

วิธีการวิจัยอย่างรัดกุมสำหรับการใช้สเต็มเซลล์เป็นแบบจำลองเพื่อศึกษาความปวดเหตุพยาธิสภาพ

พฤษภาคม: ข้อมูลสำหรับนักวิจัย

- Pascal Röderer, PhD, Institute of Neurophysiology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; Scientific Center for Neuropathic Pain Aachen SCNAACHEN, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany.
- Hajira Elahi, PhD, Department of Pain Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.
- Patrick Dougherty, PhD, Department of Pain Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.
- Angelika Lampert, MD, Institute of Neurophysiology, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany; Scientific Center for Neuropathic Pain Aachen SCNAACHEN, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Germany.
- Franziska Denk, DPhil, Wolfson Sensory, Pain and Regeneration Centre (SPaRC), Guy's Campus, King's College London.
- Margarita Calvo, PhD, Faculty of Biological Sciences, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; Anesthesiology Division, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- Neil O'Connell, PhD, Centre for Health and Wellbeing Across the Lifecourse, Department of Health Sciences, Brunel University London, London, UK.

บทนำ

เอกสารข้อเท็จจริงฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเชื่อมโยงงานวิจัยด้านความปวด และ เซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) โดยสรุป ข้อมูลสำคัญ และ ข้อเสนอแนะสำหรับการใช้ stem cell ของมนุษย์ในหลอดทดลองเพื่อเป็นแบบจำลองในการศึกษาความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain)

การทดลองขั้นก่อนคลินิกแบบดั้งเดิมในการศึกษา neuropathic pain (โดยการใช้เซลล์จากสัตว์ หรือ สัตว์ทดลอง) มีข้อจำกัดในการแปลผลการทดลองสู่มนุษย์ ทำให้ในปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์มีความสนใจในการพัฒนาระบบการทดลองที่อาศัยเซลล์ของมนุษย์มากขึ้น ดังนั้นเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึกที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์ต้นกำเนิดพหุศักยภาพที่ถูกเหนี่ยวนำ หรือ induced

pluripotent stem cells (iPSC-derived sensory neurons; iSNs)

จึงกลายเป็นแพลตฟอร์มการทดลองสำคัญที่มีศักยภาพสูงในการแปลผลสู่การใช้ในมนุษย์

แบบจำลองเหล่านี้มีข้อดีสำคัญที่เหนือกว่าการทดลองแบบดั้งเดิม ได้แก่ ความสามารถในการขยายขนาดการศึกษา การจำลองความแปรผันทางพันธุกรรมของมนุษย์ การศึกษาหน้าที่หรือการทำงานของเซลล์ประสาทรับความรู้สึกของมนุษย์ และการคัดกรองสารที่มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยาแก้ปวด

ปัจจุบันมีงานวิจัยจำนวนมากขึ้นที่ใช้เทคโนโลยี iSNs ในการสร้างแบบจำลองภาวะ neuropathic pain หลายรูปแบบ การขยายการวิจัยสาขาดังกล่าวอย่างรวดเร็ว ทำให้จำเป็นต้องมีกรอบวิธีวิจัยมาตรฐาน เพื่อให้แน่ใจว่า ผลการศึกษาที่ได้มาจากการศึกษาที่มีความรัดกุม สามารถทำซ้ำได้ และ มีความสอดคล้องกับการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

การใช้ iPSC แบบจำลองโรคทางระบบประสาท นับเป็นสาขาที่เป็นที่ยอมรับอย่างดีแล้ว และมีวารสารทางวิชาการหลายชิ้น^[13, 15, 26] ที่สามารถใช้เป็นแหล่งอ้างอิง และเป็นแนวปฏิบัติที่ดี ในการนำ iPSC มาปรับใช้กับงานวิจัยด้านชีววิทยาประสาทของความปวดและการรับความรู้สึกได้

ตัวอย่างภาวะ neuropathic pain ที่มีการใช้ iPSC เป็นแบบจำลอง

มีการใช้ iSNs เป็นแบบจำลองในหลอดทดลองของโรคความปวดที่มีสาเหตุทางพันธุกรรมในโรค inherited erythromelalgia ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ voltage-gated sodium channel ชนิด 1.7 (Nav1.7) ชนิดที่ทำให้การทำงานเพิ่มขึ้น (gain-of-function) จากการศึกษาด้วยการใช้ iSNs ที่ได้จากผู้ป่วย พบการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าสรีรวิทยา (electrophysiology) ของเซลล์ประสาทหลายประการเมื่อเปรียบเทียบกับ iSNs ที่ได้จากคนปกติ เช่น เกิดกระแสไฟฟ้าได้เองโดยไม่ต้องมีตัวกระตุ้น ความถี่การสร้างศักย์งาน และความถี่การยิงเป็นชุดมีระดับเพิ่มขึ้น และความไวต่อสิ่งเร้าในรูปความร้อนเพิ่มขึ้น^[16, 37] นอกจากนี้ยังพบผลลัพธ์ในลักษณะเดียวกันเมื่อใช้ iSNs เป็นแบบจำลองของ small fiber neuropathy รวมทั้งพบว่า การให้ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ iSNs ในหลอดทดลองให้กลับสู่ภาวะปกติให้ผลในการรักษาในผู้ป่วยจริงได้ในเวลาต่อมา^[41] นอกจากนี้ยังพบอีกว่า การกลายพันธุ์ของ Nav1.7 ชนิดที่ทำให้การทำงานลดลง (loss-of-function) ซึ่งทำให้เกิดภาวะไม่สามารถรับรู้ความปวดได้โดยเป็นแต่กำเนิด (congenital insensitivity to pain) ส่งผลให้ iSNs มีความไวต่อการกระตุ้นลดลง ซึ่งเป็นไปตามที่คาดการณ์ทางทฤษฎี^[36]

นอกเหนือจากจะพบการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าสรีรวิทยาแล้ว ในการใช้ iSNs เป็นแบบจำลองของ sensory neuropathy จากสาเหตุอื่นๆ ยังพบความผิดปกติอื่นๆ ด้วย เช่น

- Sensory neuropathy ชนิดอื่นๆ ที่เกิดจากพันธุกรรม พบความผิดปกติของการขยายส่วนของเซลล์ประสาท การส่งสัญญาณของ neurotrophin และ ความสมบูรณ์ของโครงสร้างรอบ node of Ranvier^[9]
- Fabry disease พบความผิดปกติของการกำหนดทิศทางของแอกซอน^[17]
- Chemotherapy-induced peripheral neuropathy พบการเพิ่มการแสดงออกของยีนที่ตอบสนองต่อการบาดเจ็บ และความเครียดของเซลล์ประสาท และ ยีนที่แสดงถึงการตายแบบ apoptosis นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยาด้วย เช่น ความผิดปกติของการขยายส่วนของเซลล์ประสาท แอกซอนหดตัว และ แยกเป็นส่วนๆ โดยความผิดปกติเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับขนาดของยา chemotherapy ที่ได้รับ^[5,20,38,50]

นอกเหนือจากการใช้ iSNs เป็นแบบจำลองของโรคตั้งที่กล่าวมาแล้ว iSNs ยังถูกนำมาใช้เป็นการทดลองในหลอดทดลองที่ใช้เซลล์ของมนุษย์เพื่อยืนยันผลที่ได้จากการทดลองในสัตว์ทดลองอีกด้วย ตัวอย่างเช่น การปรับเปลี่ยนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ protein kinase A (PKA) โดยใช้พิษแอนแทรกซ์ หรือ การปิดกั้นการทำงานด้วยวิธีเคมีพันธุศาสตร์ (chemogenetic silencing) ในเซลล์ประสาทรับความปวดที่ทำงานมากเกินไป^[45,60]

การคัดเลือกผู้ป่วยและคลังสเต็มเซลล์

ในการคัดเลือกผู้ป่วยบริจาคสำหรับโครงการวิจัยที่ใช้ iPSC จำเป็นต้องดำเนินการตามข้อกำหนดด้านจริยธรรมการวิจัยจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และ ผู้บริจาคต้องได้รับข้อมูลที่ครบถ้วน และ เพียงพอ เพื่อประกอบการตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยสมัครใจ (informed consent)

Orzechowski และ คณะ^[44] ได้แนะนำ และ สรุปรูปข้อมูลที่ควรแจ้งแก่ผู้บริจาค ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของการศึกษา การนำเซลล์ไปใช้ในงานวิจัยหรือเชิงพาณิชย์ในอนาคต การเก็บรักษาตัวอย่างชีวภาพ และ cell lines ที่ได้จากผู้ป่วย และมาตรการเมื่อมีการค้นพบทางการแพทย์โดยบังเอิญ (incidental medical findings) ในภายหลัง และหากเป็นไปได้ ควรเก็บข้อมูลทางประชากรศาสตร์ ข้อมูลทางคลินิก ข้อมูลการวินิจฉัย และ ข้อมูลทางพันธุกรรมให้มากที่สุด และ เชื่อมโยงข้อมูลดังกล่าวกับ cell lines ที่สร้างขึ้น การเลือกกลุ่มตัวอย่าง iPSC มาใช้ควรสอดคล้องกับคำถามการวิจัยเฉพาะของการศึกษานั้นๆ และ กลุ่มตัวอย่างควรมีความหลากหลาย และเป็นตัวแทนที่เหมาะสม

ในการทำการศึกษาใหม่ นอกจากการสร้าง iPSC ใหม่ด้วยการ reprogramming แล้วยังสามารถใช้ iPSC lines จากแหล่งอื่นที่ผ่านการควบคุมคุณภาพแล้ว เช่น cell banks, stem cell repositories ระดับนานาชาติ

หรือจากห้องปฏิบัติการที่เป็นผู้สร้าง iPSC นั้นที่ได้รับการตีพิมพ์แล้ว ตัวอย่างของแหล่ง iPSC lines เช่น African iPSC Initiative, Cell-Bank Australia, Coriell, European Bank for Induced Pluripotent Stem Cells, HipSci, Indian Stem Cell Repository, National Stem Cell Bank Korea, New York Stem Cell Foundation Repository, NINDS Human Cell and Data Repository, RIKEN BRC Japan, the Human Pluripotent Stem Cell Registry, UK Stem Cell Bank, WiCell

Reprogramming และการควบคุมคุณภาพสเต็มเซลล์

ภ า ย ห ล ั ง ก า ร ค ุ น พ บ epigenetic reprogramming (การปรับเปลี่ยนการแสดงออกของยีนโดยไม่ได้เปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรม) ในปี ค.ศ. 2006 เทคโนโลยี iPSC ได้กลายเป็นแพลตฟอร์มที่แข็งแกร่ง และ ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย มีการกำหนดระเบียบวิธีวิจัย และ มาตรฐานการควบคุมคุณภาพเป็นอย่างดี เพื่อให้มั่นใจว่าสามารถทำซ้ำได้ จีโนมมีความสมบูรณ์ และ มีความสอดคล้องทางชีวภาพ ด้วยเหตุนี้ จึงควรพิจารณาปัจจัยต่างๆ เมื่อทำการสร้างและใช้สายพันธุ์ iPSC ในการจำลองกลไกของ neuropathic pain ปัจจัยที่สำคัญ คือ

- ควรเลือก และ ควรระบุ แหล่งที่มา ของเนื้อเยื่อต้นทาง อย่างชัดเจน เนื่องจากเซลล์ร่างกายอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรืออีพิเจเนติกที่ยังคงอยู่หลัง reprogramming^[43] เช่น เซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันของผิวหนัง (dermal fibroblast) ยังอาจมีการกลายพันธุ์ที่เกิดจากแสง ultraviolet (UV) หรือ ที่สัมพันธ์กับอายุ หลงเหลืออยู่หลังจากเหนี่ยวนำให้เป็น iPSC lines แล้ว^[40,56]
- หากเป็นไปได้ ควรใช้ peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) เพราะมีข้อดีในแง่ความสะดวกในการเก็บตัวอย่าง และ อาจมีโอกาสรกลายพันธุ์จากสิ่งแวดล้อมน้อยกว่า ควรเลือกใช้วิธี reprogramming ที่ไม่แทรกตัวเข้าสู่จีโนม เช่น ใช้ Sendai virus, episomal plasmid หรือ วิธีการที่ใช้ mRNA เป็นฐาน เพื่อลดความเสี่ยงของการก่อกลายพันธุ์จากสารพันธุกรรมถูกสอดแทรก
- ควรได้รับการตรวจสอบความเสถียรของจีโนมด้วย karyotyping หรือ copy-number analysis
- iPSC lines ที่ได้จากผู้บริจาคเพศหญิงควรประเมินสถานะการปิดการทำงานของโครโมโซมเอ็กซ์ (X-chromosome inactivation) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีความเกี่ยวข้องกับการศึกษาทางพันธุศาสตร์ด้านความเจ็บปวด^[10]
- เพื่อให้ผลการศึกษาน่าเชื่อถือ ควรมีการตรวจสอบการปนเปื้อนของจุลชีพเป็นประจำ เช่น เชื้อ mycoplasma เพราะสภาวะที่ใช้ในการเลี้ยงเซลล์ทำให้มีความไวต่อการเจริญของจุลชีพ และ มีผลต่อ iPSC lines

- แนะนำให้ใช้อาหารเลี้ยง หรือ เมทริกซ์ (วัสดุรองรับการเพาะเลี้ยงเซลล์) แบบที่ทราบองค์ประกอบทางเคมี และปราศจากส่วนประกอบจากสัตว์ (chemically defined และ xeno-free media) เพื่อลดความแตกต่างของการผลิตรหว่าง batch และ เพิ่มความสามารถในการทำซ้ำระหว่างห้องปฏิบัติการ

ในการนี้สมาคมการวิจัยเซลล์ต้นกำเนิดระดับนานาชาติ (International Society for Stem Cell Research หรือ ISSCR) ได้เผยแพร่คำแนะนำมาตรฐานสำหรับการใช้เซลล์ต้นกำเนิดของมนุษย์เพื่อการวิจัย^[55] รวมทั้งคำแนะนำในการรายงานผลการวิจัยเพื่อการตีพิมพ์^[47]

กลยุทธ์การชักนำเซลล์ให้ทำหน้าที่เฉพาะ (differentiation) การควบคุมคุณภาพ และการยืนยันชนิดเซลล์

ในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา มีการตีพิมพ์โปรโตคอลในการชักนำ (differentiate) ให้ PSC กลายเป็นเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึกได้หลายวิธี^[27] โดยแบ่งเป็น 3 วิธีหลัก คือ

1. การชักนำด้วยสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก
2. การชักนำด้วยการแสดงออกมากเกินไปของ transcription factors ที่กำหนดวิถีการพัฒนาเซลล์
3. การสร้างเซลล์ประสาทต้นกำเนิด (neural progenitor) หรือ neural crest cells ซึ่งเป็นเซลล์ระยะกลางก่อนนำไปพัฒนาเป็นให้เป็นเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึก

โปรโตคอลส่วนใหญ่สามารถชักนำให้เกิดเซลล์ประสาททั่วไป หรือ เซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึกหลายชนิดรวมกัน^[2,4,14,19,23,31,39] แต่บางโปรโตคอลสามารถเพิ่มสัดส่วนของเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึกแบบใดแบบหนึ่งได้ เช่น ปวด^[3,7,11,46,51] แร็งเชิงกล^[21,42,52] หรือ อากัปกริยา (proprioception)^[12,21] รวมถึงวิธีที่สามารถจัดแบ่งประเภทของเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึกที่อยู่รวมกันในระบบที่เลี้ยงภายหลังการชักนำได้^[49]

ภายหลังการชักนำ ควรให้ความสำคัญอย่างมากกับการตรวจสอบความถูกต้องและการศึกษาลักษณะของเซลล์ประสาท การยืนยันชนิดเซลล์ควรตรวจทั้งตัวชี้วัดทั่วไปของเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึก เช่น peripherin, ISLET1 และ BRN3A และ ตัวชี้วัดที่จำเพาะกับเซลล์ประสาทที่รับรู้ความรู้สึกบางชนิด เช่น TRPV1, TRKA, Na_v1.7 และ Na_v1.8^[28] นอกจากนี้ยังอาจศึกษาลักษณะทางไฟฟ้าสรีรวิทยาด้วยการใช้เทคนิค patch clamp และ multielectrode array ร่วมกับการให้ยาที่กระตุ้น หรือ ยับยั้งการทำงานของโมเลกุลต่างๆ^[23,28]

ข้อควรระวังในการใช้ iSNs ที่ถูกชักนำมาคือ เซลล์ที่ได้จากสเต็มเซลล์ยังคงมีการพัฒนาต่อเนื่องในระหว่างการเพาะเลี้ยง ระดับการแสดงออก ตำแหน่ง และหน้าที่ของเป้าหมายต่างๆ อาจเปลี่ยนแปลงตามเวลาระหว่างการเพาะเลี้ยง ยกตัวอย่างเช่น ตัวรับ opioids

แม้จะมีผลการแสดงออกที่ต่าง แต่การเลี้ยงระยะแรก แต่จะมีผลเหนี่ยวนำการส่งสัญญาณภายในเซลล์ได้หลังจากเลี้ยงไปเป็นเวลานาน^[48] หรือ จะพบ Nav1.7 ที่เยื่อหุ้มเซลล์ได้หลังจากเลี้ยงเป็นเวลานานเท่านั้น^[32] ดังนั้นในการศึกษาโมเลกุลเป้าหมายใหม่ๆ จึงควรติดตามลักษณะเฉพาะ ตำแหน่งที่พบในเซลล์ และ หน้าที่ของโมเลกุลเหล่านั้นในการเพาะเลี้ยง iSNs เป็นเวลานาน ในการเลือกใช้ iSNs เบื้องต้น อาจใช้ข้อมูลทรานคริปโตม (transcriptome) ของ iSNs ที่ถูกชักนำด้วยโปรโตคอลที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เช่น ในเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 33

ข้อพิจารณาทางสถิติและการออกแบบการทดลอง

เพื่อให้ผลการวิจัยจากแบบจำลองที่ใช้ iPSC ในหลอดทดลองสามารถแปลผลไปสู่การวิจัยในระดับคลินิก ต้องอาศัยการออกแบบการทดลองที่รัดกุม และ วิธีการวิเคราะห์ทางสถิติอย่างเหมาะสม และมีข้อควรพิจารณาหลายประการ กล่าวคือ ควรกำหนดผลลัพธ์หลักของการศึกษาไว้ล่วงหน้า และเลือกวิธีทดสอบที่สามารถวัดกระบวนการทางชีววิทยาที่สนใจได้โดยตรง^[5,58] การใช้วิธีประเมินหลายรูปแบบร่วมกันมักมีความจำเป็น โดยเฉพาะในช่วงพัฒนาแบบจำลอง เนื่องจากเซลล์ประสาทที่ถูกชักนำโดยโปรโตคอลต่างๆ นั้นมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ควรรายงานการประเมินความสมบูรณ์ของการพัฒนาเซลล์ประสาท (neuronal maturity) โดยละเอียด การรายงานการของโมเลกุลที่เป็นตัวชี้วัดแต่เพียงอย่างเดียว อาจไม่สะท้อนการทำงานของโมเลกุลนั้นได้ ดังนั้นจึงควรประเมินการทำงานของช่องไอออน (ion channel) และความสามารถในการถูกกระตุ้น โดยเทคนิคที่แนะนำคือ patch-clamp electrophysiology และ / หรือ multielectrode array (MEA) เพื่อให้แน่ใจว่าระยะการพัฒนาของเซลล์ไม่รบกวนการศึกษาโดยไม่ตั้งใจ^[23] ความแปรปรวนของผลการศึกษาอาจเกิดขึ้นได้เมื่อทดสอบใน iSNs ที่มีรอบการชักนำแตกต่างกัน ทั้งนี้เป็นเพราะธรรมชาติของโปรโตคอลที่มีหลายขั้นตอน ในกรณีที่เป็นไปได้ควรเก็บข้อมูลจาก iSNs ที่ได้รับการชักนำหลายรอบที่ไม่ขึ้นแก่กัน หรือจากหลากหลายโคลน (clone) และเป็นข้อควรคำนึงในการวิเคราะห์ผลด้วย

มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่บ่งชี้ว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็นปัจจัยสำคัญของความแปรปรวนในการศึกษาด้วยการใช้ iPSC^[24,53] โดยเฉพาะเมื่อศึกษา neuropathic pain จากบางสาเหตุ เช่น ใน chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) ควรใช้ iPSC lines ที่ได้จากผู้บริจาคหลายรายมากกว่าจากผู้บริจาคเพียงรายเดียว ผลการศึกษาจากการวิเคราะห์ทรานคริปโตมเสนอว่าควรใช้ 4-6 ราย แต่อย่างไรก็ตาม ขนาดของกลุ่มตัวอย่างควรคำนวณตามการวิเคราะห์อำนาจจำแนกที่เหมาะสมกับแบบจำลองนั้น^[13,18,29] หรืออีกกรณีหนึ่ง ในการศึกษาโรคความปวดที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว เช่น Nav1.7 ทำงานบกพร่องนั้น

ควรมีกลุ่มควบคุมที่มีพันธุกรรมเหมือนกัน (isogenic control) เพื่อควบคุมพื้นฐานทางพันธุกรรม และตัดปัจจัยอื่นๆ ที่พันธุกรรมอาจมีผลออกไป

นอกเหนือจากการออกแบบการทดลองแล้ว การรายงานผลการวิจัยอย่างถูกต้อง และ สม่าเสมอ ก็เป็นสิ่งสำคัญ ตัวอย่างกรอบแนวคิดมาตรฐานในการรายงาน ได้แก่ RIVER Recommendations^[57], FAIR guidelines^[59], และ ENTRUST PE framework^[16] ซึ่งมีแนวปฏิบัติในการจัดทำเอกสารอย่างโปร่งใส และแนะนำให้ปฏิบัติตามเป็นอย่างยิ่งเพื่อเพิ่มความสามารถในการทำซ้ำระหว่างห้องปฏิบัติการ

บทสรุปและแนวโน้มในอนาคต

เอกสารแนวปฏิบัติ และ วิธีการปัจจุบันสำหรับการใช้สเต็มเซลล์เป็นแบบจำลองเพื่อศึกษาความปวดเหตุพยาธิสภาพประสาทที่มีโดยมีเป้าหมายเพื่อเชื่อมโยงนักวิจัยด้านความปวดเข้ากับแหล่งข้อมูลที่มีอยู่ในแวดวงการวิจัยสเต็มเซลล์

แม้การใช้ iSN เป็นแบบจำลอง จะได้รับการพัฒนาอย่างมากในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาและประสบความสำเร็จในการใช้เพื่อศึกษากลไกของโรค และ ลักษณะจำเพาะของผู้ป่วยที่มีความปวด แต่ยังมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น การขาดสภาพแวดล้อมตามธรรมชาติของเซลล์ประสาทรับความรู้สึก การเพาะเลี้ยงระยะยาวเพื่อให้เซลล์เจริญเต็มที่ และการตอบสนองของโมเลกุลบางชนิด เช่น TRPV1 หรือ $Na_v1.9$ ที่ยิ่งน้อยกว่าเซลล์ประสาทจากปมประสาทรับความรู้สึกจริงที่ได้จากมนุษย์ ข้อจำกัดเหล่านี้ อาจถูกแก้ไขได้ด้วยการปรับปรุงสภาพแวดล้อมในการเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือ วิธีการชักนำ ซึ่งในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาระบบเพาะเลี้ยงเซลล์ที่ซับซ้อนมากขึ้น เช่น เลี้ยง iSNs ร่วมกับเซลล์อื่นๆ เช่น iPSC-derived Schwann cells หรือ satellite glial cells^[4,8,22,30,54] การพัฒนาอวัยวะ (organoid) ที่ประกอบด้วย iPSC จากเซลล์ประสาทรับความรู้สึก^[34,35] และ การนำอวัยวะหลายชนิดมาเชื่อมกัน เรียกเป็น assembloids เพื่อจำลองการทำงานของวิถีประสาทรับความรู้สึก (somatosensory pathway)^[25] ซึ่งประกอบขึ้นจากระบบเซลล์ประสาทหลายระบบ

โดยสรุป การพัฒนา และการประยุกต์ใช้วิธีวิจัยที่รัดกุม ตลอดจนการรายงานวิธีการอย่างโปร่งใส และการแบ่งปันโปรโตคอลในการชักนำและการเลี้ยง iSNs ระหว่างนักวิจัย จะช่วยยกระดับคุณภาพของแบบจำลอง ทำให้เราเข้าใจเกี่ยวกับการพัฒนา หน้าที่ และ พยาธิสภาพของเซลล์ประสาทส่วนปลายได้

แหล่งข้อมูล

<https://www.youtube.com/watch?v=iFfjQ5k7hqq> link เพื่อเข้าชม video ความยาว 8 นาทีเกี่ยวกับแหล่งข้อมูล กลยุทธ์การชักนำเซลล์ให้ทำหน้าที่เฉพาะ และ ประเด็นทางการปฏิบัติในการใช้ pluripotent stem cell (iPSC) เป็นแบบจำลองในการศึกษา neuropathic pain นำเสนอโดย Pascal Röderer, PhD.

เอกสารอ้างอิง

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, 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.
7. 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;30:715–720. 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, Paşca 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, Tasdemiir-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, Hampl 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. Müntz S, Koch P, Kesavan J, Alexander-Mays M, Müntz 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.0000000000000043;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, Hagedorf 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. Schwartzenuber 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, Kränkel 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.

Disclosures

ALa receives counselling fees from Grünenthal and Orion.

Thai translation for the infographic

Box colour	Text
Orange	<p>การคัดเลือกผู้บริจาคและการจัดหา cell line</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ได้รับการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยและความยินยอมโดยได้รับข้อมูลอย่างเพียงพอ (informed consent) ▪ เก็บรวบรวมข้อมูลประชากรศาสตร์ ข้อมูลทางคลินิก และข้อมูลทางพันธุกรรมอย่างละเอียด โดยเชื่อมโยงกับ iPSC line ที่สร้างขึ้น ▪ ใช้ iPSC line คุณภาพสูงจากคลังเซลล์มาตรฐานระดับนานาชาติ
Yellow	<p>การรีโปรแกรม PSC และการควบคุมคุณภาพ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ปฏิบัติตามมาตรฐานและแนวทางการรายงานของ ISSCR ▪ ระบุแหล่งที่มาของเซลล์ร่างกายต้นทาง (somatic tissue) อย่างชัดเจน ▪ ใช้วิธีการรีโปรแกรมที่ไม่แทรกสารพันธุกรรมเข้าสู่จีโนม

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ตรวจสอบความปลอดภัยของจีโนมและใช้อาหารเลี้ยงหรือสภาวะการเพาะเลี้ยงที่ปราศจากองค์ประกอบและปราศจากส่วนประกอบจากสัตว์ (xeno-free)
Green	<p>การชักนำให้เกิดเซลล์เฉพาะชนิด (differentiation) และการยืนยันชนิดเซลล์</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ เลือกกลยุทธ์การชักนำให้เกิดเซลล์เฉพาะชนิดที่เหมาะสม ▪ ยืนยันชนิดของเซลล์ประสาทด้วยการตรวจการแสดงออกของตัวบ่งชี้ (markers) ที่ได้รับการยอมรับ ▪ ศึกษาการแสดงออกของเป้าหมายตลอดช่วงการเจริญเต็มที่ของเซลล์เพื่อคำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงตามพัฒนาการ
Blue	<p>การออกแบบการทดลองและสถิติ</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ รายงานวิธีการศึกษาอย่างโปร่งใสโดยใช้กรอบมาตรฐานในการรายงาน ▪ ยืนยันความสมบูรณ์ของการพัฒนาของเซลล์ประสาทด้วยการประเมินการทำงาน ▪ ควบคุมความแปรปรวนระหว่างรอบการชักนำ (batch effects) โดยใช้การชักนำหลายรอบที่เป็นอิสระต่อกัน ▪ ใช้ cell line จากผู้บริจาคหลายรายเพื่อลดผลกระทบจากความแตกต่างของพื้นฐานทางพันธุกรรม

Translated into Thai by:

Pongsatorn Meesawatsom, PhD, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Suwimon Yeephu, PhD, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok, Thailand.