

Células gliales en el dolor orofacial

Glial cells in orofacial pain

Araceli Vázquez Méndez^{1*}, Martha Lucía Ita Amador²

¹Cuerpo académico de la Licenciatura en Estomatología, Complejo Regional Nororiental, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ²Cuerpo académico de la Licenciatura en Medicina General y Comunitaria, Complejo Regional Nororiental, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

El Papel de las Células Gliales en la Salud y la Enfermedad

Recibido: 15 de julio de 2022

Aceptado: 28 de septiembre de 2022

Puedes encontrar este artículo en: www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2022/32/Vazquez-Ita/HTML.html

Resumen

El dolor, es definido como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial. El dolor es uno de los principales motivos de consulta médica y en su forma crónica disminuye el estado anímico y la calidad de vida del paciente. Por esta razón, es indispensable para los profesionales de la salud, entender los mecanismos que lo producen. La mayoría de la información al respecto se basa en comprender cómo es que las neuronas reaccionan a los estímulos dolorosos y cómo esto se interpreta en el cerebro. Sin embargo, existen otras células del sistema nervioso que también intervienen en estos procesos. Estas son las células gliales, que incluye astrocitos, oligodendrocitos, microglía, células de Schwann y células gliales satélite. La presente revisión tiene por objetivo mostrar una recopilación de la función de las células gliales en los casos de dolor orofacial y la forma en la que se comunican con las neuronas y las células del sistema inmunitario para el desarrollo y mantenimiento del dolor.

Palabras clave: dolor orofacial, astrocitos, microglía, células gliales satélite, células de Schwann, dolor neuropático.

Abstract

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue injury. Pain is one of the main reasons for medical consultation and in its chronic form it decreases the patient's mood and quality of life. For this reason, health professionals need to understand the mechanisms that produce it. Most of the information in this regard is based on understanding how neurons react to painful stimuli and how this is interpreted in the brain, however, other brain cells are also involved in these processes. These are the glial cells, which include astrocytes, oligodendrocytes, microglia, Schwann cells, and glial satellite cells. This review aims to provide a summary of the role of glial cells in cases of orofacial pain and how they communicate with neurons and cells of the immune system for the development and maintenance of pain.

Keywords: orofacial pain, astrocytes, microglia, glial satellite cells, Schwann cells, neuropathic pain.

*Correspondencia: Araceli Vázquez Méndez. Complejo Regional Nororiental. Licenciatura en Estomatología. Arias y Boulevard, s/n, Colonia El Carmen, 73880. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Teziutlán, Puebla, México. Teléfono: 222 229 5500. Email: araceli.vazquez@correo.buap.mx.

Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la licencia de Creative Commons, (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en algún medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.



1. Introducción

El dolor, es definido como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, se acompaña de cambios endócrinos, autonómicos y motores de protección.¹ El neurólogo inglés George Riddoch en 1938 refiere que el dolor “se experimenta de manera intermitente en la vida de un individuo sano, sus mecanismos neuronales yacen adormecidos, pero vigilantes, listos para ser despertados si los tejidos del cuerpo están amenazados”.² Con base en los aspectos éticos, es común el uso de modelos animales para estudiar el dolor. El concepto de nocicepción describe la habilidad para detectar un estímulo potencialmente dañino, como función fisiológica normal en mamíferos y otras especies.³

La Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza (IHS, por sus siglas en inglés), define el dolor facial como “dolor por debajo de la línea orbitomeatal, anterior al pabellón auricular y por encima del cuello”.⁴ Otras definiciones de dolor facial incluyen también la frente, mientras que el término "dolor orofacial" añade todas las estructuras de la cavidad bucal.⁵ Establecer límites espaciales cabeza-rostro causa muchas confusiones, por lo cual, la Clasificación Internacional del Dolor Orofacial (ICOP, por sus siglas en inglés) considera que las características de los trastornos, y no su localización, deben guiar la nueva conceptualización y criterios diagnósticos.^{5,6} En un estudio realizado entre 2008 y 2009 a pacientes que acuden a consulta dental de varios países de Europa, además de Estados Unidos, Canadá y Brasil, entre otros, se reportó que el dolor en la región orofacial afectó a 16.1 % de la población que acude a consulta dental.⁷ Esto contrasta con lo reportado en un estudio realizado en León Guanajuato, México, donde 51.04 % de los pacientes que acuden a consulta dental presentan algún tipo de dolor craneofacial, principalmente por dolor de dientes y encías.⁸ Estas diferencias pueden ser atribuidas a varias causas, entre ellas la metodología, el tipo de

población analizada y el proceso de muestreo. Sin embargo, en ambos estudios coincide la prevalencia de dolor muscular mayoritariamente en el sexo femenino. El dolor neuropático ocasiona absentismo laboral, alteración del estado anímico y afecta la calidad de vida del paciente,⁹ por lo que es importante comprender su etiología para buscar el mejor tratamiento para el paciente.

El dolor orofacial puede tener diversas causas como musculoesqueléticas, inflamatorias, neuropáticas, vasculares, psicogénicas o mixtas.^{10,11} La ICOP clasifica al dolor en: 1) dolor de los tejidos dentoalveolares y anatómicamente relacionados, 2) dolor muscular, 3) dolor en la articulación temporomandibular, 4) dolor neuropático que afecta a los nervios craneales, 5) dolor que se asemeja a las cefaleas primarias y 6) dolor idiopático en la región orofacial. Además, se incluye el efecto de los aspectos psicógenos que están involucrados en el dolor.^{5,6} Según su duración, se puede clasificar en dolor agudo si tiene una duración menor a tres meses, o crónico, si la duración del dolor es mayor;¹² sin embargo, esta clasificación aún es debatida debido a la dificultad para establecer criterios de inclusión de dolor orofacial crónico, lo que dificulta el diagnóstico.¹³

2. Metodología

Se recopiló la información en las bases de datos de PubMed, EBSCO, SCOPUS, Web of Science, Redalyc, Scielo. La búsqueda fue realizada en español e inglés, se consultaron revisiones, metaanálisis, artículos originales y libros académicos que definen conceptos clave y la información más actualizada en relación con el tema de dolor orofacial. Inicialmente se consultaron 3241 referencias las cuales fueron filtradas con base en los siguientes criterios de inclusión: Publicación del 2000 en adelante, inclusión de células gliales y dolor, así como dolor orofacial. Los criterios de exclusión fueron artículos publicados en fechas anteriores al 2000 y que no incluyeran relación entre células gliales y dolor. En esta revisión se utilizaron en total 55

referencias. Las palabras clave utilizadas fueron: dolor orofacial, dolor neuropático, astrocitos,

microglía, células gliales satélite, células de Schwann.

Clasificación	Descripción
1. Dolor orofacial atribuido a trastornos de estructuras dentoalveolares y anatómicamente relacionadas	Dolor causado por enfermedad, lesión o funcionamiento anormal de la pulpa del diente, periodonto, encías, mucosa oral, glándulas salivales o tejido de la mandíbula, o dolor que surge del funcionamiento normal de la pulpa del diente que indica riesgo de daño dental.
2. Dolor orofacial miofascial	Dolor localizado en los músculos masticatorios, con o sin deterioro funcional.
3. Dolor en la articulación temporomandibular (ATM)	Dolor localizado en la ATM, que ocurre en reposo o durante el movimiento de la mandíbula o la palpación.
4. Dolor orofacial atribuido a lesión o enfermedad de los nervios craneales	Dolor localizado en el área de distribución de uno de los nervios craneales sensoriales (es decir, el nervio trigémino y el glossofaríngeo) con antecedentes de traumatismo o enfermedad conocida por causar lesión nerviosa.
5. Dolores orofaciales que se asemejan a presentaciones de dolores de cabeza primarios	Dolor en el área orofacial, similar a uno de los tipos de dolor de cabeza primarios en carácter, duración e intensidad del dolor con o sin los síntomas asociados de estos tipos de dolor de cabeza, pero sin dolor de cabeza concomitante.
6. Dolor orofacial idiopático	Dolor intraoral o facial unilateral o bilateral en la distribución de una o más ramas del nervio trigémino cuya etiología es desconocida.

Tabla 1. Clasificación del dolor orofacial (Tomado de "International Classification of Orofacial Pain, 1st Edition (ICOP)," 2020).

3. Fisiopatología del dolor

En condiciones normales, el dolor es una señal de alarma que se produce ante un estímulo dañino, produciendo así un dolor agudo. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias se producen mecanismos de retroalimentación del dolor en las que este se produce aún en ausencia de daño tisular, produciéndose así un dolor patológico que se hace crónico.¹⁴ En términos generales la percepción del dolor está asociada con diferentes niveles de organización. Inicialmente se percibe el estímulo doloroso a través de los nociceptores. El principal nociceptor es el receptor de potencial transitorio sensible a Vanilloide (TRPV), el cual es un canal catiónico no específico que permite el paso de diferentes cationes monovalentes o divalentes y se expresa principalmente en neuronas del sistema nervioso periférico, como las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, de los ganglios trigeminal, torácico vagal, así como en las terminaciones libres de las neuronas tipo C y A δ . El TRPV1 es un receptor polimodal que responde a cambios de temperatura, las

altas temperaturas no sólo producen una sensación de dolor mediante la activación del canal TRPV1, sino que aumentan la sensibilidad del canal a otros estímulos y, por tanto, su actividad, lo que facilita la activación de las terminaciones nerviosas. Adicionalmente, el TRPV1 responde a cambios en el pH, sustancias químicas como capsaicina, que es el compuesto presente en los chiles picantes, o sustancias proinflamatorias.^{15,16} En el área orofacial, la nocicepción inicia después de recibir estímulos nocivos o la liberación de sustancias proinflamatorias como: prostaglandinas, bradicinina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P, protones extracelulares, factor de crecimiento nervioso (NGF), serotonina o histamina que estimula al receptor TRPV1, facilitando la transmisión de información eléctrica a través de fibras mielínicas A δ y fibras amielínicas C hacia el ganglio del trigémino, cuya función es equivalente al ganglio de la raíz dorsal en médula espinal, conformando así la neurona de primer orden. Posteriormente, las señales nociceptivas se envían al núcleo del trigémino

en el tronco encefálico, este núcleo se subdivide en tres subnúcleos en dirección rostrocaudal: el primero es el *pars oralis* y el segundo es el *par interpolaris*. Ambos transmiten una sensación táctil en la zona orofacial. El tercer núcleo espinal del trigémino es la *pars caudalis*, o porción caudal que lleva la percepción del dolor de esta área involucrada a través de la neurona de segundo orden por el lemnisco trigeminal. Luego, las señales se proyectarán a las neuronas de tercer orden en el tálamo a través del tracto trigeminotalámico ventral, que finalmente, manda esta información a la corteza somatosensorial en donde es interpretado y percibido.^{12,17} La corteza somatosensorial envía proyecciones descendentes hacia el núcleo trigeminal para modular la información del dolor. Específicamente, las neuronas de la sustancia gris periacueductal mesencefálica reciben simultáneamente proyecciones ascendentes y descendentes que favorecen la estimulación del núcleo del raquí dorsal y *locus coeruleus* liberando serotonina y noradrenalina, respectivamente. Estos neurotransmisores regulan en la región caudal del trigémino la liberación de péptidos opioides como las β -endorfinas, encefalinas y dinorfinas entre otros que inhiben a los receptores NMDA glutamatérgicos modulando la intensidad e inhibiendo el dolor.¹² Los mecanismos fisiológicos del dolor orofacial involucran alteraciones en diferentes niveles como son: cambios en las neuronas aferentes de primer orden, alteraciones en el ganglio trigeminal, en las neuronas nociceptivas mesencefálicas y en las estructuras superiores del cerebro que regulan la función de la nocicepción orofacial.¹²

4. Sensibilización central y periférica al dolor

La sensibilización al dolor se produce luego de un estímulo doloroso asociado a daño tisular. Los estímulos en el área de la lesión y la región circundante que normalmente se sentirían poco dolorosos son ahora más sensibles al dolor, lo que se conoce como hiperalgesia. La

sensibilización periférica resulta de la interacción de los nociceptores con moléculas proinflamatorias, como prostaglandinas, bradicinina, CGRP, sustancia P, protones extracelulares, NGF, serotonina, histamina, acetilcolina y opioides endógenos, lo que se conoce como “sopa inflamatoria”. Estas sustancias aumentan la respuesta del nociceptor, aumentando la sensación de dolor.¹⁷ También se produce por la pérdida de sinapsis inhibitorias o una facilitación descendente en la vía del dolor, lo que hace que el dolor agudo pase a ser crónico.¹¹ Estos procesos tienen el objetivo de proteger el sitio de la lesión, promover la curación y prevenir infecciones. Si la actividad de los nociceptores es elevada, se promueve entonces la sensibilización central, que se refiere a un aumento de la actividad neuronal y el inicio inmediato de la excitabilidad de las neuronas en la asta dorsal de la médula espinal o en el núcleo espinal del complejo trigeminal, disminuyendo así el umbral de dolor. Esto favorece que aquellos estímulos que antes no generaban dolor, ahora lo produzcan, fenómeno conocido como alodinia.¹⁷

A medida que cicatriza el tejido lesionado, la sensibilización periférica y central disminuyen y el umbral de dolor regresa a la normalidad. Sin embargo, cuando se dañan las fibras periféricas o las centrales, los procesos nociceptivos permanecen, lo que se conoce como dolor neuropático.¹⁷ Este dolor es causado por defectos en el sistema nervioso periférico o central y sus mecanismos se distinguen del dolor nociceptivo.¹² El dolor neuropático se caracteriza por dolor espontáneo, ya sea continuo o episódico, y que se manifiesta como alodinia, es decir, estímulos que normalmente no provocarían dolor; e hiperalgesia, que son respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos.⁹ Después de que se dañan los nervios trigéminos, alrededor de la neurona o del axón lesionado proliferan canales de sodio. Esto produce umbrales de estimulación más bajos y desencadenan la sensibilización central en el núcleo caudalis del trigémino, ocasionando dolor espontáneo e

hipersensibilidad al dolor. También se alteran los canales de calcio, lo que da como resultado una amplificación y prolongación de la entrada nociva en el núcleo caudal del trigémino dentro del tronco encefálico. Después, la lesión del nervio periférico provoca la degradación del axón y la vaina de mielina, seguida de la infiltración de macrófagos y otros tipos de células inmunitarias, como neutrófilos y células T, en el sitio lesionado. Además, después de una lesión nerviosa, se produce una pérdida de la función inhibitoria debido a la apoptosis de interneuronas GABAérgicas, así como a la disfunción de la producción de GABA. Esto provoca un aumento de la excitabilidad de las neuronas y, por lo tanto, un aumento de la sensibilidad al dolor.¹²

5. Las células gliales en la fisiopatología del dolor

Hasta ahora, se han comprendido los procesos que permiten la sensación y percepción del dolor desde el punto de vista neuronal; sin embargo, pocas veces nos detenemos a reflexionar sobre el papel de las células gliales, esas células mal llamadas “pegamento”, que son igualmente necesarias para una correcta función, y que intervienen en procesos fisiológicos, metabólicos, del neurodesarrollo, neuropsiquiátricos o neurodegenerativos.¹⁸⁻²⁰ Sin embargo, en los últimos años se ha realizado investigación que nos permite comprender mejor todas estas funciones, integrando la participación de las células gliales.

Se ha demostrado que en el dolor agudo como crónico se produce una serie de interacciones neurogliales sinérgicas. Los mediadores gliales modulan la transmisión sináptica excitadora e inhibitoria en sitios presinápticos, postsinápticos y extrasinápticos. Incluso se ha propuesto que el dolor crónico podría ser el resultado de una “gliopatía”, es decir, una alteración en la regulación de las funciones gliales en el sistema nervioso central y periférico.²¹

En respuesta a una lesión tisular o nerviosa, infección bacteriana o infiltración tumoral, las células gliales se reactivan y liberan mediadores que podrían contribuir a la sensibilización tanto periférica como central.¹¹ Las células gliales que tienen mayor relevancia en la participación del dolor incluyen a los astrocitos, microglía, células de Schwann y células gliales satélite.^{11,14,22,23} En el presente trabajo se describen los hallazgos más recientes sobre la participación de las células gliales en la fisiopatología del dolor. Debido a que el estudio del dolor en humanos es difícil de realizar por las limitaciones metodológicas y éticas, la mayoría de los estudios de dolor se realizan en roedores. Cabe mencionar que debido a que el dolor tiene un componente objetivo y uno subjetivo, es difícil evaluarlo como tal en animales, por lo que en ellos se evalúan los “comportamientos similares al dolor” o bien la nocicepción, en la cual se evalúan conductas asociadas a sensaciones dolorosas, como la retirada de algún miembro ante un estímulo aversivo.²⁴

6. Astrocitos

Los astrocitos están localizados en el sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal), y representan aproximadamente del 20 al 40 % de todas las células gliales en el SNC.²⁵ Su nombre se debe a la forma estrellada que en muchas ocasiones presenta y que les permite rodear las superficies neuronales. Entre sus diversas funciones son: proporcionar soporte estructural a las neuronas, mantenimiento del microambiente apropiado para la función neuronal, contribución a la formación de la barrera hematoencefálica,²⁶ producción de factores de crecimiento y citocinas, regulación del pH extracelular²⁷ y participación en el proceso conocido como sinapsis tripartita, que es una comunicación intercelular entre la neurona presináptica, neurona postsináptica y el astrocito.²⁸ Los astrocitos pueden identificarse y cuantificarse inmunohistoquímicamente por la presencia de ciertos filamentos intermedios específicos como la proteína glial fibrilar ácida (GFAP, por

sus siglas en inglés), la cual modifica su expresión y distribución de sus procesos en función de diferentes mecanismos fisiológicos o patológicos.²⁹ Por ejemplo, se ha observado que la expresión de GFAP dentro del núcleo del nervio trigémino cambia significativamente en su distribución después de una lesión pulpar, produciendo un aumento en la tinción de GFAP ipsilateral a la lesión y esto puede estar asociado a dolor persistente.³⁰ La proliferación patológica de astrocitos se conoce como astrogliosis, y se ha observado en estudios de lesiones de los nervios o de la médula espinal como modelos de dolor neuropático. Por el contrario, se demostró que la inhibición astrocitaria mediante la administración de fluorocitrato o su precursor, fluoroacetato, disminuye la hiperalgesia y el proceso de sensibilización central en ratas.^{31,32} Estas toxinas gliales actúan inhibiendo la enzima aconitasa, la cual participa en el ciclo de Krebs evitando la formación de citrato.

Con respecto a la hiperalgesia, se demostró que 1 μ g de fluorocitrato en la zona de transición entre el núcleo interpolar y caudal del trigémino, disminuye la hiperalgesia después de una lesión en el masetero en ratas.³¹ Resultados similares se observaron en un modelo de sensibilización central en ratas, en las que, tras la lesión con aceite de mostaza en la pulpa dental, se produce una excitación de las neuronas nociceptivas del núcleo caudal del trigémino. Aplicando fluoroacetato por vía intratecal, se atenúan los efectos producidos por el aceite de mostaza.³²

Los astrocitos mantienen comunicación entre sí mediante uniones gap, las cuales están formadas por Conexina 43 (Cx43) y permiten el intercambio de iones Ca^{+2} , ATP, glutamato o glucosa entre otras moléculas.³³ La expresión de Cx43 se incrementa en los astrocitos después de una lesión nerviosa o inflamación. Por ejemplo, en un modelo en rata sobre hiperalgesia del trigémino por inflamación del masetero, se observó que hay un incremento en la inmunorreactividad a

Cx43 en el núcleo espinal del trigémino.³¹ Se ha observado también que la inhibición de la función de unión gap por carbenoxolona, un inhibidor de unión gap no selectivo, reduce el dolor inflamatorio y neuropático. En ratones con doble *knockout* que carecen de Cx30/Cx43, se previene el desarrollo de dolor neuropático (hiperalgesia por calor y alodinia mecánica) y se reduce la reacción astrogliosis espinal.^{29,34} La inhibición de Cx43 puede resultar útil para el tratamiento de dolor neuropático, como se ha observado en la migraña con aura, en la cual la comunicación neurona-glia, que se produce mediante uniones gap y hemicanales que contienen conexina 43, ocasiona la depresión de propagación cortical, que es una onda de despolarización casi completa de neuronas y células gliales que se propaga lentamente a lo largo de la corteza creando la percepción del aura de migraña. Se cree que estos procesos son importantes en la sensibilización periférica dentro del ganglio del trigémino y conducen a la sensibilización central. Estudios en ratas han demostrado que administrando 10 mg/Kg de tonabersat (fármaco inhibidor de la unión gap que disminuye la depresión de propagación cortical) por vía intraperitoneal, se tiene cierta eficacia específicamente para inhibir la depresión de propagación cortical asociada con la migraña con aura, pero no así en la migraña sin aura.^{35,36}

Existe otro grupo de moléculas similares las cuales se denominan panexinas, y se ha observado que también forman canales que permiten el paso de sustancias entre las células y el espacio extracelular, pero no forman uniones gap. Las panexinas representan un medio de comunicación parácrina, liberando gliotransmisores como ATP.³⁷ La liberación de ATP y su captura por receptores purinérgicos también se ha asociado al desarrollo del dolor.³⁸ Existen varios estudios enfocados en la participación de Panexina I (Panx1) en el desarrollo de dolor, incluido la hipersensibilidad del trigémino, dolor neuropático, migraña y dolor orofacial.³⁷⁻³⁹ Por ejemplo, se demostró en un modelo de ratón con dolor orofacial crónico

que al eliminar la expresión y función de Panx1 en las células gliales evitó la hipersensibilidad al dolor.³⁹

Los astrocitos también liberan moléculas similares a los neurotransmisores, que en este caso se denominan gliotransmisores, como GABA, ATP o glutamato. La liberación sostenida de GABA causa la inhibición sináptica en el área circundante. También liberan ATP en respuesta a la señalización neuronal, el cual es metabolizado a adenosina, neurotransmisor que está implicado en la regulación energética, en el ciclo sueño-vigilia y en la modulación del dolor.²⁷ En condiciones fisiológicas normales, la adenosina actúa sobre receptores de alta afinidad que tienen efectos antiinflamatorios y antinociceptivos. Sin embargo, la elevación sostenida de la adenosina promueve la activación de otros tipos de receptores de menor afinidad, que favorecen el desarrollo de dolor crónico.⁴⁰ Se necesitan estudios para analizar el efecto de la adenosina sobre receptores purinérgicos en el desarrollo del dolor orofacial.

Los astrocitos regulan el flujo sanguíneo, el cual a su vez depende de los niveles de oxígeno y energía que requieren las células. El proceso ocurre cuando el glutamato liberado por las neuronas actúa sobre los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) de los astrocitos, elevando la concentración del calcio intracelular $[Ca^{+2}]_i$. A su vez, este aumento de $[Ca^{+2}]_i$ permite la producción de ácido araquidónico a través de la *fosfolipasa A2* (PLA2), ya que es una enzima sensible a los iones de calcio de los astrocitos. Posteriormente, el ácido araquidónico se metaboliza para dar lugar a prostaglandina E2 (PGE 2) y ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs). Finalmente, estos metabolitos liberados por los pies de los astrocitos producen cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos.⁴¹

Por otra parte, los astrocitos convierten el glutamato en glutamina por medio de la enzima *glutamina sintetasa* para regular la actividad del glutamato y el reciclaje de

neurotransmisores. La glutamina es posteriormente transferida de los astrocitos a las neuronas, donde es transformada nuevamente a glutamato, promoviendo la sinapsis y la potenciación a largo plazo.²⁷ Se ha demostrado que el aumento de la actividad de la *glutamina sintetasa* astrocitaria favorece la sensibilización central en ratas con lesión pulpar. Además, la aplicación intratecal de inhibidores gliales como la metionina sulfoximina (MSO) en la médula de ratas, inhibe la actividad de la *glutamina sintetasa*.⁴² Esta enzima también participa en la desintoxicación del amoníaco cerebral. En entornos con altos niveles de amoníaco se produce inflamación astrogial.^{43,44}

Otras moléculas como el canal de acuaporina-4 (AQP4) o S100 β parecen estar también implicadas en el desarrollo de dolor. La AQP4 se induce en los astrocitos después de una lesión de la médula espinal, y los ratones que carecen de AQP4 muestran una menor sensibilidad al dolor.²⁹ S100 β es una proteína glial que actúa a nivel extracelular, regulando la actividad neuronal y la plasticidad sináptica a través de las interacciones entre células gliales y neuronas. En cultivos de astrocitos se ha demostrado que la secreción de S100 β es inducida por la acción de glutamato y actúa mediante su unión a iones calcio.⁴⁵ Se ha observado que los niveles séricos de S100 β aumentan en niños y adultos con migraña.¹¹ Se necesitan estudios que determinen específicamente el mecanismo de acción de estas moléculas en el desarrollo y mantenimiento del dolor.

7. Células gliales satélite

Las células gliales satélite (SGCs) son células de forma laminar, irregular, que se disponen alrededor del soma de cada neurona formando una vaina alrededor de ellas. Se consideran equivalentes en el sistema nervioso periférico a los astrocitos del SNC. Se encuentran en la glía del ganglio rostral dorsal (GRD) y del ganglio trigémino, así como en los ganglios simpáticos y parasimpáticos. Comparten con los astrocitos

la regulación de la concentración iónica extracelular y reciclaje de neurotransmisores.²² Expresan marcadores gliales astrocíticos como GFAP, S100 β y *glutamina sintetasa*; así como conexinas. En condiciones normales las SGCs muestran niveles bajos de GFAP, prácticamente indetectables por inmunohistoquímica. Se ha demostrado su aumento en la expresión de esta proteína en casos de dolor neuropático en el período inicial de la enfermedad, más concretamente la aparición de alodinia mecánica.²² También se ha observado el aumento en la expresión de GFAP en las células gliales satélite del ganglio trigémino después de una lesión pulpar, lo que puede ocurrir junto a las neuronas que inervan la pulpa lesionada o inflamada, así como las neuronas que inervan los dientes adyacentes no lesionados.¹¹

Las SGCs expresan uniones gap, por lo que se puede inferir que esas células también tienen la capacidad de producir ondas de calcio, como los astrocitos. En cultivos primarios del ganglio trigémino, se verificó que la estimulación eléctrica o mecánica de un solo soma generó un aumento de calcio intracelular en la neurona y en las SGCs circundantes, por propagación similar a las ondas de Ca⁺². Esta propagación estuvo mediada por receptores P2 y en menor medida por las uniones gap, siendo así demostrada la existencia de una comunicación bidireccional entre las neuronas y SGCs efectuada por Ca⁺².²² La brecha de espacio extracelular entre la vaina de SGCs y el soma neuronal mide solo 20 nm, lo que permite interacciones cercanas y señalización efectiva entre neuronas y SGCs. La evidencia indica que las SGCs se activan después de lesiones dolorosas y juegan un papel activo en el desarrollo del dolor persistente y expresan receptores de moléculas de comunicación intercelular, muchas de ellas involucradas en la génesis y mantenimiento del dolor crónico, como receptores purinérgicos P2Y y P2X7, receptor de CGRP, receptor de sustancia P, receptores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e IL-1 β , receptor de endotelina-B

y receptor NMDA, lo que puede activar a las SGCs adyacentes para liberar citocinas y quimiocinas.^{11,29} La comunicación intercelular entre las neuronas y las SGCs puede extenderse a las áreas circundantes, causando excitación cruzada a nivel del ganglio sensorial, lo que podría ser la base del dolor extraterritorial, produciendo hipersensibilidad ectópica.⁹

Las SGCs son responsables de la homeostasis del K⁺ perineuronal, regulada a través de canales específicos llamados Kir4.1 y uniones gap. Los niveles aumentados de K⁺ se deben a un aumento de la excitabilidad de las neuronas, pudiendo conducir a alteraciones en la percepción sensorial. Así, el mantenimiento de bajas concentraciones extracelulares de K⁺, mediada por las SGCs ayuda a mantener el control del potencial de reposo de la membrana y de la excitabilidad neuronal. La respuesta de las SGCs a diferentes tipos de lesión incluye la disminución de la expresión de los canales Kir, como se observó en la disminución de la expresión de Kir4.1 en las SGCs del ganglio trigémino, en un modelo de constricción crónica del nervio infraorbitario. En ausencia de una lesión, la disminución de la expresión de los canales Kir 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).²² La lesión del nervio, así como los procesos inflamatorios en el GRD y el ganglio trigémino activan a las SGCs y estimulan su proliferación. La reacción de las SGCs después de la lesión del nervio es muy rápida y se hace evidente en cuatro horas, alcanzando su punto máximo en una semana y disminuyendo después de tres semanas. Este curso temporal sugiere un posible papel de las SGCs en la inducción y mantenimiento temprano del dolor neuropático.^{22,29}

8. Microglía

Las células microgliales son las células efectoras inmunitarias del SNC, y por tanto

son las células predominantes implicadas en la inflamación del SNC, constituyendo alrededor del 1% de las células del SNC.²⁷ La microglía son células fagocíticas que se originan de monocitos derivados de la médula ósea los cuales migran durante el desarrollo perinatal.²⁹ En el SNC sano, el cuerpo de la microglía permanece fijo, y son sus procesos los que se mueven continuamente en el tejido circundante. Al ser activada, la microglía secreta mediadores potencialmente neurotóxicos y neuroprotectores de la inflamación y reparación tisular, como interleucinas y $TNF\alpha$, así como otros mediadores inmunitarios, como la prostaglandina E2, el factor activador de las plaquetas y factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro.²⁷ La activación microglial se produce después de diversas lesiones nerviosas, mostrando cambios morfológicos, como un cambio de forma ramificada a ameboidea¹⁹ y el aumento en la expresión de marcadores microgliales como IBA1, CD11b, o el complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II). La microglía en la médula espinal experimenta una rápida proliferación después de la lesión del nervio ciático, lo que se conoce como microgliosis y esta proliferación alcanza su punto máximo tres días después de la lesión.⁴⁶ Varios estudios han demostrado un papel fundamental de la microglía en el desarrollo del dolor neuropático, así como en el dolor inflamatorio agudo.²⁹

Los receptores tipo Toll (TLRs) son moléculas que regulan la inmunidad innata. Algunos receptores tipo Toll como TLR2 y TLR4 participan en la activación glial, respondiendo a lipopolisacáridos y otras moléculas que son liberados por bacterias,⁴⁷ activando a células de la microglía y algunos astrocitos. Al igual que el LPS, el interferón- γ (IFN- γ) es un potente activador de la microglía. La lesión nerviosa aumenta los receptores IFN- γ en la microglía espinal. Por otra parte, se ha observado que la reacción microglial inducida por la lesión nerviosa y la alodinia mecánica se anulan en ratones con el receptor IFN- γ desactivado.²⁹

Curiosamente, los ratones macho con mutación TLR4, pero no las hembras, muestran una reducción del dolor neuropático, lo que sugiere diferencias sexuales en TLR4 y señalización microglial.²⁹ Otros estudios también reportaron diferencias entre sexos, en las cuales se observa que los ratones hembra utilizan células inmunes adaptativas para desarrollar hipersensibilidad al dolor mecánico, a diferencia de los machos, cuya vía del dolor incluye a las células de la microglía.⁴⁸ Estos datos son interesantes porque podrían explicar algunas diferencias de la prevalencia de dolor entre sexos observadas en humanos.^{7,8}

Por otra parte, la minociclina, un inhibidor no selectivo de la microglía, disminuye la expresión de marcadores microgliales en los núcleos sensorial y motor del nervio trigémino y atenúa el dolor neuropático,⁹ aunque se ha observado su efectividad solo en la reducción del dolor neuropático de fase temprana. Esto puede deberse al orden temporal en que se presenta la vía del dolor.²⁹

Cabe resaltar también las diferencias entre astrocitos y microglía en el desarrollo y mantenimiento del dolor. Los astrocitos contribuyen a casi todas las condiciones de dolor persistente, mientras que la microglía parece regular solo ciertos tipos de condiciones de dolor. Por ejemplo, mientras que la lesión nerviosa da como resultado la activación tanto de la microglía como de los astrocitos, la neuropatía periférica inducida por quimioterapia en ratas se asocia con astrogliosis marcada, pero poca o ninguna microgliosis. Por otra parte, la activación microglial generalmente precede y desaparece antes de la activación de los astrocitos. Esto se correlaciona con estudios en los que se utilizan inhibidores que se dirigen preferentemente a los astrocitos demostrando eficacia para atenuar las fases temprana y tardía del dolor neuropático, mientras que los inhibidores microgliales son efectivos principalmente en la fase temprana.²⁹

9. Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos son células gliales con función de mielinización en el sistema nervioso central, esta vaina funciona como aislante electroquímico alrededor de los axones.²⁷ Existen evidencias de la participación de oligodendrocitos y células precursoras de oligodendrocitos en el dolor crónico. En un modelo de neuralgia del trigémino en ratas, producido por compresión crónica microvascular del nervio, se demostró que el equilibrio entre la mielinización del sistema nervioso central y periférico en la zona de entrada de la raíz del trigémino podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de esta neuralgia.^{49,50} Por otra parte, en pacientes con neuropatía periférica asociada al VIH, se observó un incremento en la expresión de marcadores de células precursoras de oligodendrocitos y oligodendrocitos maduros en la asta dorsal espinal de humanos post mortem. Además, se ha observado que el dolor crónico ocurre en muchos pacientes con esclerosis múltiple, un trastorno autoinmune desmielinizante caracterizado por la pérdida de oligodendrocitos.²³ Esto podría indicar que la alteración de estas células gliales se relaciona con el dolor.^{23,51,52}

10. Células de Schwann

Las células de Schwann son células gliales análogas a los oligodendrocitos del SNC, las cuales forman una vaina de mielina alrededor de los axones en el sistema nervioso periférico, con el fin de aumentar la velocidad de conducción de potenciales de acción a lo largo del axón a través de los nódulos de Ranvier, donde se acumulan los canales de sodio que permiten la despolarización del axón.²⁷ Se han observado cambios en la expresión de los canales de sodio en nervios lesionados asociados a condiciones inflamatorias, lo que sugiere que contribuye a diferentes estados de dolor. Además, la remodelación de la organización molecular de los nódulos de Ranvier favorece condiciones

dolorosas de la pulpa dental y generación espontánea de dolor pulpar.⁵¹

Las células de Schwann también envuelven a los axones amielínicos.²⁷ Recientemente, se ha descrito la función de células de Schwann nociceptivas, las cuales son no mielinizantes, y envuelven las terminales de las fibras nociceptivas. Esto modifica lo que hasta ahora conocíamos como “terminales nerviosas libres”, pues según el estudio realizado, las terminales nociceptivas están asociadas con células de Schwann especializadas, que en conjunto forman una red en el borde entre la dermis y la epidermis en forma de procesos radiales y que responden a estímulos dolorosos térmicos y mecánicos.⁵² Estas células de Schwann nociceptivas también se han identificado en piel humana y se ha demostrado que su ausencia puede estar asociada a hiperalgesia mecánica, por frío y por calor.⁵³

Las células de Schwann no mielinizantes envuelve varios axones de pequeño diámetro, formando los haces de Remak. Después de una lesión nerviosa periférica, estas células impulsan procesos de regeneración mediante un proceso denominado autofagia, que consiste en la degradación axonal y reciclaje de componentes celulares.⁴⁹ En un estudio se analizó el papel de la autofagia durante la fase temprana de desmielinización axonal en un modelo murino de lesión nerviosa periférica. Se demostró que al inducir la autofagia con rapamicina en la primera semana posterior a la lesión, se induce un efecto analgésico y antiinflamatorio, se facilita la regeneración nerviosa y previene la cronificación del dolor. Por el contrario, cuando se administra un inhibidor de la autofagia, el dolor aumenta y se prolonga drásticamente.⁵⁴

En el área orofacial, las fibras de la pulpa dental son principalmente nociceptores polimodales especializados, caracterizados como fibras $A\beta$ no nociceptivas, así como fibras nociceptivas $A\delta$ y fibras C, que están cubiertos por células de Schwann que a su vez pueden ser mielinizantes o no mielinizantes.⁵¹

En su porción más cercana al ganglio, los axones tienen vainas de mielina de diámetro mediano y grande. A medida que las fibras nerviosas ascienden hacia la corona del órgano dentario, se ramifican en el plexo de Rashkow, se estrechan y pierden su mielina. Casi cualquier activación de las fibras aferentes pulpares provoca dolor.¹¹

Aunque la función clásica de las células de Schwann es la formación de vainas de mielina, también participan en la regulación de las respuestas inmunitarias mediante la secreción de citocinas y quimiocinas, y podrían amplificar la inflamación en asociación con nociceptores y células dendríticas. Las células de Schwann de la pulpa dental muestran un alto grado de plasticidad en respuesta a lesiones que produzcan degeneración axonal debida a caries de dentina, expandiendo la red glial y presentando una morfología alterada.^{11,51} Las células de Schwann que se encuentran en zonas con lesiones cariosas se activan por la expresión de p75NTR, lo que sugiere que la expresión de NGF y los receptores neurogénicos participan en el proceso de formación de nervios. Esto sugiere que las moléculas neurotróficas activan a las células de Schwann para regenerar las fibras nerviosas afectadas, evitar la pérdida sensorial y preservar el diente.⁵¹

11. Comunicación neuroglial en la fisiopatología del dolor

La respuesta inmunitaria ante una lesión nerviosa tanto a nivel periférico como central, así como la activación, proliferación y señalización inflamatoria glial, son mecanismos importantes para el desarrollo y mantenimiento del dolor orofacial.^{9,11}

A nivel periférico, los nervios dañados y las células de Schwann liberan quimiocinas y citocinas, incluido el TNF α , IL-15 e IL-6, para facilitar el reclutamiento de macrófagos y la activación de los mastocitos y macrófagos residentes. El número de macrófagos en el sitio de una lesión del nervio espinal o una lesión del nervio trigémino se correlaciona

positivamente con la alodinia. Estas células promueven la liberación de aminas vasoactivas y bradicinina, que promueven la vasodilatación. Los neutrófilos, monocitos y linfocitos T, se infiltran en el lugar de la lesión y liberan moléculas proinflamatorias que actúan sobre los receptores expresados en las terminales nerviosas, lo que lleva a la sensibilización de los nociceptores.⁹ A nivel del ganglio trigeminal, el ATP permite la comunicación entre las SGCs y las neuronas que a través de receptores purinérgicos P2, como P2X y P2Y, lo que a su vez aumenta la excitabilidad de las células.⁹

En el sistema nervioso central, la comunicación entre la neurona presináptica, postsináptica, astrocitos y microglía se conoce como sinapsis tetrapartita, y explica cómo contribuyen todas estas células en la fisiopatología del dolor y cómo las moléculas proinflamatorias mediadas por las células gliales en los procesos sinápticos contribuyen a la sensibilización central. Los estímulos nociceptivos fuertes o continuos activan a las células gliales del asta dorsal espinal y puede conducir a la síntesis y liberación aberrante de mediadores proinflamatorios.⁵⁵ El proceso de sensibilización central implica varios mecanismos, como el aumento de la actividad glutamatergica por parte de las neuronas presinápticas, la supresión de la recaptura de glutamato por parte de los astrocitos a través de la inhibición de la actividad de GLT-1 y GLAST, la liberación de glutamato astrocitario, que aumenta la excitabilidad de neuronas cercanas.⁵⁵ La gran cantidad de glutamato en el espacio sináptico activa la formación de factores inflamatorios como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el TNF- α . Esto a su vez de manera autócrina o parácrina inducen la depleción de la expresión de transportadores de glutamato, lo que produce una sobreexcitación de la neurona postsináptica.²⁹ En el SNC, la liberación de ATP por los astrocitos también aumenta la excitabilidad postsináptica. Las moléculas proinflamatorias como IL-1 β , TNF α , IFN γ y CCL2 aumentan la señalización excitatoria. Por el contrario, la inhibición de

GABA, impide la regulación negativa de la vía del dolor. Finalmente, la microglía reactiva tiene mayor expresión de receptores para neurotransmisores y quimiocinas que inducen una mayor liberación de citocinas proinflamatorias tras la estimulación, retroalimentado positivamente la excitación neuronal y perpetuando así el mecanismo nociceptivo.⁵⁵

Si bien estos mecanismos están descritos para lesiones de nervios periféricos, es posible que mecanismos similares ocurran a nivel orofacial. Se requieren estudios posteriores para dar una descripción específica de la fisiopatología del dolor y la participación de las células gliales en el área orofacial.

12. Conclusiones

El dolor es un proceso fisiológico producido ante un daño real o potencial, en el cual participan neuronas, astrocitos, microglía, células gliales satélite y células del sistema inmune, así como sus moléculas de señalización. La retroalimentación positiva entre estas células puede promover el desarrollo del dolor neuropático como neuralgia del trigémino o el síndrome de boca ardiente. El papel de las células gliales es tan relevante en la etiología del dolor crónico, que incluso se ha sugerido considerarlo como una gliopatía.

Existen diferentes tipos de dolor orofacial, lo cual dificulta su diagnóstico y tratamiento. Comprender de manera integral los mecanismos que ocurren en los diferentes tipos de dolor orofacial permitirá mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del dolor en función de la clasificación del dolor orofacial y la etiología específica del paciente.

Como se mencionó anteriormente, aunque tanto los astrocitos como la microglía participan en el dolor, tienen un papel diferencial en su desarrollo y mantenimiento.²³ También es interesante observar las diferencias de prevalencia y respuesta ante el dolor entre individuos de

diferente sexo, siendo más prevalente en el sexo femenino tanto en estudios en animales, como en humanos. Estudios a futuro determinarán si las causas de estas diferencias en humanos son biológicas, sociales o culturales y si es plausible la terapia farmacológica específica, según el sexo, edad y estado emocional del paciente.

Se han identificado diversas moléculas gliales que modifican su nivel de expresión ante el dolor, como ATP, adenosina, S100 β o AQP4, etc. Se necesitan más estudios que determinen específicamente el mecanismo de acción de estas moléculas en el desarrollo y mantenimiento del dolor. Finalmente, el uso de inhibidores astrogiales como el fluoroacetato de sodio, la minociclina o la metionina sulfoximina entre otros, nos ayudan a tener una mejor comprensión de la participación de las diferentes células gliales en la vía del dolor tanto nociceptivo como neuropático.

13. Referencias

1. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 2021;101(1):259-301.
2. Riddoch G. THE CLINICAL FEATURES OF CENTRAL PAIN. *The Lancet.* 1938;231(5985):1093-1098.
3. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017;10.
4. Benoliel R, Birman N, Eliav E, Sharav Y. The International Classification of Headache Disorders: Accurate diagnosis of orofacial pain? *Cephalalgia.* 2008;28(7):752-762.
5. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia.* 2020;40(2):129-221.
6. Pigg M, Nixdorf DR, Law AS, Renton T, Sharav Y, Hansen LB, List T. New International Classification of Orofacial

- Pain: What Is in It For Endodontists? *J Endod.* 2021;47(3):345-357.
7. Horst O v., Cunha-Cruz J, Zhou L, Manning W, Mancl L, DeRouen TA. Prevalence of pain in the orofacial regions in patients visiting general dentists in the Northwest Practice-based REsearch Collaborative in Evidence-based DENTistry research network. *The Journal of the American Dental Association.* 2015;146(10):721-728.e3.
 8. Guzmán LMD, FACH, & SJLC. Prevalencia de dolor craneofacial en pacientes que buscan atención dental. *Revista ADM.* 2008;65(6).
 9. Hossain M, Unno S, Ando H, Masuda Y, Kitagawa J. Neuron–Glia Crosstalk and Neuropathic Pain: Involvement in the Modulation of Motor Activity in the Orofacial Region. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2051.
 10. Migueláñez Medrán B del C, Goicoechea García C, López Sánchez AF, Martínez García MÁ. Dolor orofacial en la clínica odontológica. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2019;26.
 11. Ye Y, Salvo E, Romero-Reyes M, Akerman S, Shimizu E, Kobayashi Y, Michot B, Gibbs J. Glia and orofacial pain: Progress and future directions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10).
 12. Rotpenpian N, Yakkaphan P. Review of Literatures: Physiology of Orofacial Pain in Dentistry. *eNeuro.* 2021;8(2).
 13. Ananthan S, Benoliel R. Chronic orofacial pain. *J Neural Transm.* 2020;127(4):575-588.
 14. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):23-36.
 15. Salazar García H, Jara Oseguera A, Rosenbaum Emir T. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *Rev Neurol.* 2009;48(07):357.
 16. Satheesh NJ, Uehara Y, Fedotova J, Pohanka M, Büsselberg D, Kruzliak P. TRPV currents and their role in the nociception and neuroplasticity. *Neuropeptides.* 2016;57:1-8.
 17. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W. *Neurociencias Panamericana.* Published online 2008.
 18. Lyon KA, Allen NJ. From Synapses to Circuits, Astrocytes Regulate Behavior. *Front Neural Circuits.* 2022;15.
 19. Hansen D v., Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *Journal of Cell Biology.* 2018;217(2):459-472.
 20. Qian X, Zhang S, Duan L, Yang F, Zhang K, Yan F, Ge S. Periodontitis Deteriorates Cognitive Function and Impairs Neurons and Glia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2021;79(4):1785-1800.
 21. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain.* 2013;154(Supplement 1):S10-S28.
 22. Costa FAL, Moreira Neto FL. Células gliales satélite de ganglios sensoriales: su papel en el dolor. *Brazilian Journal of Anesthesiology (Edición en Español).* 2015;65(1):73-81.
 23. Donnelly CR, Andriessen AS, Chen G, Wang K, Jiang C, Maixner W, Ji RR. Central Nervous System Targets: Glial Cell Mechanisms in Chronic Pain. *Neurotherapeutics.* 2020;17(3):846-860.
 24. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017;10.
 25. Westergard T, Rothstein JD. Astrocyte Diversity: Current Insights and Future

- Directions. *Neurochem Res.* 2020;45(6):1298-1305.
26. Iglesias BG, Gallardo L, Martín A, Prieto J. *Bases de La Fisiología 2a Ed.*; 2007.
 27. Haines D, Faaa P, Mihailoff G. PRINCIPIOS DE NEUROCIENCIA: aplicaciones básicas y clínicas. Published online 2019. Accessed April 6, 2020.
 28. Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: Glia - more than just brain glue. *Nature.* 2009;457(7230):675-677.
 29. Ji RR, Donnelly CR, Nedergaard M. Astrocytes in chronic pain and itch. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(11):667-685.
 30. Lee CS, Ramsey AA, de Brito-Gariepy H, Michot B, Podborits E, Melnyk J, Gibbs JB, Gibbs JL. Molecular, cellular, and behavioral changes associated with pathological pain signaling occur after dental pulp injury. *Mol Pain.* 2017;13:174480691771517.
 31. Guo W, Wang H, Watanabe M, Shimizu K, Zou S, LaGraze SC, Wei F, Dubner R, Ren K. Glial-Cytokine-Neuronal Interactions Underlying the Mechanisms of Persistent Pain. *Journal of Neuroscience.* 2007;27(22):6006-6018.
 32. Xie YF, Zhang S, Chiang CY, Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Involvement of glia in central sensitization in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn). *Brain Behav Immun.* 2007;21(5):634-641.
 33. Maulik M, Vasan L, Bose A, Dutta Chowdhury S, Sengupta N, das Sarma J. Amyloid- β regulates gap junction protein connexin 43 trafficking in cultured primary astrocytes. *Journal of Biological Chemistry.* 2020;295(44):15097-15111.
 34. Chen MJ, Kress B, Han X, Moll K, Peng W, Ji RR, Nedergaard M. Astrocytic CX43 hemichannels and gap junctions play a crucial role in development of chronic neuropathic pain following spinal cord injury. *Glia.* 2012;60(11):1660-1670.
 35. Durham P, Garrett F. Neurological Mechanisms of Migraine: Potential of the Gap-Junction Modulator Tonabersat in Prevention of Migraine. *Cephalgia.* 2009;29(2_suppl):1-6.
 36. Takizawa T, Ayata C, Chen SP. Therapeutic implications of cortical spreading depression models in migraine. *In ;* 2020:29-67.
 37. Scemes E, Suadicani SO, Dahl G, Spray DC. Connexin and pannexin mediated cell-cell communication. *Neuron Glia Biol.* 2007;3(3):199-208.
 38. Muñoz MF, Griffith TN, Contreras JE. Mechanisms of ATP release in pain: role of pannexin and connexin channels. *Purinergic Signal.* 2021;17(4):549-561.
 39. Hanstein R, Hanani M, Scemes E, Spray DC. Glial pannexin1 contributes to tactile hypersensitivity in a mouse model of orofacial pain. *Sci Rep.* 2016;6(1):38266.
 40. Adebisi MG, Manalo J, Kellems RE, Xia Y. Differential role of adenosine signaling cascade in acute and chronic pain. *Neurosci Lett.* 2019;712:134483.
 41. Howarth C. The contribution of astrocytes to the regulation of cerebral blood flow. *Front Neurosci.* 2014;8.
 42. Tsuboi Y, Iwata K, Dostrovsky JO, Chiang CY, Sessle BJ, Hu JW. Modulation of astroglial glutamine synthetase activity affects nociceptive behaviour and central sensitization of medullary dorsal horn nociceptive neurons in a rat model of chronic pulpitis. *European Journal of Neuroscience.* 2011;34(2):292-302.
 43. Suárez I, Bodega G, Fernández B. Glutamine synthetase in brain: effect of

- ammonia. *Neurochem Int.* 2002;41(2-3):123-142.
44. Tanigami H, Rebel A, Martin LJ, Chen TY, Brusilow SW, Traystman RJ, Koehler RC. Effect of glutamine synthetase inhibition on astrocyte swelling and altered astroglial protein expression during hyperammonemia in rats. *Neuroscience.* 2005;131(2):437-449.
 45. Sakatani S, Seto-Ohshima A, Shinohara Y, Yamamoto Y, Yamamoto H, Itohara S, Hirase H. Neural-activity-dependent release of S100B from astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo. *Journal of Neuroscience.* 2008;28(43):10928-10936.
 46. Echeverry S, Shi XQ, Zhang J. Characterization of cell proliferation in rat spinal cord following peripheral nerve injury and the relationship with neuropathic pain. *Pain.* 2008;135(1):37-47.
 47. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(1):23-36.
 48. Sorge RE, Mapplebeck JCS, Rosen S, Beggs S, Taves S, Alexander JK, Martin LJ, Austin JS, Sotocinal SG, Chen D, Yang M, Shi XQ, Huang H, Pilon NJ, Bilan PJ, Tu Y, Klip A, Ji RR, Zhang J, Salter MW, Mogil JS. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci.* 2015;18(8):1081-1083.
 49. Kuchukulla M, Boison D. Are glia targets for neuropathic orofacial pain therapy? *The Journal of the American Dental Association.* 2021;152(9):774-779.
 50. Luo D, Lin R, Luo L, Li Q, Chen T, Qiu R, Li Y. Glial Plasticity in the Trigeminal Root Entry Zone of a Rat Trigeminal Neuralgia Animal Model. *Neurochem Res.* 2019;44(8):1893-1902.
 51. Couve E, Schmachtenberg O. Schwann cell responses and plasticity in different dental pulp scenarios. *Front Cell Neurosci.* 2018;12.
 52. Abdo H, Calvo-Enrique L, Lopez JM, Song J, Zhang MD, Usoskin D, El Manira A, Adameyco I, Hjerling-Leffler J, Ernforns P. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation. *Science (1979).* 2019;365(6454):695-699.
 53. Rinwa P, Calvo-Enrique L, Zhang MD, Nyengaard JR, Karlsson P, Ernforns P. Demise of nociceptive Schwann cells causes nerve retraction and pain hyperalgesia. *Pain.* 2021;162(6):1816-1827.
 54. Marinelli S, Nazio F, Tinari A, Ciarlo L, D'Amelio M, Pieroni L, Vacca V, Urbani A, Cecconi F, Malorni W, Pavone F. Schwann cell autophagy counteracts the onset and chronification of neuropathic pain. *Pain.* 2014;155(1):93-107.
 55. Dodds KN, Beckett EAH, Evans SF, Grace PM, Watkins LR, Hutchinson MR. Glial contributions to visceral pain: implications for disease etiology and the female predominance of persistent pain. *Transl Psychiatry.* 2016;6(9):e888.