



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Células gliais satélite de gânglios sensitivos: o seu papel na dor[☆]



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

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

^b Departamento de Biologia Experimental, Centro de Investigação Médica da Faculdade de Medicina do Porto (CIM-FMUP), Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Grupo de Morfofisiologia do Sistema Nervoso, Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido em 30 de outubro de 2012; aceito em 15 de julho de 2013

Disponível na Internet em 10 de maio de 2014

PALAVRAS-CHAVE

Células gliais satélite;
Gânglio sensitivo;
Dor;
Comunicação
intraganglionar;
Receptores
purinérgicos

KEYWORDS

Satellite glial cells;
Sensory ganglia;
Pain;

Resumo

Justificativa e objetivos: As células gliais satélite de gânglios sensitivos são um objeto recente de pesquisa na área da dor e um possível alvo terapêutico no futuro. Assim, este trabalho tem como objetivo resumir algumas das características morfológicas e fisiológicas mais importantes destas células e reunir as evidências científicas mais relevantes acerca do seu possível papel no desenvolvimento da dor crônica.

Conteúdo: Nos gânglios sensitivos cada corpo neuronal é envolvido por células gliais satélite, formando unidades funcionais distintas. Esta íntima relação possibilita a comunicação bidirecional, através de uma sinalização parácrina, entre estes dois tipos de células. Existe um número crescente de evidências de que as células gliais satélite sofrem alterações estruturais e bioquímicas, após lesão nervosa, que influenciam a excitabilidade neuronal e consequentemente o desenvolvimento e/ou manutenção da dor, em diferentes modelos animais de dor crônica.

Conclusões: As células gliais satélite são importantes no estabelecimento da dor não fisiológica e constituem um alvo potencial para o desenvolvimento de novos tratamentos da dor.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos 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 aim of

[☆] Departamento de Biologia Experimental, Centro de Investigação Médica da Faculdade de Medicina do Porto (CIM-FMUP), Universidade do Porto.

* Autor para correspondência.

E-mail: fanineto@med.up.pt (F.L. Moreira Neto).

Intraganglionic communication;
Purinergic receptors

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.

Introdução

A dor tem um papel fisiológico protetor, funcionando como um sinal de alerta de ameaça à integridade física do organismo, mas pode se tornar uma doença em si mesma quando persiste e é recorrente há mais de 3 meses, ficando crônica e desprovida de qualquer função biológica.¹ É um fenômeno perceptivo complexo, subjetivo e multidimensional. Múltiplos mecanismos moleculares e celulares atuando isoladamente ou em combinação com os sistemas nervoso central e periférico produzem diferentes formas de dor.² Na procura de novos alvos terapêuticos é fundamental compreender os mecanismos responsáveis pela geração e manutenção da dor e identificar as células e/ou moléculas intervenientes.³ Neste contexto, as células gliais do sistema nervoso central (SNC) e mais recentemente as dos gânglios sensitivos, se têm evidenciado como importantes nestes mecanismos, visto que têm a capacidade de comunicar com os neurônios e de modular a sua atividade.^{4,5} Nos gânglios sensitivos, particularmente nos gânglios raquidianos dorsais (GRD) e no gânglio do trigêmeo (GT), as células gliais satélite (CGS) estabelecem uma relação privilegiada com os corpos neuronais que rodeiam.⁶ As interações entre as CGS e os neurônios, e as consequências destas na excitabilidade neuronal, são um dos focos mais recentes de pesquisa na área da dor, sendo que nos últimos dez anos o número de artigos sobre o papel destas células na atividade neuronal tem aumentado exponencialmente. Assim, este trabalho pretende reunir os conhecimentos sobre as características morfológicas e funcionais das CGS e sobre a interação destas com os neurônios aferentes primários. Revisamos também a informação disponível sobre as modificações observadas nestas células nos diferentes modelos de estudo da dor em animais e as suas repercussões na atividade neuronal e consequentemente na dor crônica.

A célula glial satélite

As CGS derivam, assim como as células de *Schwann*, das células pluripotentes da crista neural.⁷ Morfológicamente se caracterizam por serem células de forma laminar, irregular, geralmente mononucleares e com expansões

lamelares e microvilosidades que aumentam a sua área de superfície.⁸⁻¹⁰ Estas células se dispõem em torno do corpo de cada neurônio e da porção proximal do seu axônio, formando uma bainha em torno de cada corpo celular. Cada corpo celular rodeado pela sua bainha de CGS forma uma unidade morfológica e funcionalmente distinta.^{6,11} As CGS de uma bainha estão acopladas, entre si, por junções aderentes e de hiato, e estão separadas da bainha perineuronal vizinha por tecido conjuntivo.¹²⁻¹⁴ A nível fisiológico, as CGS são consideradas como as células equivalentes no sistema nervoso periférico aos astrócitos do SNC, sendo a investigação das suas características marcada por esta analogia. Partilham com eles propriedades como a regulação da concentração iônica do espaço extracelular e reciclagem de neurotransmissores. São marcadores moleculares de ambas, a sintase da glutamina (GS, do inglês *glutamine synthase*), proteínas da família S100 que participam na regulação do cálcio intracelular e da expressão de proteína glial fibrilar ácida (GFAP, do inglês *glial fibrillary acidic protein*).⁶ A nível eletrofisiológico, as CGS exibem um potencial de membrana de repouso altamente negativo, expressam canais de cálcio e de potássio dependentes de voltagem e Kir4.1 (do inglês *inward rectifying K⁺ channels*).¹⁵⁻¹⁷ Expressam também inúmeros receptores de moléculas bioativas potencialmente intervenientes em interações com outras células sendo que muitos deles foram, recentemente, implicados na gênese e manutenção da dor crônica, nomeadamente os receptores purinérgicos P2Y^{18,19} e P2X₇,²⁰ o receptor do CGRP (do inglês *calcitonin gene-related peptide*),²¹ da substância P,²² de citocinas e quimiocinas, de que são exemplos o fator de necrose tumoral alfa (TNF α do inglês *tumour necrosis factor alfa*)²³ e a interleucina 1 beta (IL-1 β),²⁴ o receptor da endotelina-B²⁵ e o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA, do inglês N-methyl-D-aspartate) (NMDAr).²⁶

Comunicação intraganglionic

Inicialmente, a principal função atribuída ao corpo celular dos neurônios aferentes primários correspondia à sustentação metabólica, garantindo a manutenção dos níveis ótimos de canais iônicos, receptores e proteínas nos

terminais centrais e periféricos. Nas últimas décadas, têm sido acumuladas evidências da existência de propriedades morfológicas e fisiológicas que colocaram definitivamente de lado o papel passivo atribuído ao corpo celular na trajetória da informação da periferia para o SNC. Uma das peculiaridades morfológicas apontadas consiste na presença de vários receptores de neurotransmissores no corpo celular, apesar do contato sináptico no gânglio virtualmente não existir.²⁷ Outros indicadores surgiram em estudos eletrofisiológicos *in vivo*, onde se observou que a excitação dos neurônios do GRD conduzia ao desenvolvimento de potenciais de ação nos neurônios vizinhos, uma propriedade denominada em inglês por “cross-excitation”. Esses potenciais foram confirmados em estudos *in vitro*, nos quais a estimulação repetida desses neurônios induzia uma despolarização transitória dos neurônios vizinhos nesse gânglio, provavelmente mediada por mensageiros químicos.^{28,29} De acordo com esse pressuposto, foi constatado que em resposta a uma estimulação elétrica ou química ocorre a liberação somática, dependente de cálcio,³⁰ de mediadores químicos difusíveis capazes de alterar a excitabilidade somática no gânglio sensorial. Exemplos desses mediadores são a substância P, a adenosina trifosfato (ATP), o ácido γ -amino-butírico (GABA do inglês *gamma-amino-butyric acid*), o CGRP e o glutamato.^{20,21,30-34}

Por outro lado, o corpo celular encontra-se completamente envolvido pela bainha de CGS, sugerindo que a influência desses mediadores sobre os neurônios adjacentes seja indireta, envolvendo as CGS.³⁴ O arranjo peculiar das CGS nos gânglios sensoriais garante uma íntima associação do corpo neuronal com as CGS, permitindo que estas células gliais controlem o ambiente perineural, e facilitem a comunicação não sináptica entre estes dois tipos celulares.^{21,22,34,35} De fato, foi recentemente demonstrada a existência de interações bidirecionais entre os neurônios sensitivos e as CGS.^{34,35} A forma como a comunicação neurônio-CGS se processa, os intervenientes no processo, e as suas repercussões na modulação da informação aferente estão longe de estarem esclarecidos. Todavia, alguns dos potenciais candidatos para mediar esta sinalização parácrina são a substância P, o CGRP, as citocinas, as endotelinas, o óxido nítrico (NO) e o ATP,²² tal como ilustrado na figura 1.

O ATP parece ser o principal mediador na interação entre neurônios e CGS^{34,35} nos gânglios sensoriais. Os receptores P2 são expressos nos neurônios sensitivos (todos os P2X com exceção do P2X₇R e os P2Y₁, 2, 4, 6), nas células de Schawnn e nas CGS (para revisão consultar).³⁶ Através da imagiologia pelo cálcio, foi detectada a presença de receptores P2Y funcionais nas CGS do gânglio do trigêmeo intacto de roedores.³⁷ Esta expressão foi confirmada em estudos com cultura de células do gânglio do trigêmeo, e os receptores foram classificados como sendo os subtipos P2Y₁, 2, 4, 6, 12 e 13.^{18,19} No GRD foi apenas avaliado o nível de RNAm.³⁸ De entre os receptores ionotrópicos, o P2X₄ e o P2X₇^{39,40} são os subtipos encontrados nas CGS, mas estudos recentes referem a possibilidade de estas também expressarem o receptor P2X₂ e P2X₅.⁴¹ A expressão diferenciada dos receptores P2X₇ e P2X₃ nas CGS e nos neurônios, respectivamente, providenciou uma forma de discriminar as ações do ATP nos neurônios e nas CGS.^{39,40} Foi verificado que bloqueando a ativação do receptor P2X₇ com um antagonista

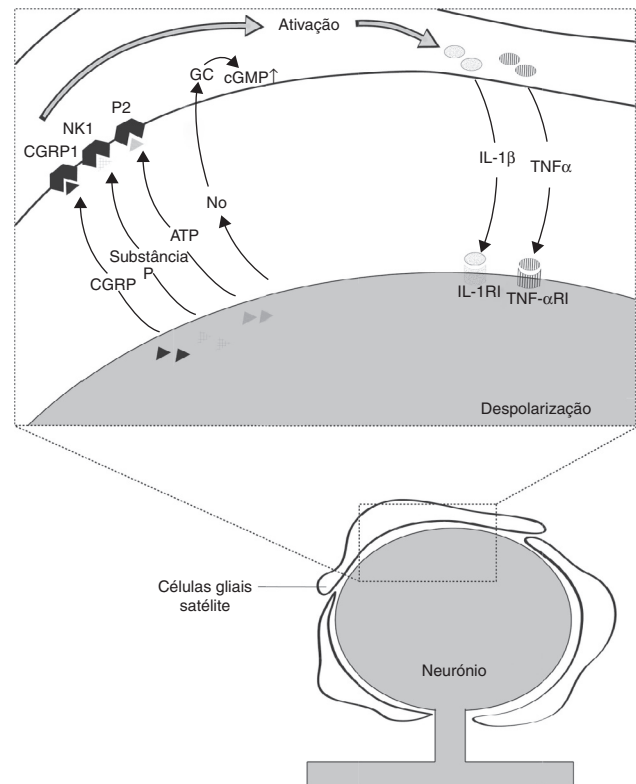


Figura 1 Comunicação intraganglionar. Após lesão nervosa periférica ocorre a liberação somática de neurotransmissores, como o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP, do inglês *calcitonin gene-related peptide*), a substância P, a adenosina trifosfato (ATP) e o óxido nítrico (NO), no ambiente perineuronal. Estes mediadores ativam as células gliais satélite, através dos respectivos receptores localizados na superfície membranar destas células. Esta ativação induz a liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α , do inglês *tumour necrosis factor alfa*) e a interleucina 1 beta (IL-1 β), que por sua vez podem influenciar a excitabilidade neuronal através dos receptores específicos (TNF α -RI e IL-1RI). (Adaptado a partir de²² com autorização dos autores.).

ou reduzindo a sua expressão usando RNA de interferência (RNAi), em roedores normais, há um aumento da expressão de P2X₃ no neurônio, sugerindo que a ativação tônica dos receptores P2X₇ das CGS exerce um controle inibitório sobre os P2X₃. Por outro lado, o ATP libertado pelo neurônio pode ativar o receptor P2X₇ das CGS levando à liberação de citocinas, nomeadamente TNF- α , que potencia a resposta mediada pelo receptor P2X₃ do neurônio. Desta forma, foi concluído que o P2X₇ exerce influência, quer excitatória quer inibitória, sobre o pericário do neurônio sensitivo.^{20,40} Foi também mostrado que a liberação vesicular de ATP pelo corpo celular dos neurônios no GRD atua sobre o receptor P2X₇, provocando aumento da concentração intracelular de Ca²⁺ nas CGS circundantes (20). Este achado é relevante porque as ondas de Ca²⁺ são utilizadas como um mecanismo de transmissão de informação em rede entre os astrócitos, mediado por ATP e por junções de hiato.⁴² Assim, tendo em conta que as CGS expressam receptores P2 e são acopladas por junções de hiato, foi possível inferir que estas células

também teriam capacidade de sustentar ondas de cálcio, tal como os astrócitos. Neste sentido, foi realizado um estudo, em culturas primárias de GT, onde se verificou que a estimulação elétrica ou mecânica de um único corpo celular promoveu um aumento de cálcio intracelular no neurônio e nas CGS circundantes, por propagação semelhante às ondas de Ca^{2+} . Esta propagação foi mediada essencialmente por receptores P2 e em menor escala pelas junções de hiato, sendo assim demonstrada a existência de uma comunicação bidirecional entre neurônios e CGS efetuada pelo Ca^{2+} .³⁵

Quanto à substância P, a verificação do aumento da sua liberação somática, após inflamação orofacial, constituiu o primeiro indício de que esta substância desempenha um papel importante na sinalização parácrina, estabelecida no gânglio após a inflamação.^{31,43} Isto foi confirmado posteriormente, após constatarem que o aumento da liberação de substância P pelos nociceptores A δ e C, foi acompanhado de um aumento da expressão de receptores NK1 nos neurônios não nociceptivos A β circundantes.^{44,45} Para além disto, foi sugerido que este neuropeptídeo pode ativar as CGS através dos receptores NK1, de forma que as CGS respondem com a síntese e liberação de IL-1- β .²² A expressão de NK1 nas CGS não foi diretamente avaliada, contudo foi demonstrada a expressão do NK1 com elevada afinidade para a substância P em astrócitos e microglia.⁴⁶

A observação de que ocorre liberação intraganglionar de CGRP, após ativação dos neurônios aferentes do trigêmeo, juntamente com verificação da expressão do receptor CGRP1 nos neurônios e nas CGS,²¹ tornaram este neuropeptídeo candidato a mediador da interação neurônio-CGS. Esta hipótese foi reforçada por estudos no GT que mostraram que o CGRP pode funcionar de forma autócrina, estimulando a atividade do promotor de CGRP e aumentando os níveis de RNAm.⁴⁷ Para além disso pode também ter uma ação parácrina sobre as CGS, regulando a liberação de citocinas e quimiocinas⁴⁸ e aumentando a expressão de sintase do óxido nítrico induzível (iNOS do inglês *inducible nitric oxide synthase*) bem como a liberação de NO.²¹ O óxido nítrico é também um provável mensageiro entre neurônios e CGS, já que foi observado que o NO libertado pelos neurônios, após lesão nervosa, atua sobre as CGS provocando o aumento da expressão da guanilato ciclase α 1, que catalisa a formação da guanosina-monofosfato cíclico.⁴⁹ Foi também recentemente demonstrada a extrema sensibilidade das CGS do gânglio do trigêmeo à endotelina-1 por ativação do receptor ET-B.⁵⁰ Como os neurônios sensoriais expressam RNAm de endotelina-1, este peptídeo pode também ser um dos intervenientes na comunicação entre CGS e o neurônio.⁵¹

A expressão funcional de NMDAr nas CGS, cuja atividade poderá também modular a interação CGS-neurônio no GRD,²⁶ foi igualmente verificada há pouco tempo. Vários fatos apontam para a ocorrência de liberação do glutamato no gânglio, nomeadamente, a presença no corpo neuronal de receptores de glutamato⁵² e de transportadores vesiculares do glutamato.⁵³ Para além destas evidências, foram encontradas nas CGS todas as proteínas necessárias para a recaptção e reciclagem do glutamato, incluindo o transportador glial do glutamato – aspartato (GLAST, do inglês *glutamate aspartate transporter*), e as enzimas gliais de reciclagem do glutamato, como a GS.^{6,54} Em um estudo objetivando entender o papel do glutamato no gânglio trigêmeo, foi constatado que o bloqueio da síntese de GS nas

CGS leva à redução do limiar de ativação por estimulação mecânica da face. Supostamente, este efeito estará associado à diminuição da liberação da glutamina pelas CGS e conseqüentemente, a uma diminuição da glutamina disponível para recaptção pelo neurônio para a produção de glutamato.⁵⁵

Resposta das CGS à lesão nervosa e a repercussão na nociceção

Os estudos existentes sobre o papel dos gânglios sensitivos na dor crônica concentraram-se na pesquisa das alterações nos neurônios sensitivos, após lesão nervosa. As alterações das propriedades intrínsecas do pericário podem conduzir a uma hiperexcitabilidade, caracterizada por aumento da incidência de atividade espontânea e pela redução do limiar de ativação por estímulos periféricos, que se traduzem por fenômenos de hiperalgesia e alodínia, observados após lesão.^{56,57} A pesquisa em modelos animais de dor, a maioria realizados em roedores e baseados essencialmente em lesões periféricas por axotomia, inflamação ou constricção, indica que a lesão nervosa não induz apenas modificações nos neurônios mas também nas CGS do gânglio sensitivo. Tal como as células gliais do SNC, as CGS são ativadas nestas condições. O conceito de ativação está baseado na noção de que, em condições normais, as células gliais são espectadoras do processo nociceptivo mas, após lesão periférica, reagem exibindo alterações morfológicas e libertando mediadores gliais.⁴ Como o alvo da lesão são os neurônios, as alterações observadas nas CGS são secundárias a alterações neuronais e implicam a ativação de mecanismos de sinalização entre os neurônios e estas células.

O evento iniciador destas modificações parece estar relacionado com o aumento do disparo neuronal induzido pela lesão nervosa.⁵⁸ Esta hipótese apoia-se em várias premissas. Primeiro, experiências com diferentes modelos de dor e métodos de bloqueio da atividade neuronal demonstraram que o bloqueio da atividade espontânea previne o desenvolvimento de comportamentos associados à dor não fisiológica. Um dos estudos que permitiram estabelecer esta relação consistiu na utilização de dois modelos distintos de dor em roedores, o modelo induzido por constricção crônica do nervo ciático e o modelo induzido por axotomia e ligação dos nervos tibial e peroneal comum. Nestes animais foi testado o efeito de dois bloqueadores de potenciais de ação nervosa, a tetrodotoxina e a bupivacaina, usados independentemente, nos ratos lesados e nos normais. A realização de testes comportamentais de hiperalgesia térmica e alodínia mecânica nestes mesmos animais evidenciou uma diminuição dos sinais comportamentais de dor. No mesmo estudo, a aplicação desses bloqueadores preveniu a atividade espontânea no nervo ciático lesado, avaliada por eletrofisiologia após aplicação dos bloqueadores antes e depois dos animais serem sujeitos à lesão nervosa.⁵⁹ A segunda premissa se baseia na observação de que a ativação das CGS do GRD, após lesão do nervo ciático, é prevenida por bloqueio da condução nervosa local. Nesse trabalho, realizado em um modelo de axotomia do nervo espinhal L4 onde foi implantada uma bomba de perfusão de tetrodotoxina, foi verificada uma redução marcada da ativação das CGS, quando detectada por avaliação dos níveis de expressão de

GFAP através de imunohistoquímica. Este resultado foi confirmado, neste mesmo estudo, por aplicação local de outro bloqueador de canais de sódio, a bupivacaína, em ratos com lesão mais periférica, induzida por ligação do nervo peroneal e tibial.⁶⁰

Apesar destas evidências, a atividade neuronal espontânea anormal é apenas um candidato a evento iniciador. Na verdade, esta questão tem sido um foco de pesquisa muito recente não existindo ainda estudos esclarecedores de como são desencadeados os mecanismos responsáveis pela ativação das CGS. Contudo, diversos estudos demonstraram que estas células sofrem modificações profundas, em resposta à lesão nervosa, caracterizadas essencialmente por um aumento da expressão de GFAP, diminuição da expressão e da sensibilidade dos canais de potássio, aumento do acoplamento entre as CGS através das junções de hiato, aumento da sensibilidade ao ATP, alteração da expressão de receptores purinérgicos e liberação de ATP e citocinas.^{6,22,54,61} As evidências indicam ainda que estas modificações podem contribuir para a dor crônica.^{62,63}

Aumento da expressão de GFAP

Em condições normais as CGS exibem níveis baixos de GFAP, praticamente indetectáveis por imunohistoquímica, pelo que a observação em diversos trabalhos do aumento da sua expressão após lesão, tornou-a o marcador essencial na avaliação da ativação das CGS.^{16,60,62,64-68} O significado desse aumento de expressão permanece por esclarecer. No caso dos astrócitos uma das explicações avançadas relaciona o aumento desta proteína com a comunicação entre astrócitos e neurônios via glutamato. De acordo com essa hipótese, o aumento extracelular deste neurotransmissor desencadearia o aumento de GFAP necessário para suportar o aumento de expressão de GLAST, visto que este filamento é essencial para ancorar o GLAST à membrana plasmática dos astrócitos.^{69,70} Com base nestes achados, foi levantada a hipótese de que tal como nos astrócitos, o glutamato liberado no gânglio sensorial pudesse desencadear o aumento de expressão de GFAP nas CGS, mas até ao momento isto ainda não foi comprovado.⁵⁴ Mesmo assim, a expressão de GFAP é considerada o melhor marcador conhecido de ativação das CGS. A sua utilidade pôde ser comprovada em um estudo que usou um modelo de dor neuropática induzido por ligação do quinto nervo espinhal lombar, e em que foi analisada a reatividade da GFAP para avaliar a ativação das CGS. Foi demonstrado que esta ativação contribui para a manutenção de sintomas de dor neuropática no período inicial da doença, mais precisamente o aparecimento de alodínia mecânica.⁵⁸

Aumento da expressão e sensibilidade dos canais de potássio

As CGS são responsáveis pela homeostasia do K^+ do ambiente perineuronal regulada através de canais de entrada de correntes retificadas de K^+ específicos das células gliais, os Kir4.1 (do inglês *inward rectifying K⁺ channels*)^{15,16,71} e junções de hiato.^{52,72} O modelo convencional de equilíbrio iônico neuronal prevê que níveis aumentados de K^+ correspondem a um aumento da excitabilidade dos neurônios, podendo conduzir a alterações na percepção sensorial.⁷³

Assim, a manutenção de baixas concentrações extracelulares de K^+ , mediada pelas CGS, poderá ser crucial no controle do potencial de repouso da membrana e da excitabilidade neuronal.¹⁵ Para tentar responder a esta questão, vários estudos avaliaram se a resposta das CGS à lesão nervosa envolveria alterações nos canais Kir. Assim, foi observada a diminuição da expressão de Kir4.1 nas CGS do GT, em um modelo de constricção crônica do nervo infra orbitário.^{15,74} Igualmente, em estudos eletrofisiológicos realizados em preparações *in vitro* de GRD provenientes de animais sujeitos a compressão crônica desses gânglios, foi observado que as CGS nos gânglios lesados exibiram uma redução significativa das correntes mediadas pelos Kir.¹⁶ Resultados semelhantes foram encontrados quando se investigou, através de técnicas de imunohistoquímica e de eletrofisiologia (*patch clamp*), o efeito da inflamação periférica (cutânea da face) sobre as correntes mediadas pelos Kir em ratos *in vivo*. Nesse estudo se registrou um aumento significativamente menor das correntes mediadas pelos Kir nos ratos com inflamação comparativamente ao ocorrido em ratos *naïve*, acompanhada pela diminuição do limiar de ativação a estímulos mecânicos, sugestiva de hiperalgesia.⁷⁵ Os estudos acima expostos demonstraram que a resposta das CGS, a diferentes tipos de lesão, inclui a diminuição da expressão dos canais Kir e a diminuição das correntes retificadoras por eles mediadas. Por outro lado, na ausência de lesão, a diminuição da expressão dos canais Kir tem repercussões na atividade neuronal, como demonstrado pelo silenciamento específico da expressão de Kir4.1 usando RNAi. Esse silenciamento foi suficiente para produzir sinais comportamentais de dor em ratos, caracterizados por desenvolvimento de dor espontânea (medida pelo aumento da frequência de fechar olhos) e evocada (alodínia facial), o que veio reforçar a importância das CGS na depuração de K^+ e a capacidade destas promoverem alterações na atividade neuronal.⁷⁴

Aumento do acoplamento entre as CGS via junções de hiato

A formação de pontes de conexão entre CGS de unidades distintas e o aumento do número de junções de hiato entre elas constituíram as primeiras evidências de que ocorre alteração das CGS em resposta à lesão nervosa periférica.^{12,13} Posteriormente, estudos de eletrofisiologia e injeção de corantes confirmaram o aumento deste acoplamento após lesão nervosa.^{15,76} Na verdade, o aumento da densidade (número) de junções de hiato e do acoplamento entre as CGS dos gânglios sensoriais após lesão nervosa são um achado consistente em inúmeros estudos da dor. Nas CGS do GRD esta alteração foi encontrada em diversos modelos de dor desde a inflamação do cólon,^{63,76} inflamação da coxa,⁷¹ neurite do nervo ciático⁷³ até à compressão crônica do GRD.¹⁷ Estudos no GT também evidenciaram o aumento do acoplamento entre CGS em modelos de dor orofacial, nomeadamente após axotomia do nervo infra orbitário¹⁵ ou após constricção crônica deste nervo.¹⁶ Com o intuito de se avaliar o significado deste aumento no acoplamento entre as CGS, verificado em tantos modelos de dor crônica, foi usado um potente bloqueador de junções de hiato, a carbenoxolona, que suprimiu o aumento do acoplamento entre as CGS causado por uma inflamação previamente induzida

pela injeção de adjuvante completo de Freund na coxa, tendo-se verificado um aumento do limiar de ativação por estímulos.⁷¹ Efeitos analgésicos semelhantes foram observados com outros bloqueadores das junções de hiato como os ácidos meclofenâmico e palmitoleico, o que reforçou a hipótese de as junções de hiato entre as CGS desempenharem uma função importante na excitabilidade neuronal.⁶³

A identificação de uma molécula constituinte das junções de hiato, em particular a conexina 43 (Cx43), permitiu uma abordagem experimental diferente para estudar o papel destas junções nas CGS. Assim, foi constatado que após lesão do nervo infra orbitário ocorre igualmente um aumento da expressão desta conexina.^{16,55,62} Utilizando RNAi para a Cx43 para alterar as propriedades das junções de hiato, foi observado que uma perturbação na expressão desta proteína é suficiente para causar modificações no limiar de ativação dos neurônios aferentes.¹⁶ Para além disso, a inibição da expressão da Cx43 no GT de ratos com dor neuropática orofacial induzida por constricção crônica do nervo infra orbitário foi acompanhada de diminuição do comportamento de dor espontânea e evocada.⁶² Por outro lado, quando essa inibição foi efetuada em gânglios do trigêmeo de ratos *naïve*, ocorreu uma resposta nociceptiva idêntica à verificada após lesão nervosa.^{16,62} Estes estudos sugerem que a inibição da Cx43 pode ter um efeito pró nociceptivo em animais normais ou anti nociceptivo após lesão nervosa. No gânglio trigêmeo, mais estudos encontraram aumentos da expressão de outros tipos de conexinas, nomeadamente de Cx36 e Cx40, após inflamação da articulação temporomandibular, o que sugere que o tipo de conexina cuja expressão aumenta é dependente do modelo de dor em causa.⁷³ Independentemente da abordagem, as evidências indicam que o acoplamento entre SGC, que implica as junções de hiato e conseqüentemente a Cx43, parece estar associado com o desenvolvimento e manutenção de dor neuropática. Os mecanismos subjacentes ainda são desconhecidos mas várias hipóteses têm sido apontadas, nomeadamente o papel deste acoplamento na manutenção do gradiente eletroquímico e tamponamento do K⁺, ao permitir uma rápida redistribuição de K⁺ após lesão nervosa.¹⁵ Outras hipóteses postulam que este acoplamento pode contribuir para a sensibilização dos nociceptores, por aumentar a difusão de mediadores inflamatórios e/ou de substâncias alogénicas (como ATP, Ca²⁺) do local da lesão para áreas adjacentes, conduzindo assim a uma amplificação da agressão primária.⁶³ Por último, outros sugerem que terá uma ação na reciclagem do glutamato.⁶²

Aumento da sensibilidade ao ATP e alteração da expressão de receptores purinérgicos

Diversos estudos constataram a plasticidade dos receptores P2 das CGS, em resposta a lesão nervosa ou inflamação, que se traduz em um aumento da sensibilidade ao ATP e na alteração de expressão destes receptores.^{18,41,74} Recorrendo à microfluorometria para a determinação da concentração citosólica de Ca²⁺, foi verificado um aumento da sensibilidade ao ATP nas CGS de cultura de GT de ratos aos quais foi induzida inflamação cutânea facial. Observações similares foram encontradas na análise *in vitro* de GT intacto, proveniente de ratos sujeitos a axotomia do nervo infra orbitário, com o registro de um aumento de 100 vezes na

sensibilidade das CGS ao ATP. Para além disso, o uso de ferramentas farmacológicas permitiu observar que ocorre uma inversão no subtipo de receptor purinérgico nas células da cultura de GT. De fato, nos ratos normais a resposta ao ATP foi mediada por receptores P2Y enquanto que nos ratos com inflamação foi predominantemente mediada por P2X.⁴¹ Recentemente, foi proposto um modelo preliminar sobre o papel da CGS na dor crônica, que tenta explicar como o aumento das junções de hiato e a elevada sensibilidade ao ATP podem conduzir a atividade neuronal anormal, não só nos neurônios lesados mas também em neurônios não afetados. Este modelo é baseado nos conhecimentos de que uma lesão nervosa periférica, ao aumentar a excitabilidade dos neurônios sensitivos, aumenta também os sinais excitatórios dos neurônios lesados para as CGS que os rodeiam, e que estas células, comunicando com CGS de unidades adjacentes, irão por sua vez influenciar o seu neurônio.⁶¹ Prevê ainda que, em resposta à lesão periférica, ocorra liberação somática de ATP, que irá ativar os receptores P2 nas SGC circundantes e no próprio neurônio. Esta ativação deverá por sua vez conduzir a um aumento da concentração intracelular de Ca²⁺ em ambos os tipos celulares, e conseqüentemente liberação de ATP pelos neurônios e também pelas SGC (cujo nível de sensibilidade ao Ca²⁺ aumenta após lesão). Este aumento do ATP, aliado ao aumento do número de junções de hiato entre CGS de bainhas perineuronais vizinhas, possibilitará a propagação de ondas de Ca²⁺ para essas CGS e neurônios vizinhos, influenciando a excitabilidade de neurônios não afetados diretamente pela lesão, tal como ilustrado na [figura 2](#). Este modelo de comunicação intraganglionar poderá constituir uma das explicações de como uma lesão periférica pode afetar um grande número de neurônios sensoriais, contribuindo para a propagação do sinal e para a dor crônica.^{35,41}

Produção de citocinas

As CGS exibem características das células do sistema imunitário, sendo ativadas pela proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1, do inglês *monocyte chemotactic protein-1*) através do receptor, passando a produzir citocinas como TNF- α ,^{23,67} IL-1 β ⁷⁷ e IL6⁷⁸ A capacidade das CGS sintetizarem TNF- α em resposta a uma lesão periférica foi demonstrada em um modelo adaptado de lesão na faceta articular da coluna lombar de ratos⁶⁷ e em 3 modelos de dor no nervo ciático (ligação parcial unilateral, ligação do nervo espinhal e transecção). Nestes modelos foi verificado por imunocitoquímica um aumento de expressão de TNF- α e do receptor TNF- α -1 nos neurônios e nas suas CGS.²³ Por outro lado, foi concluído que o TNF- α ativa as CGS provocando um aumento da fosforilação da proteína cinase regulada por sinais extracelulares (ERK⁷⁹). Curiosamente, o aumento de longa duração da ativação desta proteína nas CGS, após lesão nervosa, tem sido associado com a dor crônica.⁸⁰

Outra das citocinas produzidas pelas CGS ativadas é a IL-1 β . O papel desta interleucina no mecanismo subjacente ao desenvolvimento de hiperalgesia e alodínia, após inflamação periférica, tem sido exaustivamente investigado em modelos animais de inflamação cutânea da face. Por exemplo, foi demonstrado que as CGS respondem a esta inflamação com o aumento de produção de IL-1 β , e que simultaneamente

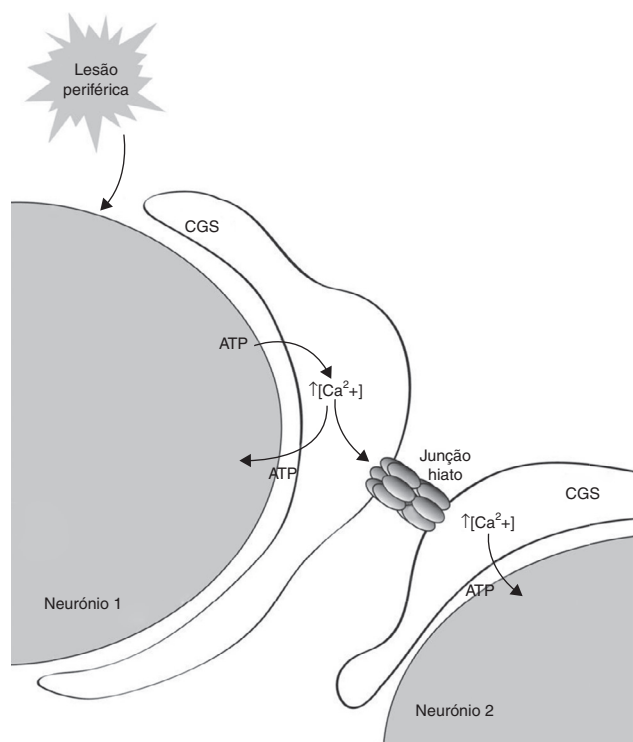


Figura 2 Modelo de interação entre neurônios via células gliais satélite. A lesão nervosa periférica leva à liberação somática de ATP que atua via receptores purinérgicos nas células gliais satélite (CGS), conduzindo a um aumento significativo da concentração intracelular de cálcio ($[Ca^{2+}]$) nestas células. A comunicação com as células gliais satélite de bainhas perineuroniais vizinhas e a propagação das ondas de Ca^{2+} para essas células ocorre através das junções de hiato, o que conduz à liberação de ATP por essas células gliais satélite vizinhas. Este ATP se liga aos receptores purinérgicos neuroniais, influenciando a excitabilidade desse neurônio que não foi afetado diretamente pela lesão.

ocorre um aumento de expressão de IL-1RI nos neurônios. Foi verificado ainda que a aplicação de IL-1 β nos neurônios produz um aumento da taxa de disparo dos potenciais de ação superior nos ratos inflamados, comparativamente aos ratos normais. Desta forma, foi postulado que as CGS podem modular a excitabilidade dos neurônios nociceptivos do GT via IL-1 β , induzindo despolarização membranar e aumento da expressão de IL-1RI no corpo neuronal.⁷⁷ Esta conclusão foi suportada por um trabalho posterior com o mesmo modelo de dor orofacial, no qual foi observado que a administração iontoforética local de antagonista dos IL-1RI provocava uma diminuição significativa da atividade espontânea nos neurônios de ratos sujeitos à inflamação.⁸¹ Em um outro estudo de dor inflamatória orofacial se demonstrou, *in vitro*, que a IL1- β suprime as correntes de K^+ dos canais dependentes da voltagem nos neurônios de pequeno diâmetro (ou seja, maioritariamente neurônios nociceptivos C e A δ). Estes dados sugerem que a IL1- β libertada pelas CGS ativadas após inflamação potencia a excitabilidade dos neurônios nociceptivos por supressão das correntes de K^+ .⁸² As evidências acumuladas possibilitaram a construção de um mecanismo subjacente à hiperalgisia inflamatória que prevê

que, em condições inflamatórias, a ativação das CGS pode aumentar a excitabilidade dos neurônios nociceptivos A δ via IL-1 β . De acordo com esta hipótese, a substância P liberada pelo corpo celular dos neurônios aferentes primários nociceptivos, ativados pela lesão periférica/inflamação,³¹ irá atuar sobre os receptores NK1, e de alguma forma potencializará a síntese e/ou liberação de IL-1 β pelas SGC. Por sua vez, esta citocina irá suprimir os canais de K^+ dependentes de voltagem dos neurônios contribuindo, desta forma, para a sensibilização central responsável pela hiperalgisia e alodínia após inflamação.²²

Por último, a IL-6 parece também estar envolvida na resposta das CGS à neuroinflamação. De fato, foi observado um aumento bilateral da expressão de IL-6 nas CGS do GRD, bem como do seu receptor no gânglio ipsilateral, após lesão do nervo ciático por constricção crônica.⁷⁸ Em suma, as citocinas participam na interação entre neurônio e CGS, existindo cada vez mais evidências acerca de um possível papel das citocinas com origem nos gânglios sensitivos na indução e manutenção da dor neuropática.⁸³

Considerações finais

O progresso no conhecimento da biologia das CGS, e o reconhecimento da sua interação com os neurônios sensitivos, despertou a atenção da comunidade científica sobre o papel destas células no processo nociceptivo. A monitorização do ambiente perineuronal exercida pelas CGS bem como a comunicação celular que ocorre no gânglio sensitivo (neurônio-neurônio; neurônio-CGS; CGS-CGS) podem afetar a excitabilidade neuronal.^{22,35,61} De fato, as modificações decorrentes da ativação das CGS, que foram sendo observadas em diferentes modelos de dor, permitiram constatar que estas células podem modular a dor crônica.^{16,22,54,63,71} Portanto, contrariamente ao inicialmente postulado, o gânglio sensitivo poderá constituir o *primeiro* nível de alteração patofisiológica da modulação da sinalização aferente, na medida em que permite a interação entre diferentes tipos de informação e parece ser um *desencadeador* do mecanismo de sensibilização central dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal.²² Assim, o conhecimento sobre as CGS e sobre os mecanismos da sua interação com o corpo neuronal assume cada vez maior importância no âmbito da procura de novos alvos para o tratamento da dor crônica.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem a ajuda prestada pelo Professor Doutor Daniel Humberto Pozza, do Departamento de Biologia Experimental da Faculdade de Medicina do Porto, na revisão do texto para português do Brasil.

Referências

1. 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.
2. Wall and Melzack's *Textbook of Pain*; 5th ed. Stephen B. McMahon MK, editor. Philadelphia: Elsevier; 2006.
 3. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci*. 2002;5:1062–7.
 4. McMahon SB, Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron*. 2009;64:46–54.
 5. Hanani M. Satellite glial cells: more than just 'rings around the neuron'. *Neuron Glia Biol*. 2010;6:1–2.
 6. Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;48:457–76.
 7. Jessen KR, Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:671–82.
 8. Pannese E. The satellite cells of the sensory ganglia. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1981;65:1–111.
 9. 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.
 10. Pannese E. The structure of the perineuronal sheath of satellite glial cells (SGCs) in sensory ganglia. *Neuron Glia Biol*. 2010;6:3–10.
 11. 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.
 12. Hanani M, Huang TY, Cherkas PS, et al. Glial cell plasticity in sensory ganglia induced by nerve damage. *Neuroscience*. 2002;114:279–83.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Zhang H, Mei X, Zhang P, et al. Altered functional properties of satellite glial cells in compressed spinal ganglia. *Glia*. 2009;57:1588–99.
 18. Ceruti S, Fumagalli M, Villa G, et al. Purinoceptor-mediated calcium signaling in primary neuron-glia trigeminal cultures. *Cell Calcium*. 2008;43:576–90.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Dubovy P, Jancalok R, Klusakova I, et al. Intra- and extraneuronal changes of immunofluorescence staining for TNF- α and TNFR1 in the dorsal root ganglia of rat peripheral neuropathic pain models. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26:1205–17.
 24. Li M, Shi J, Tang JR, et al. Effects of complete Freund's adjuvant on immunohistochemical distribution of IL-1 β and IL-1R I in neurons and glia cells of dorsal root ganglion. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26:192–8.
 25. 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.
 26. Castillo C, Norcini M, Martin Hernandez LA, et al. Satellite glial cells in dorsal root ganglia express functional NMDA receptors. *Neuroscience*. 2013;240C:135–46.
 27. Shinder V, Devor M. Structural basis of neuron-to-neuron cross-excitation in dorsal root ganglia. *J Neurocytol*. 1994;23:515–31.
 28. Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci*. 1996;16:4733–41.
 29. Amir R, Devor M. Functional cross-excitation between afferent A- and C-neurons in dorsal root ganglia. *Neuroscience*. 2000;95:189–95.
 30. Huang LY, Neher E. Ca(2+)-dependent exocytosis in the somata of dorsal root ganglion neurons. *Neuron*. 1996;17:135–45.
 31. 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.
 32. Hayasaki H, Sohma Y, Kanbara K, et al. A local GABAergic system within rat trigeminal ganglion cells. *Eur J Neurosci*. 2006;23:745–57.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007;87:659–797.
 37. Weick M, Cherkas PS, Hartig W, et al. P2 receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia of mice. *Neuroscience*. 2003;120:969–77.
 38. Kobayashi K, Fukuoka T, Yamanaka H, et al. Neurons and glial cells differentially express P2Y receptor mRNAs in the rat dorsal root ganglion and spinal cord. *J Comp Neurol*. 2006;498:443–54.
 39. 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.
 40. 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. Marriott 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, discussion 24–5.
 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, Valtschanoff 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;1478:183–91.
 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. Romao 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 purinoceptor 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.