



AKTIVASI PROTEIN NEUROGLIN-1 TERHADAP EKSPRESI C-JUN DALAM PROSES REGENERASI SARAF TEPI

Nabila Maudy Salma^{1*}, Lenny Setiawati¹, Meutia Atika Faradilla², Dian Mediana¹, Yenny³, Keilani Prigel Salma⁴

¹Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta Barat, 11440, Indonesia

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta Barat, 11440, Indonesia

³Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta Barat, 11440, Indonesia

⁴Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta Barat, 11440, Indonesia

*Penulis koresponden: nabila@trisakti.ac.id

ABSTRAK

Cedera saraf tepi merupakan kondisi yang dapat menyebabkan gangguan fungsi neurologis permanen akibat keterbatasan kemampuan regenerasi akson. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji peran protein neuregulin-1 dalam mengaktivasi faktor transkripsi c-Jun pada proses regenerasi saraf tepi melalui pendekatan tinjauan literatur sistematis. Metode yang digunakan mengacu pada pedoman PRISMA dengan pencarian artikel pada basis data PubMed, NCBI, Google Scholar, dan ResearchGate menggunakan kata kunci terkait c-Jun, sel Schwann, neuregulin-1, dan regenerasi saraf tepi. Hasil pencarian awal diperoleh 110 artikel, kemudian setelah eliminasi duplikasi dan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh 10 artikel yang dianalisis. Hasil menunjukkan bahwa aktivasi c-Jun pada sel Schwann berperan penting dalam induksi fenotipe perbaikan yang mendukung regenerasi saraf melalui peningkatan proliferasi, sekresi faktor neurotropik, dan fagositosis debris mielin. Neuregulin-1 berfungsi sebagai ligan yang mengaktivasi reseptor ErbB2/3 dan memicu jalur persinyalan JNK sehingga menginduksi aktivasi c-Jun di tingkat nukleus. Disimpulkan bahwa interaksi neuregulin-1 dan c-Jun merupakan mekanisme kunci dalam regenerasi saraf tepi dan berpotensi menjadi target terapi molekuler pada cedera saraf.

SEJARAH ARTIKEL

Diterima
April 2026
Revisi
Mei 2026
Disetujui
Juni 2026
Terbit online
Juli 2026

KATA KUNCI

- Regenerasi saraf tepi
- Faktor transkripsi C-Jun
- Sel Schwann
- Neuroglin-1

1. PENDAHULUAN

Cedera saraf tepi merupakan suatu kondisi kegawatan medis yang dapat mengakibatkan disabilitas hingga seumur hidup pada individu yang terkena. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2010, yakni pada kisaran usia 15 tahun atau lebih sekitar 785 juta (15,6%) hingga 975 juta (19,4%) mengalami disabilitas dan 2 - 4% diantaranya memiliki penurunan kualitas hidup secara signifikan. Sedangkan, di Indonesia data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 didapatkan 67,9% mengalami trauma pada anggota gerak bawah dari jumlah keseluruhan kecelakaan.^{1,2}

Berbagai macam penyebab yang mendasari terhambatnya pemulihan fungsi saraf pasca cedera saraf tepi yaitu kurangnya dukungan lingkungan mikro dilihat dari aspek molekuler walaupun sudah dilakukan intervensi pembedahan, kapasitas kecepatan regenerasi akson yang cukup lambat yaitu 1 mm/hari serta dapat diakibatkan oleh karena faktor usia dimana sudah menurunnya kecepatan dan intensitas regenerasi saraf.^{3,4}

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa pentingnya peran dari aktivasi faktor transkripsi, yaitu salah satunya adalah faktor transkripsi *Activator Protein-1* (AP-1) c-jun yang merupakan kontrol molekuler dalam proses regenerasi. C-jun merupakan regulator utama dalam ekspresi gen pro-regenerasi yang akan menyebabkan sel Schwann berdiferensiasi menjadi sel untuk proses perbaikan saraf, meningkatkan kemampuan sel Schwann untuk berproliferasi, diferensiasi, meningkatkan sekresi faktor neurotropik, sitokin maupun faktor kemokin lainnya.⁵ Proses aktivasi faktor transkripsi c-jun melalui jalur persinyalan JNK (c-jun N Terminal Kinase) dan aktivasinya bergantung kepada adanya suatu ligand, yaitu Neuroglin-1 (NRG1). NRG1 diekspresikan pada permukaan membran akson kemudian akan berikatan dengan reseptor spesifik di membran plasma sel Schwann yang akan menginisiasi proses transduksi signal. Signal tersebut akan memicu serangkaian atau kaskade persinyalan.^{6,7}

Faktor transkripsi memegang peran penting dalam proses aktivasi serangkaian respon molekuler untuk proses regenerasi akson, yang pada akhirnya berhubungan dengan hasil pemulihan fungsi saraf yang optimal.^{6,8} Sehingga, pada makalah ini akan dibahas terkait peran NRG1 terhadap aktivasi faktor transkripsi utama yaitu c-jun melalui jalur persinyalan JNK terhadap proses regenerasi pasca cedera saraf tepi. Penulisan literatur ini dapat digunakan menjadi sumber referensi dan keilmuan pada penelitian selanjutnya sebagai target molekuler dalam terapi cedera saraf tepi.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Sumber Informasi

Penelitian ini mengikuti pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sebagaimana dijelaskan oleh Matthew J Page et al. (2021), guna memastikan kerangka pelaporan yang sistematis dan transparan dalam penyusunan tinjauan literatur sistematis. Penelitian ini merupakan studi literatur yang dilakukan dengan memanfaatkan beberapa basis data ilmiah, yaitu PubMed, NCBI, Google Scholar, dan ResearchGate. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci: *faktor transkripsi c-Jun*, *sel Schwann*, *neuregulin-1 (NRG1)*, serta *regenerasi saraf tepi*.

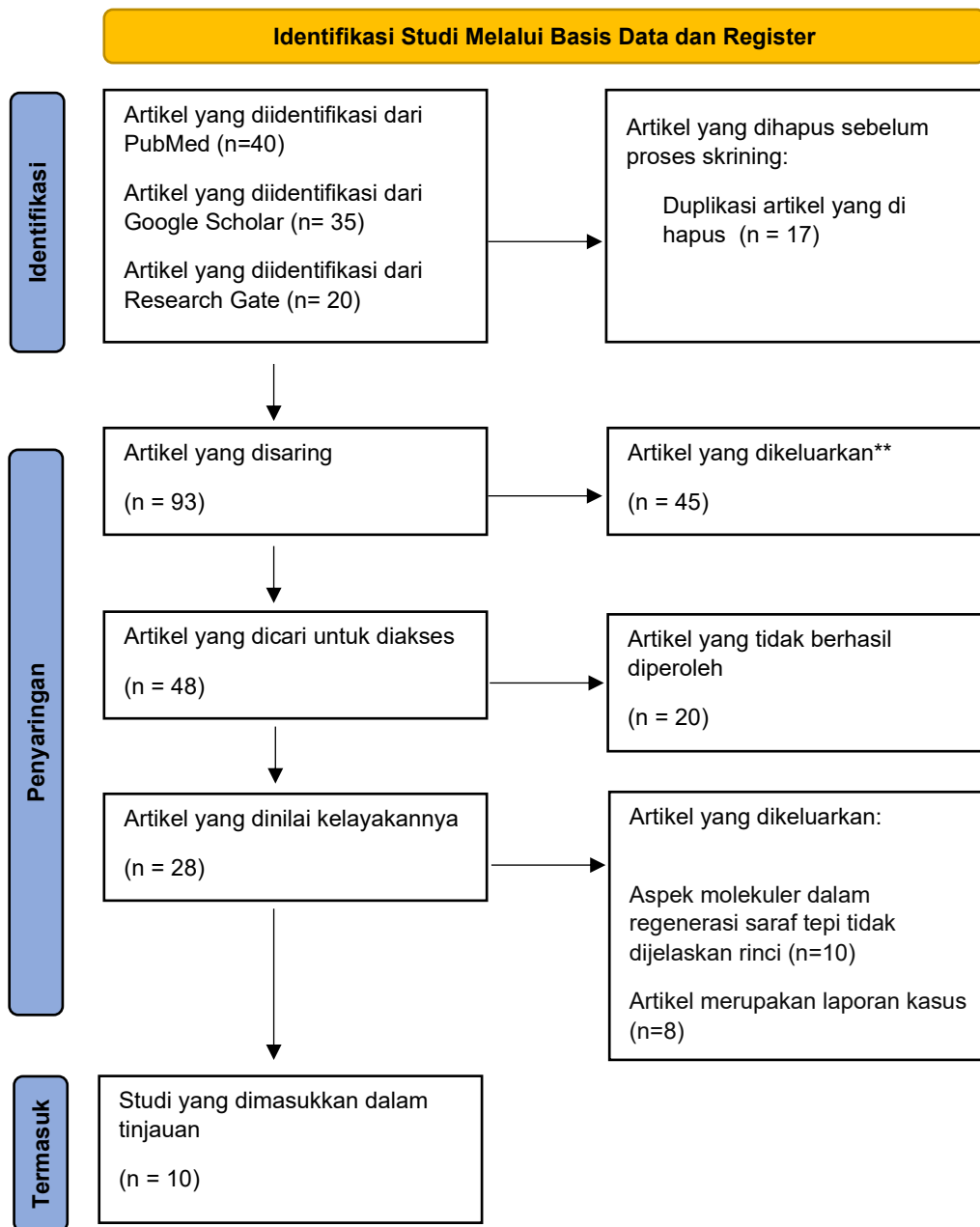
Strategi Pencarian

Pencarian awal dilakukan menggunakan kata kunci "*c-Jun transcription factor*". Selanjutnya, pencarian diperluas dengan menambahkan kata kunci relevan lainnya seperti "*peripheral nerve regeneration*" menggunakan operator Boolean *AND* untuk meningkatkan sensitivitas dan cakupan hasil pencarian.

Seluruh studi yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Proses pencarian dilakukan secara independen oleh dua penulis. Tahapan skrining dan verifikasi artikel dilakukan secara bergantian untuk meminimalkan bias seleksi. Apabila terdapat perbedaan dalam pemilihan artikel, maka dilakukan diskusi secara berkala (dua mingguan) hingga tercapai konsensus melalui musyawarah bersama.

Prosedur Seleksi

Artikel yang telah didapatkan, kemudian dilakukan proses seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini, yaitu artikel merupakan *Full Text*, tahun publikasi artikel tidak melebihi 15 tahun, membahas aspek molekuler terutama peran NRG1 terhadap aktivasi faktor transkripsi c-Jun dalam proses regenerasi saraf tepi.



Gambar 1. Diagram Alir Tinjauan Literatur

3. HASIL DAN DISKUSI

Dari hasil seleksi awal didapatkan jumlah artikel terpilih sebanyak 28, kemudian dari hasil tersebut sebanyak 11 artikel tidak diikutsertakan untuk dilakukan *review*. Artikel yang dieksklusikan, karena termasuk kedalam *case report* serta tidak membahas aspek molekuler secara rinci terutama aktivasi faktor transkripsi C-jun dalam proses regenerasi saraf tepi. Sehingga, di dapatkan 10 artikel yang akan dilakukan *review* dari hasil studinya. Pada keseluruhan artikel, membahas pentingnya peningkatan

aktivasi faktor transkripsi C-jun pada sel Scwhann, C-jun dapat menginduksi de-diferensiasi sel Scwhann menjadi fenotipe perbaikan yang kemudian akan menunjang proses regenerasi saraf tepi. Di sisi lain, adanya disregulasi dari C-jun pada sel Scwhann akan menyebabkan kegagalan regenerasi saraf tepi.^{9,10,11}

Berdasarkan literatur yang didapatkan, dalam proses aktivasi C-jun diperlukan adanya suatu faktor yang diperlukan dalam menginduksi aktivasi C-jun tersebut. Didapatkan bahwa, protein neuroglin-1(NRG1) merupakan ligand yang akan menginduksi aktivasi faktor transkripsi C-jun.^{12,13} NRG1 akan berikatan dengan reseptornya di membran sel scwhann dan melalui aktivasi jalur persinyalan JNK menyebabkan terkativasinya faktor transkripsi c-jun pada nukleus. Sehingga, apabila c-jun teraktivasi maka sel Scwhann akan mengalami perubahan fenotipe menjadi fenotipe perbaikan dengan mensekresi berbagai faktor neurotropik seperti NGF, BDNF, CNTF dan juga sekresi berbagai sitokin proinflamasi. Selain itu, sel Scwhann juga memiliki kemampuan mielinofagi untuk membantu membersihkan debris – debris mielin pasca denervasi neuron.^{14,15,16}

Neuroglin-1 merupakan protein pada membran plasma akson, yang dimana memiliki peran penting dalam proses regenerasi dan remielinisasi saraf tepi pasca cedera. Aktivasi dari neuroglin-1 yaitu melalui ikatan dengan reseptor spesifiknya yaitu ErbB2/3 pada membran plasma sel Scwhann.^{11,14} Neuroglin-1 telah terbukti memiliki dampak positif dalam persinyalan axoglial antara neuron dengan sel Scwhann serta berperan dalam kelangsungan hidup sel Scwhann pasca denervasi neuron. Dikatakan juga bahwa, neuroglin-1 memiliki peran beragam dalam berbagai tahapan proses regenerasi saraf tepi pasca cedera, mulai dari stimulasi inisial *myelin clearance*, meningkatkan motilitas makrofag sehingga membantu dalam rekrutmen makrofag menuju lokasi cedera dan juga berperan dalam regenerasi aksonal.^{17,18}

Cedera Saraf Tepi

Sewaktu saraf tepi mengalami cedera, akan terjadi serangkaian proses perubahan seluler, molekuler serta struktural pada lokasi akson yang cedera hingga ke badan sel neuron tersebut. Respon yang terjadi pada neuron ini mencetuskan inisiasi untuk proses regenerasi yang akan terjadi setelah proses degenerasi neuron. Perubahan seluler pada saat terjadi cedera saraf tepi yaitu akan terjadi kerusakan pada membran plasma dari akson menyebabkan masuknya banyak ion Ca^{2+} ke dalam sel, sehingga konsentrasi Ca^{2+} intraaksonal meningkat, selain itu terjadi disorganisasi sitoskeleton pada akson yang di dominasi oleh neurofilament dan neurotubul dan hilangnya kontak antara akson dengan sel Scwhann. Akibat dari influks ion Ca^{2+} ke dalam sel maka akan mengaktifkan jalur persinyalan yang

menyebarkan sinyal ke badan sel neuron disebut sebagai *retrograde signalling*. *Retrograde signalling* dari akson yang mengalami cedera hingga ke badan sel neuron terjadi akibat disekresikannya berbagai faktor pertumbuhan dari sel Schwann.^{19,20} Karena pada saat terjadi cedera, sel Schwann akan mengalami perubahan fenotip menjadi fenotip untuk perbaikan yang memiliki kemampuan untuk mensekresikan faktor neurotropik seperti *nerve growth factor* (NGF), *Ciliary Neurotrophic Factor* (CNTF), *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), *glial derived neurotrophin factor* (GDNF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Selain respon molekuler, terjadi juga respon seluler berupa fragmentasi aksonal di area distal dari lokasi cedera yang disebut sebagai degenerasi Wallerian. Proses awal degenerasi yaitu dimulai pada akson yang dimana terjadi fragmentasi akson lalu disusul oleh degenerasi pada selubung mielin. Namun, tidak hanya terjadi kerusakan pada akson dan selubung mielin yaitu mitokondria dan sitoskeleton neurofilament akan mengalami dispersi.^{21,22} Kerusakan pada mielin dimulai tampak seperti puing – puing berbentuk manik – manik, kemudian disusul fragmentasi mielin menjadi droplet lipid sehingga tampak seperti debris – debris. Pada saat yang sama, akan terjadi infiltrasi sel – sel imun yang akan berfungsi untuk membersihkan debris – debris tersebut dengan cara fagositosis yang utamanya diperankan oleh makrofag.^{19,20}

Mekanisme Regenerasi Saraf Tepi

Setelah beberapa minggu pasca cedera, sitoplasma dari sel Schwann akan membentuk suatu terowongan berbentuk tabung, disebut sebagai *Bands of Büngner* yang dapat bertahan cukup lama sebagai pemandu akson untuk melakukan regenerasi atau dapat digantikan oleh endoneurium. Regenerasi mengacu kepada kemampuan neuron untuk mengembalikan struktur dan fungsinya setelah mengalami trauma. Tidak seperti sistem saraf pusat, pada sistem saraf tepi apabila terjadi suatu cedera maka neuron dapat mengalami regenerasi. Kemampuan regenerasi dari neuron di sistem saraf tepi dikarenakan adanya peran dari sel Schwann yang memiliki plastisitas tinggi terhadap neuron.^{19,22}

Setelah akson mengalami cedera, maka akan terjadi serangkaian proses pemrograman ulang pada sel Schwann baik yang menghasilkan mielin maupun sel Schwann yang tidak menghasilkan mielin. Sehingga pada kondisi ini sel Schwann kembali menjadi sel yang imatur, sel ini akan mengekspresikan gen yang menghasilkan berbagai protein seperti reseptor neurotrofin p75, *glial fibrillary acidic protein* dan molekul – molekul adhesi yang dimana protein ini tidak di temukan pada sel Schwann yang matur.^{18,20}

Protein Neuroglin-1 dalam Regenerasi Saraf Tepi

Neuroglin merupakan suatu faktor pertumbuhan yang dikode oleh 4 jenis gen (*NRG1-4*), memiliki suatu domain spesifik yaitu *EGF-like domains* untuk berikatan dengan reseptor nya yaitu reseptor tirosin kinase erbB (erbB1, erbB2, erbB3, erbB4) yang penting untuk proses aktivasi protein tersebut. Protein reseptor erbB diekspresikan pada membran plasma sel Schwann selama proses perkembangan saraf tepi dan berperan cukup krusial pada tahap perkembangan saraf. Pada penelitian sebelumnya, menemukan bahwa pada tikus yang mengalami perubahan gen erbB2 atau erbB3 menyebabkan gangguan perkembangan saraf tepi.^{20,21}

Neuroglin memiliki berbagai peran penting pada saat proses regenerasi pasca cedera saraf tepi. Neuroglin memiliki peran potensial pada saat degenerasi Wallerian, ekspresi dari neuroglin serta erbB akan meningkat selama proses degenerasi Wallerian dan pada saat terjadinya demielinisasi pasca cedera saraf tepi, sehingga akan menginduksi terjadinya mekanisme persinyalan autokrin dalam rangka menstimulasi proses regenerasi.^{20,21} Disisi lainnya, terdapat peningkatan level ekspresi dari reseptor erbB2 pada membran plasma sel Schwann setelah terjadinya transeksi saraf dan akan terus meningkat setelah terjadinya proliferasi sel Schwann hingga proses de-diferensiasi sel Schwann. Penelitian lainnya menyatakan bahwa, neuroglin-1 khususnya tipe III dapat menstimulasi proses mielinisasi. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa ekspresi dari neuroglin dan erbB memiliki peran dalam proliferasi dan de-diferensiasi sel Schwann pada cedera saraf tepi.^{5,6,18}

Aktivasi Faktor Transkripsi C-jun pada Regenerasi Saraf

Aktivasi c – jun diakibatkan oleh adanya proses hulu yang melibatkan interaksi antara ligand dengan reseptornya sehingga akan mengaktifkan jalur persinyalan JNK yang kemudian pada proses hilir akan teraktivasi faktor transkripsi c-jun pada nukleus sel Schwann. NRG1 atau neuregulin-1 merupakan protein yang diekspresikan di permukaan akson, pada saat cedera saraf NRG1 akan berikatan pada reseptor nya yaitu ErbB2 yang diekspresikan di membran plasma sel Schwann sehingga reseptor tersebut teraktivasi dan mengaktifkan berbagai protein adaptor intrasel dan terjadi kaskade persinyalan untuk mengekspresikan gen terakit regenerasi dan sebaliknya menekan ekspresi gen pro-mielinisasi seperti Krox-20. Ekspresi gen tidak akan terjadi bila proses inisiasinya tidak berjalan dengan baik yaitu apabila tidak ada komponen faktor transkripsi untuk memulai proses inisiasi.^{6,10,15} Pada normalnya proses ekspresi gen di dahului oleh proses transkripsi kemudian disusun oleh translasi. Transkripsi gen merupakan proses perubahan DNA menjadi mRNA, meliputi beberapa fase yaitu inisiasi, elongasi dan terminasi. Proses inisiasi ini menjadi penting pada transkripsi karena proses ini

yang akan menentukan apakah proses selanjutnya yaitu elongasi dapat terjadi atau tidak. Komponen utama dari proses inisiasi yang menentukan keberhasilan transkripsi yaitu faktor transkripsi. Faktor transkripsi merupakan protein yang pertama kali akan mengenali promotor atau disebut sebagai TATA box. Setelah faktor transkripsi mengenali promotornya, maka akan menstimulasi RNA polymerase II untuk berikatan pada sekuens tersebut. Lalu, ada komponen – komponen regulasi lainnya seperti enhancer, activator protein, mediator yang juga turut berperan pada proses inisiasi.^{10,14,15}

Aktivasi c-jun dipengaruhi oleh adanya interaksi pada tiga tempat utama yaitu adanya fosforilasi pada N-terminal serine dan threonine oleh Jun-N terminal Kinases (JKNs), diikuti ubiquitinasi dan degradasi, defosforilasi pada Thr239 serta asetilasi c-terminal dari lysine. JNK sendiri merupakan salah satu jenis jalur persinyalan utama yang termasuk kedalam kelompok Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK). JNK akan teraktivasi setelah terjadinya cedera saraf tepi dan akan di transport secara retrograde menuju ke badan sel neuron, sehingga protein JNK merupakan protein yang memediasi fosforilasi c-jun.^{20,21}

Dalam beberapa kondisi aktivasi c-jun dapat tidak terjadi atau rendah konsentrasinya, hal tersebut diakibatkan oleh karena usia yang semakin tua dan denervasi kronik ujung distal akson sehingga sel Schwann tidak mampu mempertahankan konsentrasi tinggi dari c-jun menyebabkan berkurangnya sekresi berbagai faktor neurotropik dan kemampuan sistem fagositosis untuk menunjang regenerasi.^{18,21,22} Pada penelitian in-vivo menunjukan bahwa, tikus yang di *knock-out* gen c-jun mengalami hambatan dan keterlambatan dalam menekan ekspresi gen – gen promielinisasi sehingga berujung mengakibatkan gangguan sistem mielinofagi. Penelitian in-vitro pada sel Schwann yang dilakukan knock-out gen c-jun menunjukan bahwa adanya gangguan morfologi sel dimana sel Schwann yang seharusnya berbentuk seperti bi atau tripolar tapi menunjukan morfologi yang datar pada kultur sel Schwann, sehingga mempengaruhi jalur regenerasi dengan menghambat pembentukan Bands of Büngner.^{12,14,18,20}

4. KESIMPULAN

Pada beberapa literatur telah disebutkan, apabila terjadi cedera saraf tepi maka akan terjadi proses perubahan baik struktural, seluler maupun molekuler sesaat setelah terjadi cedera yang berfungsi untuk menstimulasi proses regenerasi. Salah satu faktor utama yang berperan penting untuk menunjang proses regenerasi yaitu adanya aktivasi faktor transkripsi utama cjun pada sel Schwann. Aktivasi c-jun terjadi apabila adanya inisiasi dari protein neuroglin-1 (NRG1) yang berikatan dengan reseptornya di membran sel schwann dan melalui aktivasi jalur persinyalan JNK menyebabkan

terkativasinya faktor transkripsi c-jun pada nukleus. Sehingga, apabila c-jun teraktivasi maka sel Scwhann akan mengalami perubahan fenotipe menjadi fenotipe perbaikan dengan mensekresi berbagai faktor neurotropik seperti NGF, BDNF, CNTF dan juga sekresi berbagai sitokin proinflamasi.

Namun, ada beberapa kondisi yang dapat menghambat aktivasi c-jun yaitu pada kondisi dimana sudah terjadi denervasi kronik pada ujung distal akson dan pada saat usia lebih tua. Hal ini dikarenakan, sel Scwhann tidak mampu mempertahankan konsentrasi tinggi dari c-jun sehingga akan menghambat proses regenerasi.

5. DAFTAR PUSTAKA

1. Lopes B, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, Atayde LM, Luís AL, Varejão ASP, Maurício AC. Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 14;23(2):918. doi: 10.3390/ijms23020918.
2. Jiang Y, Zeng W, Feng Y, Deng X, Wang J, Liu H, Gao B, Bi D, Liu Z, Yang C, Chen M, Li T, Chen H, Zhang Y, Liang L, Xu J, Deng W, Yao Z, Wu W, Lao L, Chen J, Huang P. Peripheral nerve injury-induced remodeling of the tumor-associated macrophages promotes immune evasion in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2025 Oct 6;44(1):280. doi: 10.1186/s13046-025-03545-x. PMID: 41053860; PMCID: PMC12502561.
3. Wang G, Zhong L, Wang M, Zhou J, Liu S, Miao W, et al. Peripheral nerve injury associated with JEV infection in high endemic regions, 2016-2020: a multicenter retrospective study in China. *Emerg Microbes Infect*. 2024 Dec;13(1):2337677. doi: 10.1080/22221751.2024.2337677.
4. Kaplan B, Levenberg S. The Role of Biomaterials in Peripheral Nerve and Spinal Cord Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 23;23(3):1244. doi: 10.3390/ijms23031244.
5. Zou Y, Zhang J, Liu J, Xu J, Fu L, Ma X, Xu Y, Xu S, Wang X, Guo J. SIRT6 Negatively Regulates Schwann Cells Dedifferentiation via Targeting c-Jun During Wallerian Degeneration After Peripheral Nerve Injury. *Mol Neurobiol*. 2022 Jan;59(1):429-444. doi: 10.1007/s12035-021-02607-3.
6. Mason MRJ, van Erp S, Wolzak K, Behrens A, Raivich G, Verhaagen J. The Jun-dependent axon regeneration gene program: Jun promotes regeneration over plasticity. *Hum Mol Genet*. 2022 Apr 22;31(8):1242-1262. doi: 10.1093/hmg/ddab315.
7. Chandran, V., Coppola, G., Nawabi, H., Omura, T., Versano, R., Huebner, E.A., Zhang, A., Costigan, M., Yekkirala, A., Barrett, L. et al. (2016) A systems-level analysis of the peripheral nerve intrinsic axonal growth program. *Neuron*, 89, 956–970.
8. Danzi, M.C., Mehta, S.T., Dulla, K., Zunino, G., Cooper, D.J., Bixby, J.L. and Lemmon, V.P. (2018) The effect of Jun dimerization on neurite outgrowth and motif binding. *Mol. Cell. Neurosci.*, 92, 114–127.
9. Jessen KR, Mirsky R. The Role of c-Jun and Autocrine Signaling Loops in the Control of Repair Schwann Cells and Regeneration. *Front Cell Neurosci*. 2022 Feb 9;15:820216. doi: 10.3389/fncel.2021.820216.

10. Wagstaff L J, Gomez-Sanchez J A, Fazal S V, et al. Failures of nerve regeneration caused by aging or chronic denervation are rescued by restoring Schwann cell c-Jun. *eLife* 2021. **10**:e62232. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.62232>
11. Blom CL, Mårtensson LB, Dahlin LB. Nerve injury-induced c-Jun activation in Schwann cells is JNK independent. *Biomed Res Int*. 2014;2014:392971. doi: 10.1155/2014/392971.
12. Arthur-Farraj PJ, Latouche M, Wilton DK, et al. c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration. *Neuron*. 2012 Aug 23;75(4):633-47. doi: 10.1016/j.
13. Su Q, Nasser MI, He J, et al. Engineered Schwann Cell-Based Therapies for Injury Peripheral Nerve Reconstruction. *Front. Cell Neurosci*. 2022. **16**:865266. doi: 10.3389/fncel.2022.865266.
14. Fagoe, N.D., Attwell, C.L., Kouwenhoven, D., Verhaagen, J. and Mason, M.R.J. (2015) Overexpression of ATF3 or the combination of ATF3, c-Jun, STAT3 and Smad1 promotes regeneration of the central axon branch of sensory neurons but without synergistic effects. *Hum. Mol. Genet.*, **24**, 6788–6800.
15. Hu, G., Huang, K., Hu, Y., Du, G., Xue, Z., Zhu, X. and Fan, G. (2016) Single-cell RNA-seq reveals distinct injury responses in different types of DRG sensory neurons. *Sci. Rep.*, **6**, 1–11.
16. Renthal, W., Tochitsky, I., Yang, L., Cheng, Y.C., Li, E., Kawaguchi, R., Geschwind, D.H. and Woolf, C.J. (2020) Transcriptional reprogramming of distinct peripheral sensory neuron subtypes after axonal injury. *Neuron*, **108**, 128–144.e9.
17. Alvarez, F.J., Rotterman, T.M., Akhter, E.T., Lane, A.R., English, A.W. and Cope, T.C. (2020) Synaptic plasticity on motoneurons after axotomy: A necessary change in paradigm. *Front. Mol. Neurosci.*, **13**, 1–23.
18. Ramesh R, Manurung Y, Ma KH, Blakely T Jr, Won S, Moreno-Ramos OA, Wyatt E, Awatramani R, Svaren J. JUN Regulation of Injury-Induced Enhancers in Schwann Cells. *J Neurosci*. 2022 Aug 24;42(34):6506-6517. doi: 10.1523/JNEUROSCI.
19. Hung HA, Sun G, Keles S, Svaren J (2015) Dynamic regulation of Schwann cell enhancers after peripheral nerve injury. *J Biol Chem* 290:6937–6950. 10.1074/jbc.M114.622878.
20. Kim S, Maynard JC, Strickland A, Burlingame AL, Milbrandt J (2018) Schwann cell O-GlcNAcylation promotes peripheral nerve remyelination via attenuation of the AP-1 transcription factor JUN. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:8019–8024. 10.1073/pnas.1805538115.
21. Ma KH, Duong P, Moran JJ, Junaidi N, Svaren J (2018) Polycomb repression regulates Schwann cell proliferation and axon regeneration after nerve injury. *Glia* 66:2487–2502. 10.1002/glia.23500.
22. Roberts SL, Dun XP, Doddrell RDS, Mindos T, Drake LK, Onaitis MW, Florio F, Quattrini A, Lloyd AC, D'Antonio M, Parkinson DB (2017) Sox2 expression in Schwann cells inhibits myelination *in vivo* and induces influx of macrophages to the nerve. *Development* 144:3114–3125. 10.1242/dev.150656