

PREENCHIMENTO LABIAL COM ÁCIDO HIALURÔNICO EM LÁBIO COM CICATRIZES POR FISSURA LABIOPALATINA: CASO CLÍNICO

Lip filling with hyaluronic acid in lips with scars due to cleft lip and palate: clinical case

Relleno de labios con ácido hialurónico en labios con cicatrices por labio y paladar lesionado: caso clínico

Ana Paula Peracchi Oro Farias¹, Patricia Jodas¹, Silvia Sossai¹, Juliano Pantaleão Gil Ribeiro²

RESUMO

Este trabalho teve como **objetivo** apresentar um **relato de caso clínico** de uma paciente diagnosticada com fenda labial que recebeu a correção cirúrgica. Na idade adulta, os pacientes com fissura labial são frequentemente submetidos a diversas cirurgias relacionadas a defeitos e muitos desejam opções menos invasivas para melhorar quaisquer imperfeições cosméticas residuais. Os preenchimentos injetáveis de tecidos moles, especialmente com o ácido hialurônico, podem fornecer um método minimamente invasivo para aprimoramento cosmético em pacientes com fissura labial que desejam maior melhoria estética após o reparo cirúrgico. **Conclui-se** que a paciente teve os defeitos estéticos residuais tratados por meio de preenchimento com ácido hialurônico com resultado satisfatório no Curso de Especialização em Harmonização Orofacial, do Curso de Odontologia da UNIPAR de Cascavel – Paraná – Brasil.

Palavra-chave: Fissura Labiopalatal; Estética facial; Preenchedores Faciais.

ABSTRACT

This work aimed to present a clinical case report of a patient diagnosed with cleft lip who received surgical correction. In adulthood, cleft lip patients often undergo multiple defect-related surgeries, and many desire less invasive options to improve any residual cosmetic imperfections. Injectable soft tissue fillers, especially with hyaluronic acid, may provide a minimally invasive method for cosmetic enhancement in cleft lip patients who desire greater aesthetic improvement following surgical repair. It is concluded that the patient had residual aesthetic defects treated by filling with hyaluronic acid with satisfactory results in the Specialization Course in Orofacial Harmonization, of the Dentistry Course at UNIPAR in Cascavel – Paraná – Brazil.

Keyword: Cleft Lip and Palate; Facial aesthetics; Facial Fillers.

¹Pós-graduanda em Harmonização Orofacial pela Universidade Paranaense (UNIPAR). E-mail: draana.oro@gmail.com

²Mestre em Biologia Oral pela Universidade do Sagrado Coração (USC). UNIPAR.

RESUMEN

Este trabajo tuvo como objetivo presentar el reporte de un caso clínico de un paciente con diagnóstico de labio hendido que recibió corrección quirúrgica. En la edad adulta, los pacientes con labio hendido a menudo se someten a múltiples cirugías relacionadas con defectos y muchos desean opciones menos invasivas para mejorar cualquier imperfección cosmética residual. Los rellenos inyectables de tejido blando, especialmente con ácido hialurónico, pueden proporcionar un método mínimamente invasivo para la mejora cosmética en pacientes con labio hendido que desean una mayor mejora estética después de la reparación quirúrgica. Se concluye que la paciente presentó defectos estéticos residuales tratados mediante obturación con ácido hialurónico con resultados satisfactorios en el Curso de Especialización en Armonización Orofacial, del Curso de Odontología de la UNIPAR en Cascavel – Paraná – Brasil.

Palabra clave: Labio y Paladar Hendido; Estética facial; Rellenos faciales.

INTRODUÇÃO

A fissura orofacial é considerada um dos defeitos congênitos mais comuns em todo o mundo. Se apresenta como fissura apenas labial, fissura palatina isolada ou fissura labiopalatina (FLP). A condição tem uma genética diversa influenciada pela interação gene-gene e gene-ambiente, resultando em dois principais tipos, fissuras orofaciais sindrômicas e não sindrômicas. As fissuras orofaciais levam a alterações fisiológicas significativas, dificuldades que afetam a alimentação, o desenvolvimento da fala e da linguagem e outros aspectos do desenvolvimento, o que resulta num aumento da carga social e financeira para os indivíduos afetados e suas famílias¹.

O trabalho de Mossey *et al.* (2009)² apresenta que FLP afeta cerca de 1 em cada 700 nascidos vivos. Mais recentemente, de acordo com a meta-análise realizada por Salari *et al.* (2022)³ a prevalência de fissura labial é de 0,3 em cada 1.000 nascidos vivos e no caso de FLP, seria de 0,45 para cada 1.000 nascidos vivos.

O tratamento da FLP é iniciado logo após o nascimento e prossegue até a idade adulta, necessitando da participação de uma equipe multidisciplinar. A reabilitação morfológica das fissuras envolve reparação labial aos 3 meses de idade e cirurgia do palato por volta de 1 ano de idade, além de enxerto ósseo alveolar secundário realizado entre 9 e 12 anos de idade. Além da cirurgia plástica primária, a reabilitação requer um protocolo interdisciplinar envolvendo diferentes especialidades, como fonoaudiologia, cirurgia maxilofacial e reabilitação oral⁴.

As cirurgias primárias induzem a formação de tecido cicatricial na região cirúrgica, promovendo alterações dinâmicas e estáticas que, associadas à fissura, trazem consequências negativas para o crescimento e desenvolvimento maxilar, afetando todo o complexo maxilofacial⁵.

Ao longo das décadas, com os avanços nas técnicas cirúrgicas, houve uma melhoria contínua na aparência nasolabial de pacientes com fissuras⁶. Porém, mesmo após vários procedimentos cirúrgicos, pequenas deformidades, cicatrizes ou assimetrias faciais podem permanecer, causando impacto negativo na estética facial, na autoestima e na inclusão social⁷.

Os efeitos da atratividade facial são robustos e vão além das impressões iniciais de estranhos até interações reais com pessoas que já conhecemos. Infelizmente, pacientes com FLP frequentemente apresentam déficits na estética facial. Formato anormal do nariz, cicatrizes no lábio superior e borda vermelhão irregular são deformidades residuais típicas em pacientes com FLP reparada. Isto pode ter dois tipos de consequências: As pessoas com FLP podem ser percebidas pelos outros como menos atraentes e, como resultado, podem sofrer de todas as desvantagens⁸.

O perfil facial de pacientes adultos reabilitados com FLP bilateral completa é considerado esteticamente aceitável devido às limitações morfológicas nas estruturas afetadas pela fissura. Leigos e

profissionais não relacionados à reabilitação de fissuras orais parecem ser mais críticos em relação à estética facial do que os profissionais envolvidos na reabilitação de fissuras orais⁹.

Os preenchimentos faciais são uma inovação importante na área odontológica, pois, por meio desse procedimento, é possível fornecer suporte para melhorar, corrigir e prevenir danos aos tecidos faciais¹⁰. Dentre estes, o ácido hialurônico (AH) é um dos melhores preenchedores utilizados atualmente¹¹.

O AH como biomaterial preenchedor possui aplicações práticas, boa margem de segurança, além de efeitos estéticos imediatos e duradouros. Sua biocompatibilidade e técnica de aplicação relativamente simples tornaram-no uma escolha frequente para volumização facial, sendo eficaz na correção de assimetrias, no refinamento de cicatrizes e na flexibilidade da pele, possibilitando correções de cicatrizes decorrentes de cirurgias reparadoras e melhorando a qualidade de vida desses pacientes, bem como uma forma de alcançar a harmonia estética não alcançada pelas cirurgias¹².

Este trabalho teve como objetivo apresentar um caso clínico de uma paciente diagnosticada com fenda labiopalatal que recebeu a correção cirúrgica cujos defeitos residuais estéticos foram tratados por meio de preenchimento com ácido hialurônico.

RELATO DE CASO CLINICO

Paciente do sexo feminino, 26 anos, foi atendida na Clínica do Curso de Especialização em Harmonização Orofacial (HOF) com queixa de pouco volume labial. Relatou ter nascido com fissura labiopalatina transforaminal bilateral e com histórico de oito procedimentos cirúrgicos construtivos e reconstrutivos realizados. Não havia queixas de interferências na fala ou dificuldades alimentares. Mas já não estava mais interessada em cirurgia labial buscando outras opções terapêuticas para tratar a assimetria labial. Na anamnese não foram detectadas alterações sistêmicas relevantes ou uso de medicamentos contínuos.

No exame físico, a paciente apresentava duas áreas de retração no lábio superior, uma localizada próximo à linha média e a outra 1 cm à esquerda da linha média. Uma cicatriz linear estendia-se do vermelho lateral à coluna filtral esquerda na face esquerda do lábio cutâneo superior até a asa nasal esquerda (**Figura 1**).



Figura 1. Vista frontal e lateral inicial da paciente mostrando as cicatrizes.

A paciente foi previamente informada sobre os procedimentos a serem realizados e possíveis intercorrências inerentes aos mesmos. Caso houvesse qualquer intercorrência a mesma seria prontamente atendida até seu restabelecimento. A paciente concordou e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e autorizou o uso de suas imagens em eventos e atividades científicas.

O planejamento do caso contou com: uma primeira sessão de descolamento associada ao preenchimento. Após a reparação local a paciente foi orientada sobre a realização micropigmentação e após o reparo deste último procedimento uma nova sessão de preenchimento. O objetivo era de obter uma reconstrução labial, com melhora do formato e contorno do lábio superior, contemplando também uma maior projeção, além de mais volume – tanto na vista frontal quanto de perfil.

A paciente do gênero feminino, 76 anos, foi previamente informada sobre os procedimentos a serem realizados e possíveis intercorrências inerentes aos mesmos. Caso houvesse qualquer intercorrência a mesma seria prontamente atendida até seu restabelecimento. A paciente concordou e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e autorizou o uso de suas imagens em eventos e atividades científicas.

Na primeira sessão a paciente foi tratada com sucesso com injeção de AH de média reticulação (Renova Lift). Para isso, previamente ao preenchimento foi submetida a bloqueio dos nervos infraorbitários e mentonianos, além de complemento com técnica infiltrativa em fundo de sulco da região central do lábio superior. No lábio superior foram realizados descolamentos/subcisão das fibroses e cicatrizes, com cânula 22G, seguido de preenchimento onde também foi utilizada a cânula 22G. O contorno do lábio superior foi realizado com agulha (que acompanha o produto). Para o lábio superior, foi executado o preenchimento e contorno, com 0,7ml. No lábio inferior foi feito o preenchimento com 0,3ml de AH, com cânula 22G, a fim de evidenciar os tubérculos e criar um “encaixe” com o lábio superior, para construção de uma escultura labial. (Figura 2).



Figura 2. Vista frontal da paciente após a primeira sessão de preenchimento (pós imediatos).

Após a cicatrização da primeira sessão a paciente foi submetida a micropigmentação. Em relação a esse procedimento, após 15 dias, foi necessária uma sessão adicional a fim de retocar as áreas com cicatrizes, pois estas áreas responderam de forma diferente à micropigmentação e necessitaram de nova sessão para igualar a coloração do restante do lábio. Após finalizada e cicatrizada a micropigmentação, foi realizada uma segunda sessão de preenchimento labial, com 1ml de ácido hialurônico de média reticulação (Renova Lift®) (Figura 3).



Figura 3. Vista frontal da paciente após a segunda sessão de preenchimento.

No lábio superior foi realizado descolamentos/subcissão, com cânula 22G, seguido de preenchimento com 0,8ml de AH usando a cânula 22G. Não foi necessário realizar o contorno do lábio superior nesta sessão. Já no lábio inferior o preenchimento foi realizado com 0,2ml de ácido hialurônico, com cânula 22G, sendo quase 0,1ml em cada tubérculo. Foi realizada uma retroinjeção com agulha (que acompanha o ácido hialurônico) no contorno central do lábio inferior, a fim de melhorar sua projeção. O tamanho da retroinjeção teve o comprimento da agulha, e com pouquíssimo produto, sendo difícil mensurar, apenas o suficiente para conferir o efeito desejado. A melhora clínica foi notada imediatamente, assim como hematomas leves. No retorno após aproximadamente 4 meses do início do tratamento a paciente estava muito satisfeita com o resultado obtido (**Figura 4**).



Figura 4. Vista frontal e lateral da paciente, após 4 meses, mostrando o resultado obtido.

DISCUSSÃO

Fissuras labiopalatais representam uma das mais frequentes malformações congênitas craniofaciais, originadas devido ao desenvolvimento incompleto ou defeituoso dos lábios e/ou palato durante a embriogênese¹³. O manejo tradicional envolve uma combinação de terapias cirúrgicas, ortodônticas, fonológicas e psicológicas, além da reabilitação oral. Apesar dos avanços nos procedimentos cirúrgicos, muitos pacientes ainda apresentam sequelas estéticas e funcionais após o tratamento primário. Além disso, esses pacientes frequentemente manifestam cansaço devido ao número de cirurgias que passaram ao longo da vida, o que pode levá-los a considerar alternativas não cirúrgicas para aprimorar sua aparência¹⁴.

Diversos estudos destacam que pessoas com fissura labial e palatina ainda apresentam irregularidades nos lábios mesmo após tratamento multidisciplinar e várias cirurgias corretivas, o que leva a insatisfação estética e, conseqüentemente, problemas de autoestima e integração social¹⁵. Nesse contexto, é fundamental restaurar a autoestima desses pacientes para garantir uma melhor qualidade de vida e bem-estar social.

Recentemente, a harmonização orofacial emergiu como uma abordagem promissora para o manejo de tais sequelas dando grande destaque na área de odontologia estética. A harmonização orofacial é uma área da odontologia que foca em procedimentos estéticos e funcionais para otimizar a simetria e a proporcionalidade da face, utilizando uma combinação de técnicas, como preenchimento, toxina botulínica, e terapias com lasers¹⁶. No contexto das fissuras labiopalatais, essa abordagem pode ser particularmente relevante para corrigir irregularidades e assimetrias residuais após cirurgias reparadoras. Além disso, a harmonização orofacial permite focar no tratamento multidisciplinar, já que pacientes com fissuras labiopalatais frequentemente apresentam desafios ortodônticos e oclusais¹⁷.

As técnicas de preenchimento podem ser usadas para melhorar o contorno labial, restaurar volume e corrigir depressões ou irregularidades na região perioral¹⁸. Sendo assim, o potencial do ácido hialurônico (AH) tem sido explorado como agente terapêutico complementar para tratamento dessas fissuras¹⁹ apresentaram um caso clínico que evidencia que os preenchedores à base de ácido hialurônico, frequentemente utilizados para correção de tecidos saudáveis, podem ser aplicados com êxito no tratamento de cicatrizes pós-operatórias.

O AH é um polissacarídeo de ocorrência natural, amplamente distribuído nos tecidos conjuntivos do corpo humano, conhecido por sua capacidade de reter água e fornecer hidratação e volume²⁰. Devido a suas propriedades, o AH tem sido usado em diversas aplicações médicas e estéticas, incluindo a regeneração tecidual e tratamento de rugas²¹.

A hipótese subjacente ao uso de AH no tratamento de fissuras labiopalatais é a de que ele pode auxiliar na regeneração do tecido, promovendo um ambiente mais propício para a cicatrização e recuperação pós-operatória. Lee *et al.* (2015)²² observaram em um estudo com animais que a aplicação de AH melhorou significativamente a cicatrização de feridas, aumentando a proliferação celular e a síntese de colágeno no local da lesão.

Além de potencialmente acelerar a cicatrização, o AH pode também oferecer benefícios estéticos. Injeções de AH podem ajudar a restaurar volume e contorno em áreas afetadas pela fissura, proporcionando um aspecto mais natural²³. Isso pode ser especialmente valioso para pacientes que, apesar de terem passado por múltiplas cirurgias, ainda têm irregularidades ou deformidades residuais, como no caso clínico apresentado.

Contudo, encontrar um tratamento verdadeiramente eficiente para cicatrizes representa um desafio, visto que muitas abordagens podem oferecer apenas resultados insatisfatórios aos pacientes. A ideia de terapias combinadas para o tratamento de cicatrizes, podem apresentar desfechos mais positivos, graças à complexidade tridimensional e à natureza variada da anatomia das cicatrizes²⁴.

Já que cicatrizes atróficas são geralmente decorrentes da diminuição de colágeno²⁵, a técnica de subcisão pode ser um método seguro para o tratamento dessas cicatrizes, uma vez que esta abordagem

potencializa a formação de um novo colágeno²², essencial em procedimentos estéticos faciais. A estratégia de preenchimento labial propiciou melhoria nas cicatrizes dos lábios, e este resultado pode ser intensificado com a combinação de subcisão e outras aplicações de ácido hialurônico. Adicionalmente, a subcisão favorece a geração de tecido conectivo durante o processo de recuperação²⁶. Logo, essas observações validam o êxito do tratamento, indicando uma contínua melhoria na estrutura labial e resultados que atendem às aspirações do paciente.

No procedimento de subcisão, uma cânula é introduzida sob a derme, no nível subcutâneo, movimentando-se em várias direções, com a finalidade de quebrar o tecido fibroso localizado abaixo da cicatriz. Esse processo de rompimento induz uma reação inflamatória, que culmina na formação de colágeno na área afetada, promovendo a elevação e aprimoramento da aparência da cicatriz²⁷.

O uso de preenchedores dérmicos e subdérmicos para rejuvenescimento facial ganhou popularidade, visto que esses tratamentos oferecem resultados estéticos desejáveis, como uma aparência harmônica e atraente, sem a necessidade de cirurgias invasivas e sem o tempo de recuperação associado a procedimentos cirúrgicos. Embora nenhum procedimento esteja isento de riscos para o paciente, o uso adequado de preenchedores costuma estar relacionado a um risco menor e a um período de recuperação reduzido em comparação com a cirurgia²⁸. Entretanto, mesmo que os preenchedores têm o benefício de exigir um tempo mínimo de recuperação, trazem como desvantagens claras a durabilidade da ampliação do volume e o custo a longo prazo, já que há a previsão de necessidade de novos tratamentos¹⁴.

CONCLUSÃO

A harmonização orofacial apresenta um potencial significativo para melhorar a estética e a função em pacientes que passaram pelo tratamento de fissuras lábios palatais, mas é essencial uma abordagem cuidadosa e multidisciplinar para garantir os melhores resultados. Em conclusão, este caso demonstra que os preenchedores à base de ácido hialurônico, embora comumente utilizados para correção de tecidos saudáveis, podem ser empregados com sucesso na melhora estética das cicatrizes labiais.

REFERÊNCIAS

1. Lizar BĀBĀI, Arwa; IRVING, Melita. Orofacial Clefts: Genetics of Cleft Lip and Palate. **Genes**, 2023; 14(8): 1603.
2. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. **Lancet**. 2009; 374(9703):1773-85.
3. Salari, Nader et al. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, 2022; 123 (2); 110-120.
4. Martelli DR, Machado RA, Swerts, MSO, Rodrigues LAM, de Aquino SN, Júnior HM. Non syndromic cleft lip and palate: Relationship between sex and clinical extension. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2012; 78(5):116-120.
5. Freitas JAS et al. Rehabilitative treatment of cleft lip and palate: experience of the Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies-USP (HRAC-USP) - Part 2: Pediatric Dentistry and Orthodontics. **Journal of Applied Oral Science**, 2012; 20: 268-281.
6. Sinko K, Cede J, Jagsch R, Strohmayer AL, McKay A, Mosgoeller W, Klug C. Facial Aesthetics in Young Adults after Cleft Lip and Palate Treatment over Five Decades. **Sci Rep**. 2017; 20;7(1):15864.
7. Borges MC, Miranda CH, Santana RC, Bollela VR. Avaliação Formativa e aprendizado na saúde. **Medicina (Ribeirão Preto)** 2014;47(3):324-3
8. Langlois JH, Kalakanis L, Rubenstein AJ, Larson A, Hallam M, Smoot M. Maxims or myths of beauty? A meta-analytic and theoretical review. **Psychol Bull**. 2000;126(3):390-423.
9. Ferrari Júnior FM, Ayub PV, Capelozza Filho L, Pereira Lauris JR, Garib DG. Esthetic evaluation of the facial profile in rehabilitated adults with complete bilateral cleft lip and palate. **J Oral Maxillofac Surg**. 2015;73(1):169.e1-6.
10. Serratine PL, Paula Lopes; Barbosa, KL. Lip filling associated with subcision in a patient with cleft lip and palate. **Research, Society and Development**, 2022; 11(11): p. e458111133751-e458111133751.

11. Chong BF, Blank LM, Mclaughlin R, Nielsen LK. Microbial hyaluronic acid production. **Appl Microbiol Biotechnol**. 2005;66(4):341-51.
12. Dayan S, Bruce S, Kilmer S, Dover JS, Downie JB, Taylor SC, Skorupa A, Murphy DK. Safety and Effectiveness of the Hyaluronic Acid Filler, HYC-24L, for Lip and Perioral Augmentation. **Dermatol Surg**. 2015; 41 Suppl 1:S293-301.
13. Jones MC, Jones KL & Del Campo M. (2013). Fissuras labio palatais: etiologia e abordagens clínicas. **Journal of Craniofacial Research**, 2013; 5(2): 120-127.
14. Derderian CA. Commentary on: Cross-linked Hyaluronic Acid for Cleft Lip and Palate Aesthetic Correction: A Preliminary Report. **Aesthet Surg J Open Forum**. 2022 18;4:ojac069.
15. Molena KF, Pinto L de C, Dalben, G. da S. The use of hyaluronic acid in individuals with cleft lip and palate: Literature review. **Journal of Cleft Lip Palate and Craniofacial Anomalies**, 2021; 8(1), 143-148.
16. Mazzuco R, Hexsel D. Harmonização Orofacial: Um novo termo para um procedimento consolidado. **Cirurgia Dermatológica**, 2010; 36(9), 1444-1451.
17. Trotman CA, Phillips C, Essick GK, Faraway JJ, Losken HW, van Aalst, JA & Rogers L. Resultados funcionais da cirurgia de fissura labial. Parte II: Quantificação do movimento nasolabial. **Revista Fissura Palatina-Craniofacial**, 2007; 44(6), 607-616.
18. Silva DR, De Lima EM, Cunha, TM. Preenchimento facial em odontologia: técnica e aplicações. **Revista de Odontologia Estética**, 2018; 8(2), 120-134.
19. Stolic D, Jankovic M, Draskovic M, Slobodan Georgiev S, Stolic M. The Surgical Lips Deformity Corrected with Hyaluronic Fillers: A Case Report. **Journal of Medical Sciences**. 2015; 15; 3(3):423-425.
20. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Ácido hialurônico: Uma chave para a regeneração tecidual. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) General Subjects*, 2012; 1820(7), 1033-1040.
21. Fakhari A, Berklund C. Aplicações e avanços emergentes do ácido hialurônico na medicina. **Journal of Controlled Release**, 2013; 172(2): 365-378.
22. Lee JH, Kim HL, Lee MH, You KE. Efeitos do ácido hialurônico na cicatrização de feridas: um estudo experimental. **Journal of Wound Healing**, 2015;10(1), 15-20.
23. Smith L. Ácido hialurônico na estética facial: técnicas e aplicações. **Aesthetic Medicine Journal**, 2017; 3(4), 21-28.
24. Bhargava S, Cunha PR, Lee J, Kroumpouzou G. Acne Scarring Management: Systematic Review and Evaluation of the Evidence. **American Journal of Clinical Dermatology**, 2018;19(4), 459–477.
25. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. (2012). Acne vulgaris. **Lancet (London, England)**. 2012; 379 (9813), 361–372.
26. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. **Dermatol Surg**. 1995; 21(6):543-9.
27. Rullan PP, Olson R, Lee KC. A Combination Approach to Treating Acne Scars in All Skin Types: Carbolic Chemical Reconstruction of Skin Scars, Blunt Bi-level Cannula Subcision, and Microneedling A Case Series. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, 2020; 13(5), 19–23
28. Hung V, Zou P, Rhee HW, Udeshi ND, Craican V, Svinkina T, Carr SA, Mootha VK, Ting AY. Proteomic mapping of the human mitochondrial intermembrane space in live cells via ratiometric APEX tagging. **Mol Cell**. 2014; 17;55(2):332-41.