



REVISIÓN

Células gliales satélite de ganglios sensoriales: su papel en el dolor[☆]



Filipa Alexandra Leite Costa^a y Fani Lourença Moreira Neto^{b,c,*}

^a Facultad de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Departamento de Biología Experimental, Centro de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de Porto (CIM-FMUP), Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Grupo de Morfofisiología del Sistema Nervioso, Instituto de Biología Molecular y Celular (IBMC), Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recibido el 30 de octubre de 2012; aceptado el 15 de julio de 2013

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Células gliales satélite;
Ganglio sensorial;
Dolor;
Comunicación intraganglionar;
Receptores purinérgicos

KEYWORDS

Satellite glial cells;
Sensory ganglia;
Pain;

Resumen

Justificación y objetivos: Las células gliales satélite de ganglios sensoriales son un objeto reciente de investigación en el área del dolor y un posible objeto terapéutico en el futuro. Por tanto, este trabajo intenta resumir algunas de las características morfológicas y fisiológicas más importantes de estas células y reunir las evidencias científicas más relevantes acerca de su posible papel en el desarrollo del dolor crónico.

Contenido: En los ganglios sensoriales cada cuerpo neuronal está envuelto por células gliales satélite, formando unidades funcionales distintas. Esta íntima relación posibilita la comunicación bidireccional a través de una señalización paracrina entre esos 2 tipos de células. Existe un número creciente de evidencias de que las células gliales satélite sufren alteraciones estructurales y bioquímicas después de la lesión nerviosa que influyen en la excitabilidad neuronal y por ende en el desarrollo y/o en el mantenimiento del dolor en diferentes modelos animales de dolor crónico.

Conclusiones: Las células gliales satélite son importantes en el establecimiento del dolor no fisiológico y son un potencial objetivo para el desarrollo de nuevos tratamientos del dolor.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Satellite glial cells in sensory ganglia: its role in pain

Abstract

Background and objectives: Satellite glial cells in sensory ganglia are a recent subject of research in the field of pain and a possible therapeutic target in the future. Therefore, the

[☆] Departamento de Biología Experimental, Centro de Investigación Médica de la Facultad de Medicina de Porto (CIM-FMUP), Universidade do Porto.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fanineto@med.up.pt (F.L. Moreira Neto).

Intraganglionic communication;
Purinergic receptors

aim of this study was to summarize some of the important physiological and morphological characteristics of these cells and gather the most relevant scientific evidence about its possible role in the development of chronic pain.

Content: In the sensory ganglia, each neuronal body is surrounded by satellite glial cells forming distinct functional units. This close relationship enables bidirectional communication via a paracrine signaling between those two cell types. There is a growing body of evidence that glial satellite cells undergo structural and biochemical changes after nerve injury, which influence neuronal excitability and consequently the development and/or maintenance of pain in different animal models of chronic pain.

Conclusions: Satellite glial cells are important in the establishment of physiological pain, in addition to being a potential target for the development of new pain treatments.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

El dolor tiene un papel fisiológico protector, funcionando como una señal de alerta de amenaza a la integridad física del organismo, pero que puede convertirse en una enfermedad en sí misma cuando persiste y es recurrente desde hace más de 3 meses, siendo crónica y desprovista de cualquier función biológica¹. Es un fenómeno perceptivo complejo, subjetivo y multidimensional. Múltiples mecanismos moleculares y celulares actuando aisladamente o en combinación con los sistemas nervioso central y periférico producen diferentes formas de dolor². En la búsqueda de nuevos objetos terapéuticos es fundamental comprender los mecanismos responsables de la generación y del mantenimiento del dolor e identificar las células y/o las moléculas implicadas³. En este contexto, las células gliales del sistema nervioso central (SNC) y más recientemente las de los ganglios sensoriales, han demostrado ser importantes en esos mecanismos, pues tienen la capacidad de comunicarse con las neuronas y modular su actividad^{4,5}. En los ganglios sensoriales, particularmente en los ganglios raquídeos dorsales (GRD) y en el ganglio del trigémino (GT), las células gliales satélite (CGS) establecen una relación privilegiada con los cuerpos neuronales que las rodean⁶. Las interacciones entre las CGS y las neuronas y sus consecuencias en la excitabilidad neuronal son uno de los focos más recientes de investigación en el área del dolor, y en los últimos 10 años el número de artículos sobre el papel de esas células en la actividad neuronal ha aumentado exponencialmente. Así, este trabajo pretende reunir los conocimientos sobre las características morfológicas y funcionales de las CGS y sobre la interacción de estas con las neuronas aferentes primarias. Revisamos también la información disponible sobre las modificaciones observadas en estas células en los diferentes modelos de estudio del dolor en animales y sus repercusiones en la actividad neuronal y por ende en el dolor crónico.

La célula glial satélite

Las CGS derivan, como las células de Schwann, de las células madre de la cresta neural⁷. Morfológicamente se caracterizan por ser células de forma laminar, irregular,

generalmente mononucleares y con expansiones lamelares y microvellosidades que aumentan su área de superficie⁸⁻¹⁰. Estas células se disponen alrededor del cuerpo de cada neurona y de la porción proximal de su axón, formando una vaina alrededor de cada cuerpo celular. Cada cuerpo celular rodeado por su vaina de CGS forma una unidad morfológica y funcionalmente distinta^{6,11}. Las CGS de una vaina están acopladas entre sí mediante adhesión y uniones gap, y están separadas de la vaina perineuronal vecina por el tejido conjuntivo¹²⁻¹⁴. A nivel fisiológico, las CGS son consideradas como las células equivalentes en el sistema nervioso periférico a los astrocitos del SNC, y la investigación de sus características está marcada por esta analogía. Comparten con ellos propiedades como la regulación de la concentración iónica del espacio extracelular y reciclaje de neurotransmisores. Son marcadores moleculares de ambas, la glutamina sintasa, proteínas de la familia S100 que participan de la regulación del calcio intracelular y de la expresión de proteína glial fibrilar ácida (GFAP, del inglés *glial fibrillary acidic protein*)⁶. A nivel electrofisiológico, las CGS exhiben un potencial de membrana de reposo altamente negativo, y expresan canales de calcio y de potasio dependientes de voltaje y Kir4.1 (del inglés, *inward rectifying K⁺ channels*)¹⁵⁻¹⁷. Expresan también muchos receptores de moléculas bioactivas que potencialmente intervienen en interacciones con otras células, y muchos de ellos fueron recientemente involucrados en la génesis y en el mantenimiento del dolor crónico, incluyendo receptores purinérgicos P2Y^{18,19} y P2X^{7,20}, el receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, del inglés *calcitonin gene-related peptide*)²¹, sustancia P²², citocinas y quimiocinas, de los que son ejemplos el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , del inglés *tumour necrosis factor alfa*)²³ y la interleucina 1 beta (IL-1 β)²⁴, el receptor de la endotelina-B²⁵ y el receptor N-metil-D-aspartato²⁶.

Comunicación intraganglionic

Inicialmente, la principal función atribuida al cuerpo celular de las neuronas aferentes primarias era la sustentación metabólica, garantizando el mantenimiento de los niveles óptimos de canales iónicos, receptores y proteínas

en los terminales centrales y periféricos. En las últimas décadas, se han ido acumulando evidencias de la existencia de propiedades morfológicas y fisiológicas que colocan definitivamente a un lado el papel pasivo atribuido al cuerpo celular en la trayectoria de la información desde la periferia al SNC. Una de las peculiaridades morfológicas indicadas consiste en la presencia de varios receptores de neurotransmisores en el cuerpo celular, a pesar de que el contacto sináptico en el ganglio virtualmente no exista²⁷. Otros indicadores surgieron en estudios electrofisiológicos *in vivo*, en los que se observó que la excitación de las neuronas del GRD conducía al desarrollo de potenciales de acción en las neuronas vecinas, una propiedad denominada en inglés «*cross-excitation*». Esos potenciales fueron confirmados en estudios *in vitro*, en los cuales la estimulación repetida de esas neuronas inducía una despolarización transitoria de las neuronas vecinas en ese ganglio, probablemente mediada por mensajeros químicos^{28,29}. De acuerdo con ese supuesto, se constató que en respuesta a una estimulación eléctrica o química se produce una liberación somática, dependiente de calcio³⁰, de mediadores químicos difusibles capaces de alterar la excitabilidad somática en el ganglio sensorial. Ejemplos de esos mediadores son la sustancia P, la adenosina trifosfato (ATP), el ácido γ -amino-butírico, el CGRP y el glutamato^{20,21,30-34}.

Por otro lado, el cuerpo celular se encuentra completamente envuelto por la vaina de CGS, lo que sugiere que la influencia de esos mediadores en las neuronas adyacentes es indirecta, involucrando a las CGS³⁴. La peculiar disposición de las CGS en los ganglios sensoriales garantiza una íntima asociación del cuerpo neuronal con las CGS, permitiendo que estas células gliales controlen el ambiente perineural, y faciliten la comunicación no sináptica entre estos 2 tipos celulares^{21,22,34,35}. De hecho, se ha demostrado recientemente la existencia de interacciones bidireccionales entre las neuronas sensoriales y las CGS^{34,35}. La forma en que se procesa la comunicación neurona-CGS, los intervinientes en el proceso y sus repercusiones en la modulación de la información aferente están lejos de estar clarificados. Sin embargo, algunos de los potenciales candidatos para mediar esta señalización paracrina son la sustancia P, el CGRP, las citocinas, las endotelinas, el óxido nítrico y la ATP²², tal como aparece en la figura 1.

La ATP parece ser el principal mediador en la interacción entre neuronas y CGS^{34,35} en los ganglios sensoriales. Los receptores P2 están expresados en las neuronas sensoriales (todos los P2X con excepción del P2X₇R y los P2Y₁, 2, 4, 6), en las células de Schawnn y en las CGS (para revisión consultar Burnstock)³⁶. A través de la proyección de imagen de calcio, fue detectada la presencia de receptores P2Y funcionales en las CGS del GT intacto de roedores³⁷. Esta expresión se confirmó en estudios con cultivo de células del GT, y los receptores fueron clasificados como subtipos P2Y 1, 2, 4, 6, 12 y 13^{18,19}. En el GRD fue solamente calculado el nivel de ARNm³⁸. Entre los receptores ionotrópicos, el P2X₄ y el P2X₇^{39,40} son los subtipos encontrados en las CGS, pero estudios recientes indican la posibilidad de que ellas también expresan el receptor P2X₂ y P2X₅⁴¹. La expresión diferenciada de los receptores P2X₇ y P2X₃ en las CGS y en las neuronas, respectivamente, proporcionó una forma de desglosar las acciones de la ATP en las neuronas y en las CGS^{39,40}. Se verificó que bloqueando la activación del

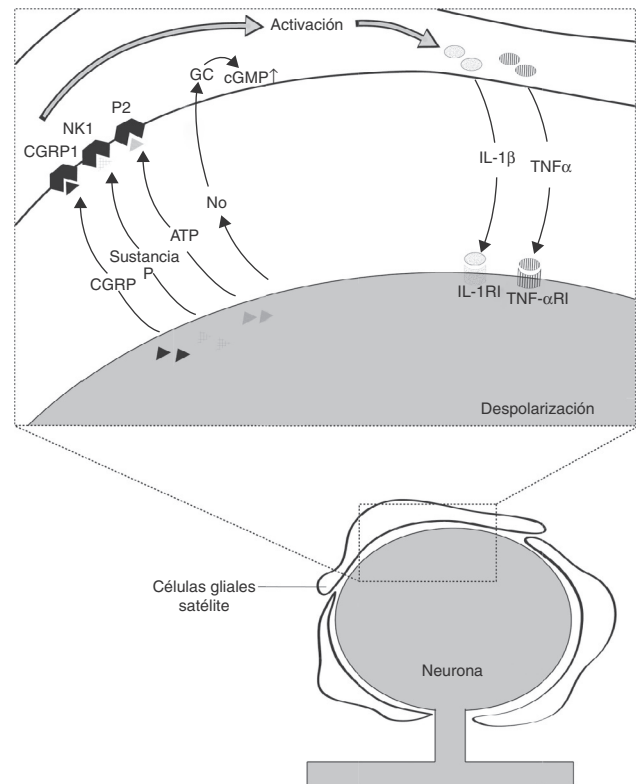


Figura 1 Comunicación intraganglionar. Después de la lesión nerviosa periférica ocurre la liberación somática de neurotransmisores, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, del inglés *calcitonin gene-related peptide*), la sustancia P, la adenosina trifosfato (ATP) y el óxido nítrico, en el ambiente perineuronal. Esos mediadores activan las células gliales satélite, a través de los respectivos receptores ubicados en la superficie de membrana de esas células. Esta activación induce la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , del inglés *tumour necrosis factor alfa*) y la interleucina 1 beta (IL-1 β), que a su vez pueden influir en la excitabilidad neuronal a través de los receptores específicos (TNF- α -RI e IL-1RI). Adaptada a partir de Takeda et al.²², con autorización de los autores.

receptor P2X₇ con un antagonista o reduciendo su expresión usando ARN de interferencia, en roedores normales, se produce un aumento de la expresión de P2X₃ en la neurona, demostrando que la activación tónica de los receptores P2X₇ de las CGS ejerce un control inhibitorio sobre los P2X₃. Por otro lado, la ATP liberada por la neurona puede activar el receptor P2X₇ de las CGS conduciendo a la liberación de citocinas, normalmente TNF- α , que potencia la respuesta mediada por el receptor P2X₃ de la neurona. Así, se concluye que el P2X₇ ejerce una influencia, sea excitatoria sea inhibitoria, sobre el pericarion de la neurona sensorial^{20,40}. También quedó demostrado que la liberación vesicular de ATP por el cuerpo celular de las neuronas en el GRD actúa sobre el receptor P2X₇, provocando un aumento de la concentración intracelular de Ca²⁺ en las CGS circundantes. Este hallazgo es relevante porque las ondas de Ca²⁺ son utilizadas como un mecanismo de transmisión de información en red entre los astrocitos, mediado por ATP y por uniones gap⁴². Así, teniendo en cuenta que las CGS expresan receptores

P2 y que están acopladas por uniones gap, se puede inferir que esas células también tendrían la capacidad de sustentar ondas de calcio, tales como los astrocitos. En ese sentido, se hizo un estudio, en cultivos primarios de GT, y verificamos que la estimulación eléctrica o mecánica de un solo cuerpo celular generó un aumento de calcio intracelular en la neurona y en las CGS circundantes, por propagación similar a las ondas de Ca^{2+} . Esta propagación estuvo mediada esencialmente por receptores P2 y en menor medida por las uniones gap, siendo así demostrada la existencia de una comunicación bidireccional entre las neuronas y CGS efectuada por el Ca^{2+} ³⁵.

En cuanto a la sustancia P, la verificación del aumento de su liberación somática después de la inflamación orofacial constituyó el primer indicio de que esta sustancia desempeña un papel importante en la señalización paracrina, establecida en el ganglio después de la inflamación ^{31,43}. Eso fue confirmado posteriormente después de comprobar que el aumento de la liberación de sustancia P por los nociceptores A δ y c estuvo acompañado de un aumento de la expresión de receptores NK1 en las neuronas no nociceptivas A β circundantes ^{44,45}. Además, se mostró que este neuropéptido puede activar las CGS a través de los receptores NK1, de forma que las CGS responden con la síntesis y liberación de IL1- β ²². La expresión de NK1 en las CGS no fue directamente evaluada, sin embargo quedó demostrada la expresión del NK1 con elevada afinidad para la sustancia P en astrocitos y microglía ⁴⁶.

La observación de que ocurre una liberación intraganglionar de CGRP después de la activación de las neuronas aferentes del trigémino, conjuntamente con la verificación de la expresión del receptor CGRP1 en las neuronas y en las CGS ²¹, convirtieron a este neuropéptido candidato a mediador de la interacción neurona-CGS. Esta hipótesis fue reforzada por estudios en el GT que mostraron que el CGRP puede funcionar de forma autocrina, estimulando la actividad del promotor de CGRP y aumentando los niveles de ARNm ⁴⁷. Además puede también ejercer una acción paracrina sobre las CGS, regulando la liberación de citocinas y quimiocinas ⁴⁸ y aumentando la expresión de del óxido nítrico sintasa inducible y también la liberación de óxido nítrico ²¹. El óxido nítrico es también un probable mensajero entre las neuronas y las CGS, ya que fue observado que el óxido nítrico liberado por las neuronas después de la lesión nerviosa actúa sobre las CGS provocando el aumento de la expresión de la guanilato ciclasa α 1, que cataliza la formación de la guanosina-monofosfato cíclico ⁴⁹. Recientemente también fue demostrada la extrema sensibilidad de las CGS del GT a la endotelina-1 por activación del receptor ET-B ⁵⁰. Como las neuronas sensoriales expresan ARNm de endotelina-1, este péptido también puede ser uno de los intervinientes en la comunicación entre CGS y la neurona ⁵¹.

La expresión funcional del receptor N-metil-D-aspartato en las CGS, cuya actividad podrá también modular la interacción CGS-neurona en el GRD ²⁶, fue igualmente verificada hace poco tiempo. Varios hechos indican el surgimiento de liberación del glutamato en el ganglio, principalmente la presencia en el cuerpo neuronal de receptores de glutamato ⁵² y de transportadores vesiculares del glutamato ⁵³. Además de esas evidencias, se encontraron en las CGS todas las proteínas necesarias para la recaptación y el reciclaje del glutamato, incluyendo el transportador

glial del glutamato-aspartato (GLAST, del inglés *glutamate aspartate transporter*), y las enzimas gliales de reciclaje del glutamato, como la glutamina sintasa ^{6,54}. En un estudio cuyo objetivo era entender el papel del glutamato en el GT, fue constatado que el bloqueo de la síntesis de glutamina sintasa en las CGS conlleva la reducción del umbral de activación por estimulación mecánica de la cara. Supuestamente, este efecto estará asociado con la disminución de la liberación de la glutamina por las CGS y, por ende, con una disminución de la glutamina disponible para la recaptación por la neurona para la producción de glutamato ⁵⁵.

Respuesta de las células gliales satélite a la lesión nerviosa y la repercusión en la nocicepción

Los estudios existentes sobre el papel de los ganglios sensoriales en la investigación del dolor crónico se han centrado en los cambios en las neuronas sensoriales, después de la lesión nerviosa. Las alteraciones de las propiedades intrínsecas del pericarion pueden conducir a una hiperexcitabilidad, caracterizada por el aumento de la incidencia de actividad espontánea y por la reducción del umbral de activación por estímulos periféricos, que se traducen en fenómenos de hiperalgesia y alodinia, observados tras la lesión ^{56,57}. La investigación en modelos animales de dolor, la mayoría realizados en roedores y con base esencialmente en lesiones periféricas por axotomía, inflamación o constricción, indica que la lesión nerviosa no induce solamente modificaciones en las neuronas sino también en las CGS del ganglio sensorial. De la misma forma que las células gliales del SNC, las CGS son activadas en esas condiciones. El concepto de activación se basa en la idea de que, en condiciones normales, las células gliales son espectadoras del proceso nociceptivo pero, después de la lesión periférica, reaccionan exhibiendo alteraciones morfológicas y liberando mediadores gliales ⁴. Como el objeto de la lesión son las neuronas, los cambios observados en las CGS son secundarios a las alteraciones neuronales e implican la activación de mecanismos de señalización entre las neuronas y estas células.

El desencadenante de estas modificaciones parece estar relacionado con el aumento de la descarga neuronal inducida por la lesión nerviosa ⁵⁸. Esta hipótesis se sustenta en varias premisas. Primero, experiencias con diferentes modelos de dolor y métodos de bloqueo de la actividad neuronal demostraron que el bloqueo de la actividad espontánea previene el desarrollo de comportamientos asociados con el dolor no fisiológico. Uno de los estudios que permitieron establecer esta relación consistió en la utilización de 2 modelos distintos de dolor en roedores, el modelo inducido por constricción crónica del nervio ciático y el modelo inducido por axotomía y por vínculo de los nervios tibial y perineal común. En estos animales se testó el efecto de 2 bloqueadores de potenciales de acción nerviosa, la tetrodotoxina y la bupivacaína, usados independientemente en los ratones lesionados y en los normales. La realización de test comportamentales de hiperalgesia térmica y alodinia mecánica en esos mismos animales probó una disminución de los signos comportamentales de dolor. En el mismo estudio, la aplicación de esos bloqueadores previno la actividad espontánea en el nervio ciático lesionado,

evaluada por electrofisiología después de la aplicación de los bloqueadores antes y después de que los animales estuviesen expuestos a la lesión nerviosa⁵⁹. La segunda premisa se basa en la observación de que la activación de las CGS del GRD, después de la lesión del nervio ciático, se evita mediante el bloqueo de la conducción nerviosa local. En ese trabajo, realizado en un modelo de axotomía del nervio espinal L4 donde se implantó una bomba de perfusión de tetrodotoxina, se verificó una reducción marcada de la activación de las CGS, cuando fue detectada por la evaluación de los niveles de expresión de GFAP a través de inmunohistoquímica. Este resultado fue confirmado, en este mismo estudio, mediante la aplicación local de otro bloqueador de canales de sodio, la bupivacaína, en ratones con una lesión más periférica, inducida por ligadura del nervio perineal y tibial⁶⁰.

A pesar de estas evidencias, la actividad neuronal espontánea anormal es solo un posible desencadenante. De hecho, esta cuestión ha sido foco de investigación muy reciente, no existiendo todavía estudios clarificadores sobre cómo se desencadenan los mecanismos responsables de la activación de las CGS. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que estas células sufren modificaciones profundas, en respuesta a la lesión nerviosa, caracterizadas esencialmente por un aumento de la expresión de GFAP, disminución de la expresión y de la sensibilidad de los canales de potasio, aumento del acoplamiento entre las CGS a través de las uniones gap, aumento de la sensibilidad a la ATP, alteración de la expresión de receptores purinérgicos y liberación de ATP y citocinas^{6,22,54,61}. Las evidencias indican también que esas modificaciones pueden contribuir al dolor crónico^{62,63}.

Aumento de la expresión de proteína glial fibrilar ácida

En condiciones normales las CGS muestran niveles bajos de GFAP, prácticamente indetectables por inmunohistoquímica, y por eso la observación en diversos trabajos del aumento de su expresión después de la lesión la convirtió en un marcador esencial en la evaluación de la activación de las CGS^{16,60,62,64-68}. La importancia de esta sobreexpresión todavía debe ser aclarada. En el caso de los astrocitos, una de las explicaciones avanzadas relaciona el aumento de esta proteína con la comunicación entre astrocitos y neuronas vía glutamato. De acuerdo con esa hipótesis, el aumento extracelular de este neurotransmisor desencadenaría el incremento de GFAP necesario para soportar el aumento de la expresión de GLAST, visto que esto es esencial para fijar el GLAST a la membrana plasmática de los astrocitos^{69,70}. En función de esos hallazgos, se barajó la hipótesis de que, como en los astrocitos, el glutamato liberado en el ganglio sensorial pudiese desencadenar el aumento de la expresión de GFAP en las CGS, pero hasta el momento eso todavía no se ha comprobado⁵⁴. De todas formas, la expresión de GFAP es considerada el mejor marcador conocido de activación de las CGS. Su utilidad puede ser comprobada en un estudio que usó un modelo de dolor neuropático inducido por un vínculo del quinto nervio espinal lumbar, y en el que fue analizada la reactividad de la GFAP para evaluar la activación de las CGS. Quedó demostrado que esta activación contribuye al mantenimiento de

síntomas de dolor neuropático en el período inicial de la enfermedad, más concretamente la aparición de alodinia mecánica⁵⁸.

Aumento de la expresión y sensibilidad de los canales de potasio

Las CGS son las responsables de la homeostasis del K⁺ del ambiente perineuronal regulada a través de canales de entrada de corrientes rectificadas de K⁺ específicos de las células gliales, los Kir4.1^{15,16,71} y uniones gap^{52,72}. El modelo convencional de equilibrio iónico neuronal prevé que los niveles aumentados de K⁺ corresponden a un aumento de la excitabilidad de las neuronas, pudiendo conducir a alteraciones en la percepción sensorial⁷³. Así, el mantenimiento de bajas concentraciones extracelulares de K⁺, mediada por las CGS, podrá ser crucial en el control del potencial de reposo de la membrana y de la excitabilidad neuronal¹⁵. Para intentar responder a esta cuestión, varios estudios han evaluado si la respuesta de las CGS a la lesión nerviosa involucraría alteraciones en los canales Kir. Así, se observó la disminución de la expresión de Kir4.1 en las CGS del GT, en un modelo de constricción crónica del nervio infraorbitario^{15,74}. Igualmente, en estudios electrofisiológicos realizados en preparaciones *in vitro* de GRD provenientes de animales sometidos a compresión crónica de esos ganglios, se observó que las CGS en los ganglios lesionados tenían una reducción significativa de las corrientes mediadas por los Kir¹⁶. Resultados similares fueron encontrados cuando se investigó mediante técnicas de inmunohistoquímica y de electrofisiología (*patch clamp*) el efecto de la inflamación periférica (cutánea de la cara) sobre las corrientes mediadas por los Kir en ratones *in vivo*. En ese estudio se registró un aumento significativamente menor de las corrientes mediadas por los Kir en los ratones con inflamación en comparación con lo que ocurrió en ratones *naïve*, seguido de la disminución del umbral de activación a estímulos mecánicos, sugestivo de hiperalgesia⁷⁵. Los estudios antes expuestos han demostrado que la respuesta de las CGS a diferentes tipos de lesión incluye la disminución de la expresión de los canales Kir y la disminución de las corrientes rectificadoras por ellos mediadas. Por otro lado, en ausencia de una lesión, la disminución de la expresión de los canales Kir tiene repercusiones en la actividad neuronal, como ha sido demostrado por el silenciamiento específico de la expresión de Kir4.1 usando ARN de interferencia. Ese silenciamiento fue suficiente para producir signos comportamentales de dolor en ratones, caracterizados por el desarrollo de dolor espontáneo (medido por el aumento de la frecuencia al cerrar los ojos) y evocado (alodinia facial), lo que reforzó la importancia de las CGS en la depuración de K⁺ y su capacidad para promover alteraciones en la actividad neuronal⁷⁴.

Aumento del acoplamiento entre las células gliales satélite vía uniones gap

La formación de puentes de conexión entre CGS de unidades distintas y el aumento del número de uniones gap entre ellas fueron las primeras evidencias de que ocurre una alteración de las CGS en respuesta a la lesión nerviosa periférica^{12,13}. Posteriormente, estudios de electrofisiología e inyección de

colorantes confirmaron el aumento de este acoplamiento después de la lesión nerviosa^{15,76}. En realidad, el aumento de la densidad (número) de uniones gap y del acoplamiento entre las CGS de los ganglios sensoriales después de la lesión nerviosa son un hallazgo consistente en innumerables estudios del dolor. En las CGS del GRD esta alteración fue encontrada en diversos modelos de dolor desde la inflamación del colon^{63,76}, inflamación del muslo⁷¹, neuritis del nervio ciático⁷², hasta la compresión crónica del GRD¹⁷. Estudios en el GT también mostraron un mayor acoplamiento entre CGS en modelos de dolor orofacial, principalmente después de la axotomía del nervio infraorbitario¹⁵ o después de la constricción crónica de ese nervio¹⁶. Con el fin de evaluar el significado de este aumento en el acoplamiento entre las CGS, verificado en tantos modelos de dolor crónico, fue usado un potente bloqueador de uniones gap, la carbenoxolona, que suprimió el aumento del acoplamiento entre las CGS causado por una inflamación previamente inducida por la inyección de adyuvante completo de Freund en el muslo, habiendo verificado un aumento del umbral de activación por estímulos⁷¹. Efectos analgésicos similares fueron observados con otros bloqueadores de las uniones gap como los ácidos meclofenámico y palmitoleico, lo que reforzó la hipótesis de que las uniones gap entre las CGS desempeñan una función importante en la excitabilidad neuronal⁶³.

La identificación de una molécula constituyente de las uniones gap, en particular la conexina 43 (Cx43), permitió un abordaje experimental diferente para estudiar el papel de estas uniones en las CGS. Así, se comprobó que después de la lesión del nervio infraorbitario hay también un aumento de la expresión de esta conexina^{16,55,62}. Utilizando ARN de interferencia para la Cx43 para cambiar las propiedades de las uniones gap, se observó que una alteración en la expresión de esta proteína es suficiente para causar modificaciones en el umbral de activación de las neuronas aferentes¹⁶. Además, la inhibición de la expresión de la Cx43 en el GT de ratones con dolor neuropático orofacial inducida por constricción crónica del nervio infraorbitario estuvo seguida de una disminución del comportamiento del dolor espontáneo y evocado⁶². Por otro lado, cuando esa inhibición fue efectuada en los GT de ratones *naïve*, se dio una respuesta nociceptiva idéntica a la verificada después de la lesión nerviosa^{16,62}. Esos estudios muestran que la inhibición de la Cx43 puede tener un efecto pronociceptivo en animales normales o antinociceptivo después de la lesión nerviosa. En el GT, más estudios encontraron aumentos de la expresión de otros tipos de conexas, principalmente de Cx36 y Cx40, después de la inflamación de la articulación temporomandibular, lo que sugiere que el tipo de conexina cuya expresión aumenta es dependiente del modelo de dolor causado⁷³. Independientemente del abordaje, las evidencias indican que el acoplamiento entre CGS, que implica las uniones gap y por ende la Cx43, parece estar asociado con el desarrollo y el mantenimiento de dolor neuropático. Los mecanismos subyacentes todavía no se conocen, pero se han barajado varias hipótesis, principalmente el papel de este acoplamiento en el mantenimiento del gradiente electroquímico y el taponamiento del K⁺, al permitir una rápida redistribución de K⁺ después de la lesión nerviosa¹⁵. Otras hipótesis indican que este acoplamiento puede contribuir a la sensibilización de los nociceptores, por aumentar la difusión de mediadores inflamatorios y/o de sustancias

alogénicas (como ATP, Ca²⁺) del sitio de la lesión a áreas adyacentes, conllevando así una amplificación de la agresión primaria⁶³. Por último, otros sugieren que tendrá una acción en el reciclaje del glutamato⁶².

Aumento de la sensibilidad a la adenosina trifosfato y alteración de la expresión de receptores purinérgicos

Diversos estudios han constatado la plasticidad de los receptores P2 de las CGS en respuesta a la lesión nerviosa o inflamación, lo que se traduce en un aumento de la sensibilidad al ATP y en la alteración de la expresión de estos receptores^{18,41,74}. Usando la microfluorometría para la determinación de la concentración citosólica de Ca²⁺, se comprobó un aumento de la sensibilidad a la ATP en las CGS de cultivo de GT de ratones a los cuales les fue inducida una inflamación cutánea facial. Observaciones similares se encontraron en el análisis *in vitro* de GT intacto, proveniente de ratones expuestos a la axotomía del nervio infraorbitario, registrándose un aumento de 100 veces en la sensibilidad de las CGS al ATP. Además de eso, el uso de herramientas farmacológicas permitió observar que se da una inversión en el subtipo de receptor purinérgico en las células del cultivo de GT. De hecho, en los ratones normales la respuesta a la ATP fue mediada por receptores P2Y mientras que en los ratones con inflamación fue predominantemente mediada por P2X⁴¹. Recientemente, se propuso un modelo preliminar sobre el papel de la CGS en el dolor crónico, que intenta explicar cómo el aumento de las uniones gap y la elevada sensibilidad al ATP pueden conducir a la actividad neuronal anormal, no solo en las neuronas lesionadas sino también en las neuronas no afectadas. Este modelo se basa en los conocimientos de que una lesión nerviosa periférica, al aumentar la excitabilidad de las neuronas sensoriales, aumenta también los signos excitatorios de las neuronas lesionadas para las CGS que los rodean, y que esas células, comunicando con CGS de unidades adyacentes, influirán a su vez su neurona⁶¹. Prevé también que, en respuesta a la lesión periférica, ocurra una liberación somática de ATP, que activará los receptores P2 en las CGS circundantes y en la propia neurona. Esta activación deberá a su vez conducir a un aumento de la concentración intracelular de Ca²⁺ en ambos tipos celulares, y por ende a la liberación de ATP por las neuronas y también por las CGS (cuyo nivel de sensibilidad al Ca²⁺ aumenta después de la lesión). Este aumento de la ATP, junto con el aumento del número de uniones gap entre CGS de vainas perineuronales vecinas, posibilitará la propagación de ondas de Ca²⁺ hacia esas CGS y neuronas vecinas, influyendo en la excitabilidad de las neuronas no afectadas directamente por la lesión, tal como se ilustra en la [figura 2](#). Este modelo de comunicación intraganglionar podrá constituir una de las explicaciones de cómo una lesión periférica puede afectar a un gran número de neuronas sensoriales, contribuyendo a la propagación de la señal y al dolor crónico^{35,41}.

Producción de citocinas

Las CGS exhiben características de las células del sistema inmunitario, siendo activadas por la proteína quimiotáctica

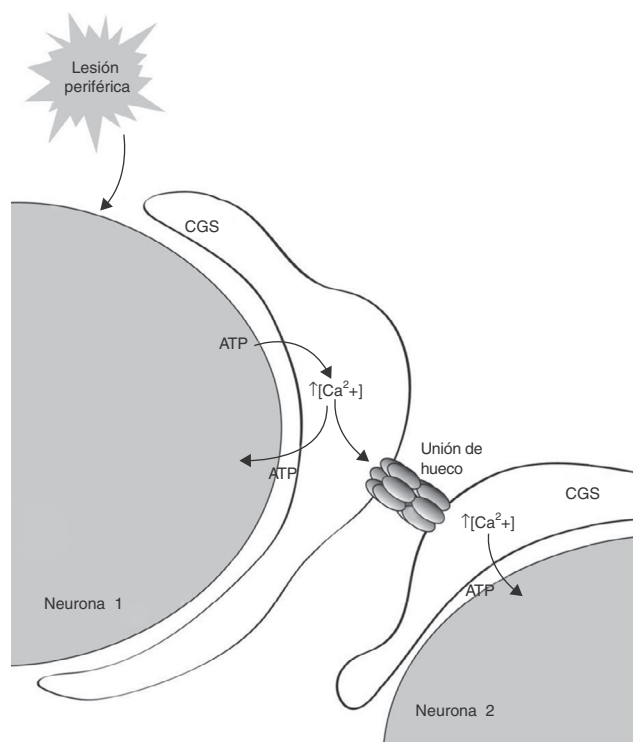


Figura 2 Modelo de interacción entre neuronas vía células gliales satélite. La lesión nerviosa periférica conduce a la liberación somática de ATP que actúa vía receptores purinérgicos en las células gliales satélite (CGS), conllevando un aumento significativo de la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]$) en estas células. La comunicación con las células gliales satélite de vainas perineuronales vecinas y la propagación de las ondas de Ca^{2+} hacia esas células, se da por medio de las uniones gap, lo que conduce a la liberación de ATP por parte de esas células gliales satélite vecinas. Esta ATP se conecta a los receptores purinérgicos neuronales, influyendo en la excitabilidad de esa neurona que no fue afectada directamente por la lesión.

de monocitos 1 a través del receptor, produciendo citocinas como $TNF-\alpha$ ^{23,67}, $IL-1\beta$ ⁷⁷ e $IL-6$ ⁷⁸. La capacidad que tienen las CGS de sintetizar $TNF-\alpha$ en respuesta a una lesión periférica quedó demostrada en un modelo adaptado de lesión en la faceta articular de la columna lumbar de ratones⁶⁷ y en 3 modelos de dolor en el nervio ciático (vínculo parcial unilateral, vínculo del nervio espinal y transección). En esos modelos se verificó mediante inmunocitoquímica un aumento de la expresión de $TNF-\alpha$ y del receptor $TNF-\alpha-1$ en las neuronas y en sus CGS²³. Por otro lado, se llegó a la conclusión de que el $TNF-\alpha$ activa las CGS, provocando un aumento de la fosforilación de la proteína cinasa regulada por signos extracelulares (ERK⁷⁹). Curiosamente, el aumento de larga duración de la activación de esta proteína en las CGS, después de la lesión nerviosa, ha sido asociado con el dolor crónico⁸⁰.

Otra de las citocinas producidas por las CGS activadas es la $IL-1\beta$. El papel de esta interleucina en el mecanismo subyacente al desarrollo de la hiperalgesia y alodinia, después de la inflamación periférica, ha sido exhaustivamente investigado en modelos animales de inflamación cutánea de la cara. Por ejemplo, fue demostrado que las CGS

responden a esta inflamación con el aumento de la producción de $IL-1\beta$, y que simultáneamente ocurre un incremento de la expresión de $IL-1RI$ en las neuronas. Se verificó también que la aplicación de $IL-1\beta$ en las neuronas produce un aumento de la tasa de descarga de los potenciales de acción superior en los ratones inflamados, en comparación con los ratones normales. Así, fue postulado que las CGS pueden modular la excitabilidad de las neuronas nociceptivas del GT vía $IL-1\beta$, induciendo la despolarización de la membrana y el aumento de la expresión de $IL-1RI$ en el cuerpo neuronal⁷⁷. Esta conclusión se fundamentó en razón de un trabajo posterior con el mismo modelo de dolor orofacial, en el cual se observó que la administración iontoporética local de antagonista de los $IL-1RI$ provocaba una disminución significativa de la actividad espontánea en las neuronas de ratones expuestos a la inflamación⁸¹. En otro estudio de dolor inflamatorio orofacial quedó demostrado *in vitro* que la $IL-1\beta$ suprime las corrientes de K^+ de los canales dependientes de voltaje en las neuronas de pequeño diámetro (o sea, mayoritariamente neuronas nociceptivas C y A δ). Esos datos muestran que la $IL-1\beta$ liberada por las CGS activadas después de la inflamación potencia la excitabilidad de las neuronas nociceptivas por supresión de las corrientes de K^+ ⁸². Las evidencias acumuladas posibilitaron la construcción de un mecanismo subyacente a la hiperalgesia inflamatoria que prevé que, bajo condiciones inflamatorias, la activación de las CGS puede aumentar la excitabilidad de las neuronas nociceptivas A δ vía $IL-1\beta$. De acuerdo con esa hipótesis, la sustancia P liberada por el cuerpo celular de las neuronas aferentes primarias nociceptivas, activadas por la lesión periférica/inflamación³¹, actuará sobre los receptores $NK1$, y de alguna forma potenciará la síntesis y/o liberación de $IL-1\beta$ por las CGS. A su vez, esta citocina suprimirá los canales de K^+ dependientes de voltaje de las neuronas, contribuyendo a la sensibilización central responsable de la hiperalgesia y alodinia después de la inflamación²².

Por último, la $IL-6$ parece también estar involucrada en la respuesta de las CGS a la neuroinflamación. De hecho, fue observado un aumento bilateral de la expresión de $IL-6$ en las CGS del GRD, como también de su receptor en el ganglio ipsilateral, posteriormente a la lesión del nervio ciático por constricción crónica⁷⁸. En resumen, las citocinas participan en la interacción entre la neurona y la CGS, existiendo cada vez más evidencias acerca de un posible papel de las citocinas con origen en los ganglios sensoriales en la inducción y en el mantenimiento del dolor neuropático⁸³.

Consideraciones finales

El progreso en el conocimiento de la biología de las CGS y el reconocimiento de su interacción con las neuronas sensoriales despertó la atención de la comunidad científica sobre el papel de estas células en el proceso nociceptivo. La monitorización del ambiente perineuronal ejercida por las CGS como también la comunicación celular que ocurre en el ganglio sensorial (neurona-neurona; neurona-CGS; CGS-CGS) pueden afectar la excitabilidad neuronal^{22,35,61}. De hecho, las modificaciones provenientes de la activación de las CGS, que fueron siendo observadas en diferentes modelos de dolor, permitieron constatar que estas células pueden modular el dolor crónico^{16,22,54,63,71}. Por lo tanto, al contrario de

lo que fue inicialmente postulado, el ganglio sensorial podrá constituir el *primer* nivel de alteración patofisiológica de la modulación de la señalización aferente, en la medida en que permite la interacción entre diferentes tipos de información y parece ser un *desencadenante* del mecanismo de sensibilización central de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal²². Así, el conocimiento sobre las CGS y sobre los mecanismos de su interacción con el cuerpo neuronal asume cada vez más una mayor importancia en el ámbito de la búsqueda de nuevos objetos para el tratamiento del dolor crónico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Las autoras agradecen la ayuda recibida por el Profesor Doctor Daniel Humberto Pozza, del Departamento de Biología Experimental de la Facultad de Medicina de Oporto, en la revisión del texto al portugués de Brasil.

Bibliografía

- Merskey H, Lindblom U, Mumford JM, Nathan PW, Sunderland S. Part III Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. En: Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain. 2nd ed. IASP; 1994.
- McMahon SB, ed. Wall and Melzack's-Textbook of pain. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
- Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002;5 Suppl:1062-7.
- McMahon SB, Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. Neuron. 2009;64:46-54.
- Hanani M. Satellite glial cells: more than just 'rings around the neuron'. Neuron Glia Biol. 2010;6:1-2.
- Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. Brain Res Brain Res Rev. 2005;48:457-76.
- Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. Nat Rev Neurosci. 2005;6:671-82.
- Pannese E. The satellite cells of the sensory ganglia. Adv Anat Embryol Cell Biol. 1981;65:1-111.
- Bunge MB, Bunge RP, Peterson ER, et al. A light and electron microscope study of long-term organized cultures of rat dorsal root ganglia. J Cell Biol. 1967;32:439-66.
- Pannese E. The structure of the perineuronal sheath of satellite glial cells (SGCs) in sensory ganglia. Neuron Glia Biol. 2010;6:3-10.
- Pannese E, Ledda M, Arcidiacono G, et al. Clusters of nerve cell bodies enclosed within a common connective tissue envelope in the spinal ganglia of the lizard and rat. Cell Tissue Res. 1991;264:209-14.
- Hanani M, Huang TY, Cherkas PS, et al. Glial cell plasticity in sensory ganglia induced by nerve damage. Neuroscience. 2002;114:279-83.
- Pannese E, Ledda M, Cherkas PS, et al. Satellite cell reactions to axon injury of sensory ganglion neurons: increase in number of gap junctions and formation of bridges connecting previously separate perineuronal sheaths. Anat Embryol (Berl). 2003;206:337-47.
- Pannese E, Procacci P, Ledda M, et al. Age-related reduction of the satellite cell sheath around spinal ganglion neurons in the rabbit. J Neurocytol. 1996;25:137-46.
- Cherkas PS, Huang TY, Pannicke T, et al. The effects of axotomy on neurons and satellite glial cells in mouse trigeminal ganglion. Pain. 2004;110:290-8.
- Vit JP, Jasmin L, Bhargava A, et al. Satellite glial cells in the trigeminal ganglion as a determinant of orofacial neuropathic pain. Neuron Glia Biol. 2006;2:247-57.
- Zhang H, Mei X, Zhang P, et al. Altered functional properties of satellite glial cells in compressed spinal ganglia. Glia. 2009;57:1588-99.
- Ceruti S, Fumagalli M, Villa G, et al. Purinoceptor-mediated calcium signaling in primary neuron-glia trigeminal cultures. Cell Calcium. 2008;43:576-90.
- Villa G, Fumagalli M, Verderio C, et al. Expression and contribution of satellite glial cells purinoceptors to pain transmission in sensory ganglia: an update. Neuron Glia Biol. 2010;6:31-42.
- Zhang X, Chen Y, Wang C, et al. Neuronal somatic ATP release triggers neuron-satellite glial cell communication in dorsal root ganglia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:9864-9.
- Li J, Vause CV, Durham PL. Calcitonin gene-related peptide stimulation of nitric oxide synthesis and release from trigeminal ganglion glial cells. Brain Res. 2008;1196:22-32.
- Takeda M, Takahashi M, Matsumoto S. Contribution of the activation of satellite glia in sensory ganglia to pathological pain. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33:784-92.
- Dubovy P, Jancialek R, Klusakova I, et al. Intra- and extraneuronal changes of immunofluorescence staining for TNF-alpha and TNFR1 in the dorsal root ganglia of rat peripheral neuropathic pain models. Cell Mol Neurobiol. 2006;26:1205-17.
- Li M, Shi J, Tang JR, et al. Effects of complete Freund's adjuvant on immunohistochemical distribution of IL-1beta and IL-1R I in neurons and glia cells of dorsal root ganglion. Acta Pharmacol Sin. 2005;26:192-8.
- Pomonis JD, Rogers SD, Peters CM, et al. Expression and localization of endothelin receptors: implications for the involvement of peripheral glia in nociception. J Neurosci. 2001;21:999-1006.
- Castillo C, Norcini M, Martin Hernandez LA, et al. Satellite glia cells in dorsal root ganglia express functional NMDA receptors. Neuroscience. 2013;240C:135-46.
- Shinder V, Devor M. Structural basis of neuron-to-neuron cross-excitation in dorsal root ganglia. J Neurocytol. 1994;23:515-31.
- Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. J Neurosci. 1996;16:4733-41.
- Amir R, Devor M. Functional cross-excitation between afferent A- and C-neurons in dorsal root ganglia. Neuroscience. 2000;95:189-95.
- Huang LY, Neher E. Ca(2+)-dependent exocytosis in the somata of dorsal root ganglion neurons. Neuron. 1996;17:135-45.
- Matsuka Y, Neubert JK, Maidment NT, et al. Concurrent release of ATP and substance P within guinea pig trigeminal ganglia in vivo. Brain Res. 2001;915:248-55.
- Hayasaki H, Sohma Y, Kanbara K, et al. A local GABAergic system within rat trigeminal ganglion cells. Eur J Neurosci. 2006;23:745-57.
- McCarthy PW, Lawson SN. Differing action potential shapes in rat dorsal root ganglion neurones related to their substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactivity. J Comp Neurol. 1997;388:541-9.
- Gu Y, Chen Y, Zhang X, et al. Neuronal soma-satellite glial cell interactions in sensory ganglia and the participation of purinergic receptors. Neuron Glia Biol. 2010;6:53-62.
- Suadicani SO, Cherkas PS, Zuckerman J, et al. Bidirectional calcium signaling between satellite glial cells and neurons in cultured mouse trigeminal ganglia. Neuron Glia Biol. 2010;6:43-51.
- Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. Physiol Rev. 2007;87:659-797.
- Weick M, Cherkas PS, Hartig W, et al. P2 receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia of mice. Neuroscience. 2003;120:969-77.
- Kobayashi K, Fukuoka T, Yamanaka H, et al. Neurons and glial cells differentially express P2Y receptor mRNAs in the rat dorsal ganglion and spinal cord. J Comp Neurol. 2006;498:443-54.
- Kobayashi K, Fukuoka T, Yamanaka H, et al. Differential expression patterns of mRNAs for P2X receptor subunits in neurochemically characterized dorsal root ganglion neurons in the rat. J Comp Neurol. 2005;481:377-90.
- Chen Y, Zhang X, Wang C, et al. Activation of P2X7 receptors in glial satellite cells reduces pain through downregulation of

- P2X3 receptors in nociceptive neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16773–8.
41. Kushnir R, Cherkas PS, Hanani M. Peripheral inflammation upregulates P2X receptor expression in satellite glial cells of mouse trigeminal ganglia: a calcium imaging study. *Neuropharmacology*. 2011;61:739–46.
 42. Scemes E, Giaume C. Astrocyte calcium waves: what they are and what they do. *Glia*. 2006;54:716–25.
 43. Neubert JK, Maidment NT, Matsuka Y, et al. Inflammation-induced changes in primary afferent-evoked release of substance P within trigeminal ganglia in vivo. *Brain Res*. 2000;871:181–91.
 44. Takeda M, Tanimoto T, Ikeda M, et al. Temporomandibular joint inflammation potentiates the excitability of trigeminal root ganglion neurons innervating the facial skin in rats. *J Neurophysiol*. 2005;93:2723–38.
 45. Takeda M, Tanimoto T, Nasu M, et al. Activation of NK1 receptor of trigeminal root ganglion via substance P paracrine mechanism contributes to the mechanical allodynia in the temporomandibular joint inflammation in rats. *Pain*. 2005;116:375–85.
 46. Marriotti I. The role of tachykinins in central nervous system inflammatory responses. *Front Biosci*. 2004;9:2153–65.
 47. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, et al. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci*. 2007;27:2693–703.
 48. Thalakoti S, Patil VV, Damodaram S, et al. Neuron-glia signaling in trigeminal ganglion: implications for migraine pathology. *Headache*. 2007;47:1008–23 [discusión 24–25].
 49. Thippeswamy T, Morris R. The roles of nitric oxide in dorsal root ganglion neurons. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;962:103–10.
 50. Feldman-Goriachnik R, Hanani M. Functional study of endothelin B receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia. *Neuroreport*. 2011;22:465–9.
 51. Giaid A, Gibson SJ, Ibrahim BN, et al. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:7634–8.
 52. Willcockson H, Valtchanoff J. AMPA and NMDA glutamate receptors are found in both peptidergic and non-peptidergic primary afferent neurons in the rat. *Cell Tissue Res*. 2008;334:17–23.
 53. Brumovsky P, Watanabe M, Hokfelt T. Expression of the vesicular glutamate transporters-1 and -2 in adult mouse dorsal root ganglia and spinal cord and their regulation by nerve injury. *Neuroscience*. 2007;147:469–90.
 54. Ohara PT, Vit JP, Bhargava A, et al. Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad. *Neuroscientist*. 2009;15:450–63.
 55. Jasmin L, Vit JP, Bhargava A, et al. Can satellite glial cells be therapeutic targets for pain control? *Neuron Glia Biol*. 2010;6:63–71.
 56. Amir R, Michaelis M, Devor M. Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenesis and neuropathic pain. *J Neurosci*. 1999;19:8589–96.
 57. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429:23–37.
 58. Liu FY, Sun YN, Wang FT, et al. Activation of satellite glial cells in lumbar dorsal root ganglia contributes to neuropathic pain after spinal nerve ligation. *Brain Res*. 2012;1427:65–77.
 59. Xie W, Strong JA, Meij JT, et al. Neuropathic pain: early spontaneous afferent activity is the trigger. *Pain*. 2005;116:243–56.
 60. Xie W, Strong JA, Zhang JM. Early blockade of injured primary sensory afferents reduces glial cell activation in two rat neuropathic pain models. *Neuroscience*. 2009;160:847–57.
 61. Hanani M. Intercellular communication in sensory ganglia by purinergic receptors and gap junctions: Implications for chronic pain. *Brain Res*. 2012;1487:183–91.
 62. Ohara PT, Vit JP, Bhargava A, et al. Evidence for a role of connexin 43 in trigeminal pain using RNA interference in vivo. *J Neurophysiol*. 2008;100:3064–73.
 63. Huang TY, Belzer V, Hanani M. Gap junctions in dorsal root ganglia: possible contribution to visceral pain. *Eur J Pain*. 2010;14, 49.e1–11.
 64. Stephenson JL, Byers MR. GFAP immunoreactivity in trigeminal ganglion satellite cells after tooth injury in rats. *Exp Neurol*. 1995;131:11–22.
 65. Chudler EH, Anderson LC, Byers MR. Trigeminal ganglion neuronal activity and glial fibrillary acidic protein immunoreactivity after inferior alveolar nerve crush in the adult rat. *Pain*. 1997;73:141–9.
 66. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H, et al. TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:1082–8.
 67. Miyagi M, Ohtori S, Ishikawa T, et al. Up-regulation of TNFalpha in DRG satellite cells following lumbar facet joint injury in rats. *Eur Spine J*. 2006;15:953–8.
 68. Siemionow K, Klimczak A, Brzezicki G, et al. The effects of inflammation on glial fibrillary acidic protein expression in satellite cells of the dorsal root ganglion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:1631–7.
 69. Sullivan SM, Lee A, Bjorkman ST, et al. Cytoskeletal anchoring of GLAST determines susceptibility to brain damage: an identified role for GFAP. *J Biol Chem*. 2007;282:29414–23.
 70. Romão LF, Sousa Vde O, Neto VM, et al. Glutamate activates GFAP gene promoter from cultured astrocytes through TGF-beta1 pathways. *J Neurochem*. 2008;106:746–56.
 71. Dublin P, Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: their possible contribution to inflammatory pain. *Brain Behav Immun*. 2007;21:592–8.
 72. Ledda M, Blum E, de Palo S, et al. Augmentation in gap junction-mediated cell coupling in dorsal root ganglia following sciatic nerve neuritis in the mouse. *Neuroscience*. 2009;164:1538–45.
 73. Garrett FG, Durham PL. Differential expression of connexins in trigeminal ganglion neurons and satellite glial cells in response to chronic or acute joint inflammation. *Neuron Glia Biol*. 2008;4:295–306.
 74. Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C, et al. Disruption of the P2X7 purinocyte gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain*. 2005;114:386–96.
 75. LaMotte RH, Ma C. Hyperexcitable neurons and altered non-neuronal cells in the compressed spinal ganglion. *Sheng Li Xue Bao*. 2008;60:597–602.
 76. Huang TY, Cherkas PS, Rosenthal DW, et al. Dye coupling among satellite glial cells in mammalian dorsal root ganglia. *Brain Res*. 2005;1036:42–9.
 77. Takeda M, Tanimoto T, Kadoi J, et al. Enhanced excitability of nociceptive trigeminal ganglion neurons by satellite glial cytokine following peripheral inflammation. *Pain*. 2007;129:155–66.
 78. Dubovy P, Klusakova I, Svizenska I, et al. Satellite glial cells express IL-6 and corresponding signal-transducing receptors in the dorsal root ganglia of rat neuropathic pain model. *Neuron Glia Biol*. 2010;6:73–83.
 79. Takahashi N, Kikuchi S, Shubayev VI, et al. TNF-alpha and phosphorylation of ERK in DRG and spinal cord: insights into mechanisms of sciatica. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31:523–9.
 80. Doya H, Ohtori S, Takahashi K, et al. Extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase activation in the dorsal root ganglion (DRG) and spinal cord after DRG injury in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30:2252–6.
 81. Takeda M, Takahashi M, Matsumoto S. Contribution of activated interleukin receptors in trigeminal ganglion neurons to hyperalgesia via satellite glial interleukin-1beta paracrine mechanism. *Brain Behav Immun*. 2008;22:1016–23.
 82. Takeda M, Kitagawa J, Takahashi M, et al. Activation of interleukin-1beta receptor suppresses the voltage-gated potassium currents in the small-diameter trigeminal ganglion neurons following peripheral inflammation. *Pain*. 2008;139:594–602.
 83. White FA, Jung H, Miller RJ. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:20151–8.