de inactivación del cromosoma X, especialmente cuando sea relevante para estudios genéticos del dolor^[10].

Debido a la sensibilidad de las células madre pluripotenciales a las condiciones de cultivo y para garantizar la fiabilidad experimental, los cultivos deben someterse a controles periódicos para detectar contaminación microbiana (por ejemplo mycoplasma) y se requiere el uso de medios y matrices químicamente definidos y libres de componentes de origen animal para reducir la variabilidad entre lotes y mejorar la reproducibilidad entre laboratorios. La Sociedad Internacional para la Investigación con Células Madres (ISSCR por su sigla en inglés) publicó recientemente los estándares para el uso de células madre humanas en investigación^[55], así como recomendaciones para la presentación y publicación de resultados con células madre humanas pluripotenciales^[47].

Estrategias de diferenciación, control de calidad y validación del tipo celular

Durante los últimos 15 años se han publicado múltiples protocolos para la obtención in vitro de neuronas sensoriales periféricas humanas a partir de células madre pluripotenciales^[27]. La mayoría de estos protocolos se pueden dividir en uno de estos tres enfoques:

1. Diferenciación de neuronas sensoriales a partir de células iPSC guiadas por moléculas pequeñas.
2. Diferenciación de neuronas sensoriales a partir de células iPSC guiadas por la sobreexpresión de factores de transcripción que determinan el destino celular.
3. Generación de una población estable de progenitores neurales o células de la cresta neural a partir de células iPSCs que posteriormente pueden diferenciarse en neuronas sensoriales u otros derivados de la cresta neural.

La mayoría de los protocolos publicados generan una población genérica o mixta de neuronas sensoriales [2,4,14,19,22,31,39]. Sin embargo, algunos protocolos informan sobre la generación de cultivos enriquecidos con neuronas sensoriales nociceptivas [3,7,11,46,51], mecanorreceptivas [21,42,52] o propioceptivas [12,21] o sobre la clasificación de cultivos mixtos de neuronas sensoriales para subtipos específicos luego de la diferenciación [49].

Al implementar un protocolo de diferenciación, es muy importante validar y caracterizar el tipo celular generado. La identidad de las iSN debe validarse mediante la prueba de la coexpresión de marcadores generales de neuronas sensoriales (por ejemplo, *periferina*, *ISLET1*, *BRN3A*) y marcadores de subtipos específicos (por ejemplo, *TRPV1*, *TRKA*, *Nav1.7*, *Nav1.8*) [28]. Además la funcionalidad electrofisiológica puede evaluarse mediante registro de “patch clamp” y matrices de multielectrodos en combinación con agonistas o bloqueadores farmacológicos específicos [23,28]. Una advertencia: los modelos *in vitro* derivados de células madre imitan el desarrollo humano, por lo tanto, su estado de maduración y funcionalidad es un objetivo cambiante que evoluciona durante el cultivo. Se ha demostrado que los receptores opioides, aunque se expresan tempranamente en las células iSNs, inician la señalización intracelular solo después de tiempos prolongados de cultivo [48] y que la localización robusta en la membrana de *Nav1.7* también emerge sólo con el tiempo de cultivo [32]. Por lo tanto, al trabajar con un nuevo objetivo, es recomendable caracterizar su expresión, localización y función en el modelo de células iSN escogido durante un periodo prolongado. Los datos de transcriptoma generados a partir de células iSNs mediante protocolos comunes existentes, pueden utilizarse para orientar la selección inicial del modelo [e.g., 33].

Consideraciones estadísticas y diseño experimental

Al igual que la investigación *in vivo*, la traslación de los hallazgos de modelos basados en células iPSC a la clínica requiere de un diseño experimental robusto y abordajes estadísticos apropiados, por lo que varios aspectos deben ser considerados.

Los resultados primarios deben definirse *a priori* y los ensayos seleccionados deben medir directamente los conceptos biológicos que se investigarán [5,58]. Es importante destacar que a menudo se necesitan múltiples ensayos complementarios para validar los hallazgos, especialmente durante el desarrollo del modelo. Debido a la diversidad de protocolos de diferenciación utilizados para la generación de neuronas sensoriales, la maduración neuronal debe evaluarse y reportarse cuidadosamente. La expresión de marcadores por sí sola es insuficiente para definir la madurez funcional, por lo tanto, también se debe medir la función y excitabilidad de los canales iónicos, preferiblemente utilizando electrofisiología “patch-clamp” y/o registros de matrices multi electrodos (MEA por su sigla en inglés), para asegurar que el estado de desarrollo no introduzca variabilidad involuntaria [23]. La variabilidad también puede surgir entre rondas de diferenciación debido a la naturaleza de múltiples pasos que tiene este proceso. Para abordar esto, se deben recopilar datos de múltiples diferenciaciones independientes y varios clones cuando sea factible, y se debe considerar el lote de diferenciación durante el análisis.

Los conocimientos procedentes de otros campos de investigación basados en células

iPSC indican que el trasfondo genético es una fuente importante de variabilidad entre las líneas reprogramadas de iPSC [24,53]. Esta consideración es particularmente importante al modelar afecciones de dolor idiopáticas o mediadas por el ambiente, como neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN por su sigla en inglés). En tales casos los grupos experimentales deben incluir líneas de células iPSC derivadas de múltiples donantes en lugar de depender de mediciones repetidas de una sola línea. Los análisis transcriptómicos sugieren que los grupos habitualmente requieren de cuatro a seis líneas independientes, aunque el tamaño muestral apropiado debería determinarse mediante un análisis de potencia específico del modelo [13,18,29]. En el caso de trastornos de dolor monogénicos, como las canalopatías *Nav1.7*, el uso de controles isogénicos

proporciona una estrategia eficaz para el control del trasfondo genético, siempre y cuando se realice un control de calidad riguroso que excluya los efectos que estén fuera del objetivo de la edición del genoma.

Más allá del diseño experimental, la presentación precisa y consistente de los parámetros experimentales es fundamental para mantener el rigor metodológico. Los marcos estandarizados de presentación de informes, como las recomendaciones RIVER^[57], las directrices FAIR^[59], y el marco ENTRUST^[16] entregan una orientación práctica para una documentación transparente y se recomiendan encarecidamente para mejorar la reproducibilidad de los modelos de dolor neuropático entre laboratorios.

Conclusiones y perspectivas

Esta ficha informativa resume los métodos y conceptos actualmente disponibles para trabajar con modelos de dolor neuropático derivados de células madre y tiene como objetivo conectar a los investigadores con los recursos disponibles en la comunidad de investigación con células madre.

Si bien los modelos de células sensoriales inmaduras (iSN por su sigla en inglés) se han optimizado durante la última década y se han empleado con éxito para dilucidar mecanismos fisiopatológicos y fenotipos específicos de pacientes, persisten algunas limitaciones y desafíos: la falta del nicho natural de neuronas sensoriales en nuestros sistemas de cultivo, la necesidad de tiempos de maduración prolongados y una funcionalidad reducida de las iSN en comparación con las neuronas primarias de ganglios de la raíz dorsal hDRG en lo que respecta a ciertas dianas del dolor, por ejemplo TRPV1 y Nav1.9. La optimización de las condiciones de cultivo y los paradigmas de diferenciación debería ayudar a superar estos obstáculos. En los últimos años, ha aumentado el número de sistemas de cultivo más complejos, incluyendo los co-cultivos de iSNs humanas con células de Schwann primarias o derivadas de iPSC o células gliales satélites^[4,8,22,30,54], organoides de ganglios de la raíz dorsal derivados de iPSC^[34,35] y ensamblajes de organoides neuronales múltiples que reconstruyen la viña somatosensorial^[25].

El desarrollo y la aplicación de métodos rigurosos, así como la divulgación y el intercambio abierto de protocolos de diferenciación y cultivo dentro de nuestra comunidad de investigadores, ayudarán a mejorar aún más nuestros modelos de sistemas e investigación, acercándonos a una mejor comprensión del desarrollo, la función y las enfermedades de las neuronas periféricas.

Recurso

<https://youtu.be/iFfjQ5k7hqq?si=5b0y2wiiWNHGoV6g>. Vea un video de 8 minutos que repasa los conceptos clave, las estrategias de diferenciación y los consejos prácticos para trabajar con modelos derivados de células madre pluripotenciales inducidas (iPSC por su sigla en inglés) en contexto de la investigación del dolor neuropático, presentado por Pascal Röderer, PhD.

Referencias

1. Alich TC, Röderer P, Szalontai B, Golcuk K, Tariq S, Peitz M, Brüstle O, Mody I. Bringing to light the physiological and pathological firing patterns of human induced pluripotent stem cell-derived neurons using optical recordings. *Front Cell Neurosci* 2023;16:676. doi:10.3389/FNCEL.2022.1039957.
2. Alshawaf AJ, Viventi S, Qiu W, D'Abaco G, Nayagam B, Erlichster M, Chana G, Everall I, Ivanusic J, Skafidas E, Dottori M. Phenotypic and functional characterization of peripheral sensory neurons derived from human embryonic stem cells. *Sci Rep* 2018;8:603. doi:10.1038/s41598-017-19093-0.
3. Boisvert EM, Engle SJ, Hallowell SE, Liu P, Wang Z-W, Li X-J. The specification and maturation of nociceptive neurons from human embryonic stem cells. *Sci Rep* 2015;5:16821. doi:10.1038/srep16821.

4. Cai S, Han L, Ao Q, Chan Y-S, Shum DK-Y. Human Induced Pluripotent Cell-Derived Sensory Neurons for Fate Commitment of Bone Marrow-Derived Schwann Cells: Implications for Remyelination Therapy. *Stem Cells Transl Med* 2016;6:1–13. doi:10.5966/sctm.2015-0424.
5. Cantor EL, Shen F, Jiang G, Philips S, Schneider BP. Optimization of a human induced pluripotent stem cell-derived sensory neuron model for the in vitro evaluation of taxane-induced neurotoxicity. *Scientific Reports* 2024 14:1 2024;14:19075-. doi:10.1038/s41598-024-69280-z.
6. Cao L, McDonne A, Nitzsche A, Alexandrou A, Saintot PP, Loucif AJC, Brown AR, Young G, Mis M, Randal A, Waxman SG, Stanley P, Kirby S, Tarabar S, Gutteridge A, Butt R, McKernan RM, Whiting P, Ali Z, Bilslund J, Stevens EB. Pharmacological reversal of a pain phenotype in iPSC-derived sensory neurons and patients with inherited erythromelalgia. *Sci Transl Med* 2016;8.
7. Chambers SM, Qi Y, Mica Y, Lee G, Zhang XJ, Niu L, Bilslund 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;30:715–720. doi:10.1038/nbt.2249.
8. Clark AJ, Kaller MS, Galino J, Willison HJ, Rinaldi S, Bennett DLH. Co-cultures with stem cell-derived human sensory neurons reveal regulators of peripheral myelination. *Brain* 2017;140:898–913. doi:10.1093/brain/awx012.
9. Clark AJ, Kugathasan U, Baskozos G, Priestman DA, Fugger N, Lone MA, Othman A, Chu KH, Blesneac I, Wilson ER, Laurà 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;2:100345.
10. DeBoever C, Li H, Jakubosky D, Benaglio P, Reyna J, Olson KM, Huang H, Biggs W, Sandoval E, D'Antonio M, Jepsen K, Matsui H, Arias A, Ren B, Nariai N, Smith EN, D'Antonio-Chronowska A, Farley EK, Frazer KA. Large-Scale Profiling Reveals the Influence of Genetic Variation on Gene Expression in Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2017;20:533-546.e7. doi:10.1016/j.stem.2017.03.009.
11. Desiderio S, Vermeiren S, Van Campenhout C, Kricha S, Malki E, Richts S, Fletcher E V., Vanwelden T, Schmidt BZ, Henningfeld KA, Pieler T, Woods CG, Nagy V, Verfaillie C, Bellefroid EJ. Prdm12 directs nociceptive sensory neuron development by regulating the expression of the NGF Receptor TrkA. *Cell Rep* 2019;26:3522-3536.e5.
12. Dionisi C, Rai M, Chazalon M, Schiffmann SN, Pandolfo M. Primary proprioceptive neurons from human induced pluripotent stem cells: a cell model for afferent ataxias. *Sci Rep* 2020;10:1–12.
13. Dutan Polit L, Eidhof I, McNeill R V., Warre-Cornish KM, Yde Ohki CM, Walter NM, Sala C, Verpelli C, Radtke F, Galderisi S, Mucci A, Collo G, Edenhofer F, Castrén ML, Réthelyi JM, Ejlersen M, Hohmann SS, Ilieva MS, Lukjanska R, Matuleviciute R, Michel TM, de Vrij FMS, Kushner SA, Lendemeijer B, Kittel-Schneider S, Ziegler GC, Gruber-Schoffnegger D, Pasterkamp RJ, Kasri A, Potier MC, Knoblich JA, Brüstle O, Peitz M, Pich EM, Harwood AJ, Abranches E, Falk A, Vernon AC, Grünblatt E, Srivastava DP. Recommendations, guidelines, and best practice for the use of human induced pluripotent stem cells for neuropharmacological studies of neuropsychiatric disorders. *Neuroscience Applied* 2023;2:101125. doi:10.1016/J.NSA.2023.101125.
14. Eberhardt E, Namer B, Neureiter A, Körner J, Jørum E, Kurth I, Winner B, Lampert A. Spontaneous activity in pain patient stem cell-derived sensory neurons arises from one functional subclass. *Pain* 2025. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000003865.
15. Engle SJ, Blaha L, Kleiman RJ. Best Practices for Translational Disease Modeling Using Human iPSC-Derived Neurons. *Neuron* 2018;100:783–797. doi:10.1016/J.NEURON.2018.10.033.
16. ENTRUST-PE Framework. n.d. Available: <https://entrust-pe.org/>. Accessed 12 Feb 2026.
17. Erbacher C, Andrews A, Sauerwein T, Breyer M, Arampatzi P, Koch M, Lamer S, Gräfenhan T, Schlosser A, Üçeyler N. Axon guidance deficits in a human sensory-like neuron model of Fabry disease. *Exp Neurol* 2026;397:115564. doi:10.1016/J.EXPNEUROL.2025.115564.
18. Germain PL, Testa G. Taming Human Genetic Variability: Transcriptomic Meta-Analysis Guides the Experimental Design and Interpretation of iPSC-Based Disease Modeling. *Stem Cell Reports* 2017;8:1784–1796. doi:10.1016/J.STEMCR.2017.05.012.
19. Guimarães MZP, De Vecchi R, Vitória G, Sochacki JK, Paulsen BS, Lima I, Rodrigues da Silva F, da Costa RFM, Castro NG, Breton L, Rehen SK. Generation of iPSC-Derived Human Peripheral Sensory Neurons Releasing Substance P Elicited by TRPV1 Agonists. *Front Mol Neurosci* 2018;11:277. doi:10.3389/fnmol.2018.00277.
20. Hew L, Maierhof SK, Ivanov A, Beule D, Fernandez Vallone V, Stachelscheid H, Frahm S, Telugu NS, Endres M, Boehmerle W, Huehnchen P, Schinke C. c-Jun inhibition mitigates chemotherapy-induced neurotoxicity in iPSC-derived sensory neurons. *Cell Death Discovery* 2025 11:1 2025;11:529-. doi:10.1038/s41420-025-02847-5.

21. Hulme AJ, Finol-Urdaneta RK, McArthur JR, Marzano NR, Maksour S, Thind A, Guo Y, Kaul D, Maddock M, Friedrich O, Martinac B, Adams DJ, Dottori M. Induced Proprioceptor and Low-Threshold Mechanoreceptor Neurons Derived from Human Pluripotent Stem Cells Exhibit Distinct Functional Mechanosensory Properties. *Advanced Science* 2025:e12413. doi:10.1002/ADVS.202512413;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:21983844;WGROU:STRING:PUBLICATION.
22. Jones I, Yelhekar TD, Wiberg R, Kingham PJ, Johansson S, Wiberg M, Carlsson L. Development and validation of an in vitro model system to study peripheral sensory neuron development and injury. *Sci Rep* 2018;8:1–15. doi:10.1038/s41598-018-34280-3.
23. Kalia AK, Rösseler C, Granja-Vazquez R, Ahmad A, Pancrazio JJ, Neureiter A, Zhang M, Sauter D, Vetter I, Andersson A, Dussor G, Price TJ, Kolber BJ, Truong V, Walsh P, Lampert A. How to differentiate induced pluripotent stem cells into sensory neurons for disease modelling: a functional assessment. *Stem Cell Research & Therapy* 2024 15:1 2024;15:99-. doi:10.1186/S13287-024-03696-2.
24. Kilpinen H, Goncalves A, Leha A, Afzal V, Alasoo K, Ashford S, Bala S, Bensaddek D, Casale FP, Culley OJ, Danecek P, Faulconbridge A, Harrison PW, Kathuria A, McCarthy D, McCarthy SA, Meleckyte R, Memari Y, Moens N, Soares F, Mann A, Streeter I, Agu CA, Alderton A, Nelson R, Harper S, Patel M, White A, Patel SR, Clarke L, Halai R, Kirton CM, Kolb-Kokocinski A, Beales P, Birney E, Danovi D, Lamond AI, Ouwehand WH, Vallier L, Watt FM, Durbin R, Stegle O, Gaffney DJ. Common genetic variation drives molecular heterogeneity in human iPSCs. *Nature* 2017 546:7658 2017;546:370–375. doi:10.1038/nature22403.
25. Kim J, Imaizumi K, Jurjuț O, Kelley KW, Wang D, Thete MV, Hudacova Z, Amin ND, Levy RJ, Scherrer G, Pașca SP. Human assembloid model of the ascending neural sensory pathway. *Nature* 2025 2025:1–11. doi:10.1038/s41586-025-08808-3.
26. Kolsters N, Vernon AC, Kasri NN, Latour BL. Establishing validity standards for iPSC modeling of neuropsychiatric disorders. *Genomic Psychiatry* 2025;1:27–23. doi:10.61373/GP025P.0074.
27. Labau JIR, Andelic M, Faber CG, Waxman SG, Lauria G, Dib-Hajj SD. Recent advances for using human induced-pluripotent stem cells as pain-in-a-dish models of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2022;358:114223.
28. Lampert A, Bennett DL, McDermott LA, Neureiter A, Eberhardt E, Winner B, Zenke M. Human sensory neurons derived from pluripotent stem cells for disease modelling and personalized medicine. *Neurobiology of Pain* 2020:100055.
29. Lazic SE, Clarke-Williams CJ, Munafò MR. What exactly is 'N' in cell culture and animal experiments? *PLoS Biol* 2018;16:e2005282. doi:10.1371/JOURNAL.PBIO.2005282.
30. LeBlang CJ, Pazyra-Murphy MF, Silagi ES, Dasgupta S, Tsolias M, Miller T, Petrova V, Zhen S, Jovanovic VM, Castellano D, Gerrish K, Ormanoglu P, Tristan CA, Singeç I, Woolf CJ, Tasdemir-Yilmaz O, Segal RA. Satellite glial contact enhances differentiation and maturation of human iPSC-derived sensory neurons. *Stem Cell Reports* 2025;0:102639. doi:10.1016/J.STEMCR.2025.102639.
31. Lee G, Chambers SM, Tomishima MJ, Studer L. Derivation of neural crest cells from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc* 2010;5:688–701. doi:10.1038/nprot.2010.35.
32. Liu Y, Balaji R, de Toledo MAS, Ernst S, Hautvast P, Kesdoğan AB, Körner J, Zenke M, Neureiter A, Lampert A. The pain target Nav1.7 is expressed late during human iPS cell differentiation into sensory neurons as determined in high-resolution imaging. *Pflugers Arch* 2024;476:975–992. doi:10.1007/S00424-024-02945-W/FIGURES/7.
33. Li Y, Lock A, Fedele L, Zebochin I, Sabate A, Siddle M, Cainarca S, Röderer P, Montag K, Tarroni P, Brüstle O, Shaw T, Taams L, Denk F. Modelling inflammation-induced peripheral sensitization in a dish—more complex than expected? *Pain* 2025. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000003512.
34. Lu T, Wang M, Zhou W, Ni Q, Yue Y, Wang W, Shi Y, Liu Z, Li C, Hong B, Zhou X, Zhong S, Wang K, Zeng B, Zhang J, Wang W, Zhang X, Wu Q, Wang X. Decoding transcriptional identity in developing human sensory neurons and organoid modeling. *Cell* 2024;187:7374-7393.e28. doi:10.1016/J.CELL.2024.10.023.
35. Mazzara PG, Muggeo S, Luoni M, Massimino L, Zaghi M, Valverde PTT, 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;11:1–18.
36. 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;101:905-919.e8. doi:10.1016/J.NEURON.2019.01.047.
37. Meents JE, Bressan E, Sontag S, Foerster A, Hautvast P, Rösseler C, Hampf M, Schüler H, Goetzke R, Chi Le TK, Kleggetveit IP, Le Cann K, Kerth C, Rush AM, Rogers M, Kohl Z, Schmelz M, Wagner W, Jørum E, Namer B, Winner B, Zenke M, Lampert A. The role of Nav1.7 in human nociceptors. *Pain* 2019.

38. Mortensen C, Thomsen MT, Chua KC, Hammer HS, Nielsen F, Pötz O, Svenningsen AF, Kroetz DL, Stage TB. Modeling mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and chemotherapy transport using induced pluripotent stem cell-derived sensory neurons. *Neuropharmacology* 2024;258:110062. doi:10.1016/J. NEUROPHARM.2024.110062.
39. Münst S, Koch P, Kesavan J, Alexander-Mays M, Münst B, Blaess S, Brüstle O. In vitro segregation and isolation of human pluripotent stem cell-derived neural crest cells. *Methods* 2018;133:65–80. doi:10.1016/J.YMETH.2017.09.012.
40. Musunuru K, Sheikh F, Gupta RM, Houser SR, Maher KO, Milan DJ, Terzic A, Wu JC. Induced Pluripotent Stem Cells for Cardiovascular Disease Modeling and Precision Medicine: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:E000043. doi:10.1161/HCG.000000000000043;PAGE:STRING :ARTICLE/CHAPTER.
41. 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, Schüttler 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 iPSC cell-derived nociceptors. *EBioMedicine* 2019;39. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503201>. Accessed 28 Jan 2019.
42. Nickolls AR, Lee MM, Espinoza DF, Szczot M, Lam RM, Wang Q, Beers J, Zou J, Nguyen MQ, Solinski HJ, AlJanahi AA, Johnson KR, Ward ME, Chesler AT, Bönnemann CG. Transcriptional programming of human mechanosensory neuron subtypes from pluripotent stem cells. *Cell Rep* 2020;30:932-946.e7. doi:10.1016/j. celrep.2019.12.062.
43. Nishino K, Toyoda M, Yamazaki-Inoue M, Fukawatase Y, Chikazawa E, Sakaguchi H, Akutsu H, Umezawa A. DNA Methylation Dynamics in Human Induced Pluripotent Stem Cells over Time. *PLoS Genet* 2011;7:e1002085. doi:10.1371/JOURNAL. PGEN.1002085.
44. Orzechowski M, Schochow M, Kühl M, Steger F. Donor information in research and drug evaluation with induced pluripotent stem cells (iPSCs). *Stem Cell Res Ther* 2020;11:126. doi:10.1186/S13287-020-01644-4.
45. Perez-Sanchez J, Middleton SJ, Pattison LA, Hilton H, Ali Awadelkareem M, Zuberi SR, Renke MB, Hu H, Yang X, Clark AJ, St John Smith E, Bennett DL. A humanized chemogenetic system inhibits murine pain-related behavior and hyperactivity in human sensory neurons. *Sci Transl Med* 2023;15:eadh3839. doi:10.1126/SCITRANSLMED.ADH3839.
46. Plumbly W, Patikas N, Field SF, Foskolou S, Metzakopian E. Derivation of nociceptive sensory neurons from hiPSCs with early patterning and temporally controlled NEUROG2 overexpression. *Cell Reports Methods* 2022;0:100341. doi:10.1016/J. CRMETH.2022.100341.
47. Reporting Practices for Publishing Results with Human Pluripotent and Tissue Stem Cells. n.d. Available: <https://www.isscr.org/basic-research-standards>. Accessed 15 Jan 2026.
48. Röderer P, Belu A, Heidrich L, Siobal M, Isensee J, Prolingheuer J, Janocha E, Valdor M, Hagendorf S, Bahrenberg G, Opitz T, Segschneider M, Haupt S, Nitzsche A, Brüstle O, Hucho T. Emergence of nociceptive functionality and opioid signaling in human induced pluripotent stem cell–derived sensory neurons. *Pain* 2023. Available: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/9900/Emergence_of_nociceptive_functionality_and_opioid.249.aspx.
49. Saito-Diaz K, Street JR, Ulrichs H, Zeltner N. Derivation of peripheral nociceptive, mechanoreceptive, and proprioceptive sensory neurons from the same culture of human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2021;0. doi:10.1016/j.stemcr.2021.01.001.
50. Schinke C, Vallone VF, Ivanov A, Peng Y, Körtvelyessy P, Nolte L, Huehnchen P, Beule D, Stachelscheid H, Boehmerle W, Endres M. Modeling chemotherapy induced neurotoxicity with human induced pluripotent stem cell (iPSC) -derived sensory neurons. *Neurobiol Dis* 2021;155:105391.
51. Schrenk-Siemens K, Pohle J, Rostock C, Abd El Hay M, Lam RM, Szczot M, Lu S, Chesler AT, Siemens J. Human Stem Cell-Derived TRPV1-Positive Sensory Neurons: A New Tool to Study Mechanisms of Sensitization. *Cells* 2022, Vol 11, Page 2905 2022;11:2905. doi:10.3390/CELLS11182905.
52. Schrenk-Siemens K, Wende H, Prato V, Song K, Rostock C, Loewer A, Utikal J, Lewin GR, Lechner SG, Siemens J. PIEZO2 is required for mechanotransduction in human stem cell–derived touch receptors. *Nat Neurosci* 2015;18:10–16. doi:10.1038/ nn.3894.
53. Schwartzenruber J, Foskolou S, Kilpinen H, Rodrigues J, Alasoo K, Knights AJ, Patel M, Goncalves A, Ferreira R, Benn CL, Wilbrey A, Bictash M, Impey E, Cao L, Lainez S, Loucif AJ, Whiting PJ, Gutteridge A, Gaffney DJ, HIPSCI Consortium DJ. Molecular and functional variation in iPSC-derived sensory neurons. 2018;50:54–61. doi:10.1038/s41588-017-0005-8.

54. Shi L, Huang L, He R, Huang W, Wang H, Lai X, Zou Z, Sun J, Ke Q, Zheng M, Lu X, Pei Z, Su H, Xiang AP, Li W, Yao X. Modeling the Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A Using Patient-Specific iPSCs. *Stem Cell Reports* 2018;10:120–133.
55. Standards for Human Stem Cell Use in Research. n.d. Available: <https://www.isscr.org/basic-research-standards>. Accessed 15 Jan 2026.
56. Strässler ET, Aalto-Setälä K, Kiamehr M, Landmesser U, Kräinkel N. Age Is Relative— Impact of Donor Age on Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cell Functionality. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:325922. doi:10.3389/FCVM.2018.00004/BIBTEX.
57. The RIVER working group. Reporting In Vitro Experiments Responsibly – the RIVER Recommendations. 2023. doi:10.31222/OSF.IO/X6AUT.
58. Volpato V, Webber C. Addressing variability in iPSC-derived models of human disease: Guidelines to promote reproducibility. *DMM Disease Models and Mechanisms* 2020;13. doi:10.1242/DMM.042317/223104.
59. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, Blomberg N, Boiten JW, da Silva Santos LB, Bourne PE, Bouwman J, Brookes AJ, Clark T, Crosas M, Dillo I, Dumon O, Edmunds S, Evelo CT, Finkers R, Gonzalez-Beltran A, Gray AJG, Groth P, Goble C, Grethe JS, Heringa J, t Hoen PAC, Hooft R, Kuhn T, Kok R, Kok J, Lusher SJ, Martone ME, Mons A, Packer AL, Persson B, Rocca-Serra P, Roos M, van Schaik R, Sansone SA, Schultes E, Sengstag T, Slater T, Strawn G, Swertz MA, Thompson M, Van Der Lei J, Van Mulligen E, Velterop J, Waagmeester A, Wittenburg P, Wolstencroft K, Zhao J, Mons B. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data* 2016 3:1 2016;3:160018-. doi:10.1038/sdata.2016.18.
60. Yang NJ, Isensee J, Neel D V., Quadros AU, Zhang H-XB, Lauzadis J, Liu SM, Shiers S, Belu A, Palan S, Marlin S, Maignel J, Kennedy-Curran A, Tong VS, Moayeri M, Röderer P, Nitzsche A, Lu M, Pentelute BL, Brüstle O, Tripathi V, Foster KA, Price TJ, Collier RJ, Leppla SH, Puopolo M, Bean BP, Cunha TM, Hucho T, Chiu IM. Anthrax toxins regulate pain signaling and can deliver molecular cargoes into ANTXR2+ DRG sensory neurons. *Nature Neuroscience* 2022 2021:1–12. doi:10.1038/s41593-021- 00973-8.

Declaraciones

ALa recibe honorarios por consultoría de Grunenthal y Orion.

Traducido al español por:

- Andrea Fuenzalida Palma, MD, Magíster en Tratamiento del Dolor Crónico, Hospital Clínico Mutual de Seguridad, Santiago, Chile.
- Yerlin Natalia Matamoros Sánchez, MD. Médico especialista en Medicina Paliativa y manejo del dolor, y especialista en Medicina Familiar. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.
- María Jesús Mena-Iturriaga, PT, MSc, ScD © , Profesora Asociada de la Carrera de Kinesiología, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.