

## MEDICINE AND PHARMACY

**Borș Eleonora**

Conferențiar universitar, Catedra de Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” din  
Republica Moldova

**Sandulescu Margareta Petru**

Student anul VI  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae  
Testemițanu” din Republica Moldova

### ROLUL NEUROPLASTICITĂȚII ÎN PATOGENIA DURERII NEUROPATICE

***Adnotare.** Evoluția cunoștințelor despre căile și mecanismele durerii a realizat schimbări, incredibile altădată, în teoriile care au circulat din cele mai vechi timpuri și până în prezent. Din timpurile vechi, o lege omenească de bază a fost: să eviți durerea și pe oamenii cu durere. Acest mod de gândire căruia i se pot găsi justificări în epocile trecute este de respins actualmente, fiind o modalitate de a crea oameni deformați în gândire: cei care distrug suferința ucigând ființele care suferă. Kininele sunt o familie de peptide implicate în mai multe evenimente fiziopatologice. Majoritatea efectelor lor sunt probabil mediate de activarea a doi receptori cuplați cu proteina G: B1 și B2. În timp ce receptorii B2 sunt entități constitutive, receptorii B1 se comportă ca molecule cheie inductibile care pot fi reglate în sus în anumite circumstanțe speciale. Bradichinina fiind un mediator al durerii, astfel receptorii bradykininici care sunt localizați în neuronii senzoriali și antagoniștii lor au acțiuni analgezice. Termenul de neuroplasticitate se referă la capacitatea creierului adult de a se adapta, de a se recupera sau de a compensa anumite deficiențe, ca urmare a interacțiunilor pe care omul le are cu mediul înconjurător. Această adaptare poate fi funcțională (presupune schimbări permanente în sinapse datorită învățării și dezvoltării), fie structurală (formarea de noi conexiuni între neuroni deja existenți sau modificarea puterii conexiunilor dintre aceștia). Rezultatul final al lucrării este argumentarea rolului receptorilor bradykininici B1 și B2 în durerea acută și cronică, și influența asupra neuroplasticității.*

***Cuvinte cheie:** fiziopatologie, neuroplasticitate, durere, receptorii bradykininici.*

Plasticitatea creierului, cunoscută și sub numele de neuroplasticitate sau neuroelasticitate, este capacitatea creierului nostru de a se schimba și de a se modifica de-a lungul vieții [31]. Datorită acesteia, unele funcții ale creierului pot fi realizate de zone care nu erau la conducerea lor la început, sinapsele pot fi create și eliminate între neuroni și cantitatea de substanță cenușie prezentă în creier poate fi modificată. Obiectivul principal al neuroplasticității este optimizarea rețelelor neuronale existente în creier. Acest proces este deosebit de important în perioade ca antrenament al creierului, învățarea, dobândirea de noi activități [28, 29], precum și după leziuni cerebrale sau în patogenia durerii.

Durerea este definită ca o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă secundară unei leziuni tisulare eventuale sau potențiale, un fenomen bio-psiho-social. [6]. Etiopatogenetic durerea are mai multe criterii de clasificare. Conform caracterului de percepție și transmitere a stimulilor algogeni, se distig două tipuri de durere: acută și cronică.

Durerea neuropată este o durere spontană sau evocată (hiperalgezie, alodinie, hiperpatie) ce se poate datora afectării sistemului nervos periferic/central prin boli eredo-degenerative, compresie, secționare, infiltrare, inflamație, ischemie, dezechilibre metabolice și carentiale sau factori toxici și medicamentoși [9,20]. La originea durerii neuropate stau leziuni traumatice sau de altă etiologie cu impact asupra nervilor periferici, a rădăcinilor posterioare, a măduvei spinării sau a unor regiuni cerebrale [2]. Se preconizează, că durerea neuropatică este asociată cu tipare alterate de procesare cerebrală a semnalului algogen, pierderea din volumul substanței cenușii, apariția conexiunilor anormale în substanța albă. În consecință, creierul devine organizat optim pentru a genera și susține experiența durerii. Modificările cerebrale persistă mult după dispariția stimulului noxic declanșator, creierul remodelat generând la nesfârșit durere. Astfel, controlul modificărilor neuroplastice ar putea preveni sau atenua durerea neuropatică. Rolul decisiv în formarea senzației durerii neuropatice îl dețin receptorii NMDA (N-metil D-aspartat), care reprezintă canale suplimentare pentru ionii de sodiu și au afinitate către glutamat asigurând o persistență de lungă durată a senzației algice. Aceeași receptori sunt responsabili de sensitizarea periferică (mecanismul incipient al durerii

neuropatice). Prin sensibilizare se subînțelege mărirea numărului sau/și a afinității nociceptorilor periferici, scăzând pragul de sensibilitate. În combinație cu modificările inflamatorii și cele immune, plasticitatea patologică din durerea neuropată produce un cerc vicios, caracterizat prin neurodegenerare și glioză [18].

Plasticitatea neuronilor măduvei spinării stă la baza perpetuării semnalizării neuronale aberante care duce la amplificarea nocicepției în absența unui stimul (sensibilizare centrală) [16].

Activarea specifică a microgliei se produce pe tot traiectul căilor de transmitere a stimulilor algogeni [30]. La nivelul microgliei nu doar se activează cascade de semnalizare intracelulară, ci se produce și o sinteză și secreție majorată de citokine și chemokine ( IL1 beta, IL6, TNF alfa, NFkB, PGE2, NO etc). Toți acești factori inflamatori amplifică și mai mult activarea microgliei într-o manieră autocrină, și se consideră că ar fi implicați în sensibilizarea neuronilor din cornul posterior al măduvei spinale [19]. Multitudinea de neurotransmițători, implicați în experiența durerii, cât și a mecanismelor patofiziologice descrise în procesul de tranziție de la durerea acută spre cea cronică explică de ce, până la ora actuală nu există remedii farmacologice capabile de a preveni și trata durerea neuropată. În acest context, are sens încercarea de a ținti farmacologic anumite grupuri de mecanisme cu scopul de a preîntâmpina sensibilizarea centrală [22].

Rolul gliei în patogenia durerii neuropatice: SNS conține trei tipuri de celule gliale (microglie, astrocite, oligodendrocite). Odată activată, microglia poate migra și secreta substanțe proinflamatorii, proliferă, fără a reveni la starea inițială de repaos. Se presupune, că microglia contribuie la tranziția de la durerea acută spre cea cronică, prin perpetuarea sensibilizării centrale. Astrocitele, pe lângă multitudinea de alte funcții, secretă sau absorb neurotransmițători, asigură suportul metabolic neuronal. În cadrul răspunsului inflamator, astrocitele interacționează cu mastocitele, contribuind la sensibilizarea centrală. Astfel, microglia și astrocitele întrețin neuroinflamația în procesul de cronicizare a durerii acute, contribuind substanțial la formarea durerii neuropate [16].

Chemokinele, sinteza cărora crește în cadrul activării microgliei de către factorul lezional, au rol de sensibilizare în interacțiunile neuroimune. De ex,

chemochina CCL2 induce sensibilizarea centrală prin stimularea activării receptorului NMDA.

Oxidul nitric (NO) și ionii de  $Ca^{2+}$ , acționează la nivelul transcripției genetice prin modificarea expresiei genelor (c-FOS, c-JUN și COX2), precum și a genelor care codifică prodinorfina, receptorul substanței P (receptorul NK1), neurotrofinele (de ex: BDNF) și receptorii neurotrofinici (de ex: TrkB, care interacționează cu BDNF) [1].

Structurile neurale lezate eliberează molecule asociate pericolului (alarmine), care activează receptorii sistemului imun TLR (eng., Toll-like receptors). TLR activează celulele gliale prin cascada de semnalizare proinflamatorie. Se consideră, că stimularea TLR4 poate servi ca marker al activării microgliei, un potențial mecanism al sensibilizării centrale și al generării durerii neuropate [1,4]. Mai multe rapoarte demonstrează acum că TLR-urile au roluri cruciale în durerea neuropatică cronică după leziunea nervului periferic. Studiile arată că TLR-urile pot fi activate nu numai prin semnale moleculare bine-cunoscute „non-self”, ci și prin semnale endogene (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 și NO) produse în timpul stărilor de durere cronică neuropatică [3]. Activarea TLR2 în astrocite și microglia și activarea TLR3 în microglie mediază procesarea neuropatică a durerii. TLR4 este, de asemenea, cheia pentru activarea microglială și dezvoltarea durerii patologice după traumatismul nervului periferic [11].

Fibronectina, un ligand TLR4 endogen care este produs ca răspuns la leziunea tisulară, duce la o reglare ascendentă a purinoceptorului P2X4, care se exprimă exclusiv pe microglie, iar antagonismul TLR4 din măduva spinării a fost raportat pentru a inversa durerea neuropatică rezultată din deteriorarea nervului sciatic. S-a demonstrat recent că opioidele activează glia printr-un receptor care este distinct de receptorul clasic de opioizi de pe neuroni. Această activare a gliei indusă de opioide îi determină să elibereze citokine proinflamatorii neuroexcitative, suprimând sau controreglând analgezia opioidă [7].

Proteinele de șoc termic (HSP) sunt implicate în activarea gliei și a durerii neuropatice. Studiile in vitro au arătat că HSP-urile pot activa TLR-urile în glie. HSP-urile sunt chaperone intracelulare exprimate, care se leagă de proteine și

facilitează pliarea lor în conformațiile lor native și active. Ca răspuns la stresul și inflamația celulară, HSP-urile protejează celulele de structuri proteice anormale și agregarea proteinelor. Atunci când celulele sunt deteriorate, HSP-urile sunt eliberate și activează glia din apropiere direct, prin legarea la TLR-urile lor sau prin promovarea eliberării activatorilor gliali din glia stresată sau neuroni. Astfel, HSP declanșează, prin TLR, activarea glială și procese pro-inflamatorii care contribuie la formarea durerii neuropatice [24,25].

Plasticitatea neuronilor măduvei spinării stă la baza perpetuării semnalizării neuronale aberante care duce la amplificarea nocicepției în absența unui stimul (sensibilizare centrală).

Astroцитеle și microglia exprimă diferiți receptori activați de neurotransmițători și neuromodulatori clasici; astfel, ei pot primi și răspunde la semnale în timpul transmisiei sinaptice nocigene. Astroцитеle dețin un rol integrativ în timpul semnalizării sinaptice. Când neuronii eliberează ATP, glutamat și substanța P, aceștia acționează ca surse de stimuli pentru astroцитеle și microglie. La rândul lor, astroцитеle și microglia eliberează glutamat și/sau ATP, ducând la perpetuarea activării neuronale și gliale.

Transformările microstructurale anormale, alterarea codificării nervoase, care generează fluxul continuu algogen duce în timp la scăderea în volum a substanței cenușii la nivelul cornului posterior al măduvei, al regiunii mezencefalice, talamusului somatosenzitiv, precum și la nivelul mai multor regiuni corticale și subcorticale [3]. Pe fundalul persistent al durerii neuropate, modelul și numărul legăturilor dintre regiunile cerebrale se schimbă, regiuni locale se conectează cu regiuni îndepărtate, rezultând o transformare a arhitectonicii cerebrale.

Neuroplasticitatea se poate realiza prin următoarele mecanisme [12,13,14]:

Regenerare neuronală/germinare colaterală: aceasta include concepte precum plasticitatea sinaptică și neurogeneza. Reorganizare funcțională: aceasta include concepte precum echipotențialitatea, vicariatul și diaschizisul. Plasticitatea după leziune, conceptul poate fi aplicat în cadrul leziunii creierului.

Neuroplasticitatea în mod tradițional, derulează în 3 faze:

– Primele 48 de ore: În funcție de mecanismul leziunii (cum ar fi accident vascular cerebral sau TBI), există daune inițiale care se cumulează ca moarte celulară cu pierderea anumitor căi corticale asociate cu neuronii pierduți. Creierul încearcă să utilizeze rețele neuronale secundare pentru a menține funcția [4].

– Următoarele săptămâni: Recrutarea celulelor de sprijin are loc în această perioadă pe măsură ce căile corticale trec de la neuron inhibitor la cel excitator. Plasticitatea sinaptică și conexiunile noi se fac cu precădere în această perioadă [4,10].

– Săptămâni până la luni după aceea: Creierul continuă să se remodeleze prin înmugurirea axonală și reorganizarea suplimentară în jurul leziunilor neuronale [4].

Mecanismul de dezinhibiție sinaptică ce survine după lezionarea unui nerv periferic se datorează diminuării transmisiei sinaptice GABA-ergice de la nivelul măduvei spinării și datorită activării microgliei spinale (determină hipersensibilizare, ducând la hipertrofia și amplificarea astrocitelor ce conduce la mecanisme adaptative defectuoase și la exprimarea citokinelor/chemokinelor, ce pot sensibiliza neuronii) [26,27].

Fenotipurile microgliei determină plasticitatea funcțională:

1. Fenotip Ramificat (în repaos/sesil)

– Expresează receptori pentru IL-10 și TGF- $\beta$

– Monitorizează activ mediul local și facilitează comunicarea sinaptică prin intermediul prelungirilor celulare.

2. Fenotip Reactiv (activat)

– Expresează receptori pentru IL-1 $\beta$  și TNF- $\alpha$

– Structură amoeboidă și în continui proces activ de căutare a substratului pentru fagocitoză (celule moarte, agregate, bacterii/virusi)

*Rolul Microgliozei reactive în durerea cronică*

Microglioza reactivă este indusă de DAMPs (Damage-associated molecular patterns), precum ADN, ARN, ATP, acid uric, heparina, etc. și PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns).

Etiologia DAMPs: leziunea neuronală de diferită genă (hipoxia, stresul cronic, depresia, contuziile cerebrale, boli autoimune, boli neurodegenerative etc).

Etiologia PAMPs: patologii infecțioase de origine preponderent bacteriană/virală. La interacțiunea DAMPs și PAMPs, preponderent cu receptorii Toll-like, microglia, din fenotipul sesil, se remodelează spre fenotipul inflamator, cu secreția de substanțe pro-inflamatoare (SRO, IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  etc.), inducându-se neuroinflamația. În consecință, neuronii afectați de inflamație eliberează ATP, MMP (metaloproteinaze matriciale), chemokine, citokine, Neuregulina-1 tip II (Glial Growth Factor-2), etc., ce duce la durere cronică ce nu cedează la administrarea de analgezice opioide [24].

În cazul leziunii neuronale are loc eliberarea de factori ce stimulează microglia: ATP, care se cuplează cu receptorii purinergici microgliali.

HMGB-1 (proteina high mobility group box 1/amfoterina) se cuplează cu receptorii toll-like 2, toll-like 4 și receptorii RAGE (receptor for advanced glycation endproducts).

Prin urmare, din fenotipul sesil, microglia se remodelează în fenotip inflamator, care secretă IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , etc. substanțe ce stimulează astrocitele. Astrocitele activate secretă TNF- $\alpha$ , CSF-1 (macrophage colony-stimulating factor), care acționează asupra microgliei sesile prin intermediul receptorilor TNFR (tumor necrosis factor receptor superfamily) și CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor), potențând remodelarea în fenotipul inflamator.

Totodată, microglia reactivă (fenotipul inflamator) și astrocitele activate secretă NO și SRO, care induc suplimentar leziunea neuronală– veriga principală în microglioza reactivă. Deci, obținem un cerc vicios de activare a microgliei și astrocitelor, care induce neuroinflamația [23,27].

Implicarea microgliei în propagarea durerii, 6 mecanisme esențiale:

Moartea celulelor inhibitorii: liza interneuronilor din cornul posterior al măduvei spinării reduce semnalele inhibitorii în transmiterea durerii.

Pruningul sinaptic: poate altera balanța excitație-inhibiție din cornul posterior al măduvii spinării.

Remodelarea sinaptică: alterarea proteinelor sinaptice poate promova disfuncția fibrelor ascendente, mediindu-se transmiterea durerii, cât și integrarea neuronilor imaturi în circuitul din cornul posterior al măduvii spinării.

Remodelarea dendritică spinală: creșterea densității spinale promovează hiperexcitabilitatea.

Spruting ectopic și de supraviețuire: sprutingul („înmugurirea”) și supraviețuirea aferențelor excitatorii și a neuronilor descendenți poate promova hiperexcitabilitatea și alterarea conectivității.

Neurogeneza: o neuroeneză crescută poate remodela circuitul neuronal din cornul posterior al măduvei spinării și să medieze memoria durerii [15].

Microglia eliberează substanțe neuroexcitatorii, care potențează durerea prin următoarele mecanisme:

Reglarea ascendentă a funcției și numărului receptorilor NMDA (receptorul acidului N-metil-D-aspartic) și AMPA (receptorul acidului  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionic)

Reglarea descendentă a acidului gamma-aminobutiric(GABA) și a efluxului de  $K^+$

Reglarea descendentă a transportorilor gliali pentru glutamat și a GRK2 (G protein-coupled receptor kinase 2).

Activarea microgliei spinale are efect antagonist analgeziei intratecale, cu administrarea de morfină și metadonă.

În condiții de laborator, aplicând stimuli doli animalelor experimentale și administrându-le analgezice opioide (morfină și metadonă), s-au depistat următoarele:

Peste aproximativ 100 min de la injectarea opioidelor, are loc diminuarea efectului analgezic;

Diminuarea analgeziei se datorează faptului ca opioidele activează microglia, determinând eliberarea de IL-1;

Interleukina-1 determină neuroexcitația, efect contrar analgeziei, ceea ce scade efectul acestor analgezice;

La administrarea intratecală de antagoniști ai receptorilor pentru IL-1, s-a observat restabilirea efectului analgezic al morfinei și metadonei.

Blocarea activării microgliei, prin intermediul DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) Receptor „fals” – medicament „fals”,



reprezintă prima demonstrare a faptului că, pentru suprimarea durerii cronice, este suficient de a împiedica eliberarea de substanțe neuroexcitatorii de către microglie.

Pe lângă ameliorarea durerii, blocarea activării gliale/imune determină:

Îmbunătățirea eficacității analgeziei opioide;

Suprimarea toleranței și dependenței opioide;

Împiedicarea suprimării respirației, dar și evitarea apariției constipației induse de administrarea opioidelor [8].

#### Rolul receptorilor bradikininici în patogenia durerii neuropate

Există dovezi convingătoare în implicarea receptorilor bradikininici (BK) în procesele fiziopatologice care însoțesc leziunea și inflamația țesuturilor, în special în producerea durerii și hiperalgeziei. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica hiperalgezia, inclusiv activarea directă a nociceptorilor, precum și sensibilizarea nociceptorilor prin producerea de prostanoizi sau prin eliberarea altor mediatori. În concordanță cu aceasta, antagoniștii receptorului BK B2 sunt agenți analgezici și antiinflamatori eficienți în durerea inflamatorie acută [2]. Mai recent, s-a sugerat, că atunci când inflamația devine persistentă, receptorii bradikininici (BK B1), care nu sunt exprimați în țesuturile sănătoase într-o măsură semnificativă, joacă, de asemenea, un rol important în menținerea hiperalgeziei. Acesta poate servi drept unul dintre mecanismele adaptative care se instalează la activarea prelungită a nociceptorilor în timpul inflamației sau leziunii neuronale [1].

În neuronii senzoriali, efectul principal al stimulării receptorilor de bradichinină B2 este activarea de proteina Gq, a cărei subunitate activează fosfolipaza C în membrană celulară pentru hidrolizarea fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfatului (PIP2). Aceasta duce la eliberarea de inozitol-1,4,5-trisfosfat (IP3) în citosol, care la rândul său, eliberează ioni de calciu din reticul endoplasmatic, producând o creștere în concentrația intracelulară de Ca<sup>2+</sup>. Creșterea Ca<sup>2+</sup> intracelulară are ca rezultat două efecte simultane asupra neuronilor senzoriali. Primul, inhibă influxul de potasiu transportat prin canalele Kv7.2/Kv7.3, așa-numitul Curent M; acest lucru determină celulele să se depolarizeze și să declanșeze mai multe potențiale de acțiune, când sunt provocate cu un curent depolarizant, adică devin mai excitabile. Al doilea efect constă în activarea canalelor de clor dependente

de calciu, ce favorizează formarea potentialelor de repaus. Mecanismul hipersensibilității induse de bradikinină se datorează și creșterii sensibilității la temperatură a canalului cationic tranzitoriu (TRPV1) în axonul senzorial. Sensibilizarea TRPV1 se produce prin fosforilarea indusă de proteinkinaza activată de DAG. Aceste canale răspund în mod normal doar la temperatura mai sus 42°C, dar, după expunerea la bradikinină, ele răspund la temperaturi mult mai scăzute [5,17].

#### Discuții:

Toate studiile interesând durerea cronică sugerează că conceptul de plasticitate centrală stă la baza patogeniei durerii cronice. Plasticitatea este în interacțiune dinamică cu nociceptori și funcțiile cognitive superioare, sistemul imun, celulele endoteliale și câmpurile receptive. Un interes deosebit îl deține cortexul cingulat anterior, incluzând partea perigenuala deoarece joacă un rol dominant în modularea durerii și analgezie. Nu sunt date care să concluzioneze că leziunile sunt cauze sau consecințe ale durerii cronice, dar se sugerează constant că schimbările morfologice sunt cel puțin secundare durerii constante. De aceea rămâne o provocare pentru viitoarele studii în care va trebui să se țină cont și de genetica și electrofiziologie [21,32].

#### Concluzii:

Acest studiu evidențiază o dovadă puternică de principiu pentru implicarea BK2 în durere și că monoterapia localizată cu un antagonist selectiv poate produce ameliorare semnificativă a durerii.

Astfel HOE-140, un antagonist al receptorului B2, protejează împotriva deficiențelor de memorie și a leziunilor cerebrale induse de leziunile moderate la șoareci [33].

Plasticitatea este în interacțiune dinamică cu nociceptori și funcțiile cognitive superioare, sistemul imun, celulele endoteliale și câmpurile receptive

Microglia și astrocitele întrețin inflamația imună în procesul de cronicizare a durerii.

Canalele de sodiu, de calciu de tip N, TRPV canale, sistemele modulatorie algice inclusiv endocannabinoidale și receptorii CB, receptorii opioizi centrali,

receptorii bradikininici B1 și B2, factorii de creștere neurali și celulele gliale reprezintă la moment ținte potențiale în elaborarea strategiilor terapeutice ale durerii neuropatice.

Stimularea TLR4 poate servi ca marker al activării microgliei, un potențial mecanism al sensibilizării centrale și al generării durerii neuropate. Transformările microstructurale anormale, alterarea codificării excitației aferente excesive determină pierdere neuronală, în special de neuroni inhibitori GABA, activarea microgliei spinale – element cheie în apariția durerii neuropate.

Glia împiedică/limitează eficacitatea clinică a opioidelor (morfina, remifentanil, codeina, oxicodon, etc.). Terapia orientată spre modelarea funcționalității gliei are potențialul de a realiza conexiunea dintre aspectele teoretice și practica clinică. Pentru suprimarea durerii cronice, este suficient de a împiedica eliberarea de substanțe neuroexcitatorii de către microglie.

#### Referințe bibliografice:

1. David A. Brown and Gayle M. Passmore; Some new insights into the molecular mechanisms of pain perception; Department of Neuroscience, Physiology, and Pharmacology, University College London, United Kingdom; 2010; 120(5):1380–1383.
2. Elmore P. R. M., et al. (2015). CSF1 receptor signaling is necessary for microglia viability, which unmasks a cell that rapidly repopulates the microgliadepleted adult brain. *Neuron* 82, 380–397.
3. Bennett M. L. et al. (2016). New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, E1738–E1746.
4. Buttgerit A. et al. (2016). Sall1 is a transcriptional regulator defining microglia identity and function. *Nat. Immunol.* 17, 1397–1406.
5. Wang KK, Larner SF, Robinson G, Hayes RL. Neuroprotection targets after traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:514–519.
6. Carrillo-Mora P, Alcantar-Shramm JM. Pharmacological Stimulation of Neuronal Plasticity in Acquired Brain Injury. *Clin Neuropharmacol.* 2017 May/Jun;40(3):131-139.
7. Khan F, Amatya B. Neurorehabilitation: applied neuroplasticity. *J Neurol.* 2017 Mar;264(3):603-615.
8. Sheng Yang, Chuan Qin, Dai-Shi Tian. Microglia reprogram metabolic profiles for phenotype and function changes in central nervous system; *Neurobiology of Disease* 152 (2021) 105290; 5 February 2021

9. Gwak Y.S., Hulsebosch C.E. and Leem J.W. Neuronal-glia interactions maintain chronic neuropathic pain after spinal cord injury. *Neural Plast.* 2017, 2480689.
10. Inoue K., Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: Cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat. Neurosci. Rev.* 2018, 19,138–152.
11. Lively S. and Schlichter L.C. Microglia responses to pro-inflammatory stimuli (LPS, IFN $\gamma$ +TNF $\alpha$ ) and reprogramming by resolving cytokines(IL-4,IL-10). *Front. Cell. Neurosci.* 12:215. (2018)
12. Vilalta A. and Brown G.C. Neurophagy, the phagocytosis of live neurons and synapses by glia, contributes to brain development and disease. *FEBS J.* 285, 3566–3575. 2018.
13. Butovsky O, Weiner HL. Microglial signatures and their role in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19:622–35.
14. Holland R., et al. Inflammatory microglia are glycolytic and iron retentive and typify the microglia in APP/PS1 mice. *Brain. Behav. Immun.* 68, 183–196. (2018)
15. Agostinho P., Madeira D., Dias L.,(2020). Purinergic signaling orchestrating neuron-glia communication. *Pharmacol. Res.* 162, 105253.
16. Liddelow S.A. and Barres B.A. Reactive astrocytes: production, function and therapeutic potential. *Immunity* 46, 957–967. (2017)
17. Aby F, et al. Inflammatory induced spinal dorsal horn neurons hyperexcitability is mediated by P2X4 receptors. *Pain Rep* 2018;3:e660.
18. Anderson S.R., Vetter M.L. Developmental roles of microglia: A window into mechanisms of disease. *Dev. Dyn.* 2019, 248, 98–117.
19. Herzog C., et al. Rapid clearance of cellular debris by microglia limits secondary neuronal cell death after brain injury in vivo. *Development* 146:dev174698. (2019)
20. Inoue K. Role of the P2X4 receptor in neuropathic pain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 47, 33–39. (2019)
21. K.R. Paap, R. Anders-Jefferson, L. Mason, K. Alvarado and B. Zimiga *Frontiers in Psychology*, 9 (2018), p. 1409
22. Kara Rogers. Microglia, *Encyclopaedia Britannica, Inc.* Date Published: 03 April 2019 URL: <https://www.britannica.com/science/microglia>, Access Date: April 14, 2021
23. Trettel F. et al. Chemokines: Key molecules that orchestrate communication among neurons, microglia and astrocytes to preserve brain function. *Neuroscience* 2019.
24. Yeh H. and Ikezu T. Transcriptional and epigenetic regulation of microglia in health and disease. *Trends Mol. Med.* 25, 96–111. (2019).
25. Lanneau D, de Thonel A, Maurel S, Didelot C, Garrido C. “Apoptosis versus cell differentiation: role of heat shock proteins HSP90, HSP70 and HSP27.” *Prion.* 2007 Jan;1(1):53-60. Epub 2007 Jan 24

26. Tsuda M. Microglia-mediated regulation of neuropathic pain: Molecular and cellular mechanisms. *Biol. Pharm. Bull.* 2019, 42, 1959–1968.
27. Zhou X.; Wahane S.; Friedl M. Microglia and macrophages promote corralling, wound compaction and recovery after spinal cord injury via Plexin-B2. *Nat. Neurosci.* 2020, 23, 337–350.
28. Harry Ward and Steven J. West; Microglia: sculptors of neuropathic pain? [royalsocietypublishing.org/journal/rsos](https://royalsocietypublishing.org/journal/rsos); 1 June 2020
29. Pannell M. et al. (2020). Imaging of translocator protein upregulation is selective for pro-inflammatory polarized astrocytes and microglia. *Glia* 68, 280–297.
30. Lirong Zhu, Yangliang Huang. Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B pathway is involved in radicular pain by encouraging spinal microglia activation and inflammatory response in a rat model of lumbar disc herniation; 2020;
31. Bernier L. et al. Immunometabolism in the brain: how metabolism shapes microglial function. *Trends Neurosci.* 43, 854–869. 2020.
32. Hyungjun Kim. et al; Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy; 2020
33. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 May;231(9):1935-48. doi: 10.1007/s00213-013-3336-x. Epub 2013 Nov 8.