MEDICINA ESTÉTICA – Nº 87 – 2º T – 2026
DOI: 10.48158/MEDICINAESTETICA.087.05

Luis G., Luis S.[1]; Calbet Llopart, Neus[2]; Farrero Masferrer, Júlia[3]; Sala Fernández, Coral[4]; González Rodríguez, Mari Carmen[5]; Martínez Gutiérrez, Alfredo[6]; Ordiz García, Ignacio[7]; Sendròs Jiménez, Javier[8]; Miró Llosas, Aina[9]

[1]Cirujano plástico y médico especialista en medicina regenerativa y antienvejecimiento. Director médico, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
[2]Doctora en Biomedicina. Directora del departamento médico, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
[3]Biotecnóloga. Departamento médico, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
[4]Genetista. Departamento médico, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
[5]Farmacéutica bioquímica. Especialista en Dirección y Administración de Empresas Industriales. Directora I+D, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
[6]Doctor en Ciencias Biomédicas. Director de la unidad de biotecnología y científico de proyectos de innovación, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
[7]Doctor en Medicina. Departamento de Medicina Estética. Clínica "El Fontán", Oviedo.
[8]Nanotecnólogo. Director de Ingeniería Biomédica, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
[9]Biomédica. Departamento de Medical Marketing, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona.
https://www.seme.org/revista/autores/luis-luis

Recepción: 18/01/2026. Revisión: 02/02/2026. Aceptación: 06/03/2026. Publicación: 24/03/2026.

Dr. Luis Shotze Luis García

Rejuvenecimiento y diseño labial mediante neoestimulación y reposición tisular con mesofiller® nexha lips. Casos clínicos

Lip rejuvenation and design through tissue neo-stimulation and replacement with mesofiller® nexha lips. Clinical cases

RESUMEN

Introducción. El envejecimiento labial implica cambios estructurales y funcionales que afectan al volumen, definición, elasticidad e hidratación del tejido labial. Estos procesos se relacionan con el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la alteración progresiva de la matriz tisular superficial, lo que reduce la vitalidad y la capacidad de retención hídrica del labio. La combinación de ácido hialurónico (AH) reticulado con ácido succínico (AS) representa un abordaje dual que ofrece soporte estructural inmediato y una mejora progresiva del metabolismo celular. El objetivo de este estudio es describir la evolución clínica de tres pacientes tratadas con un complejo híbrido de AH y AS.

Casos clínicos. Se incluyeron tres mujeres, de entre 31 y 44 años, con pérdida de definición y volumen labial, así como alteraciones en la textura e hidratación del tejido. El tratamiento se realizó con mesofiller® nexha lips (20 mg/ml de AH reticulado + AS, y lidocaína 0,3%), utilizando una técnica personalizada en función de la anatomía de cada paciente. La evaluación se basó en fotografías clínicas de alta resolución.

Resultados. Todos los casos mostraron una mejora inmediata en volumen y forma, junto con un aspecto más hidratado y uniforme, que se mantuvo en los meses posteriores. Las pacientes refirieron una alta satisfacción destacando la naturalidad de los resultados.

Conclusiones. Estos casos muestran que mesofiller® nexha lips es una opción eficaz para el rejuvenecimiento y la armonización labial, ofreciendo resultados naturales y progresivos gracias a la combinación de soporte estructural y bioactivación metabólica inducida por el ácido succínico.

Palabras clave. Labio. Ácido hialurónico. Ácido succínico. Neoestimulación. Bioactivación metabólica. Armonización labial. Relleno labial. Estética labial.

DOI: 10.48158/MEDICINAESTETICA.087.05

ABSTRACT

Introduction. Ageing process affects volume, definition, elasticity and hydration of lip tissue, resulting in structural and functional changes. These processes are related to oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and superficial tissue matrix progressive alteration. This reduces lip's vitality and its capacity to retain water. Combining cross-linked hyaluronic acid (HA) with succinic acid (SA) provides immediate structural support while progressively improving cellular metabolism. This study aims to describe the clinical evolution of three patients treated with a hybrid HA-SA complex.

Cases report. Three women aged between 31 and 44 were included in the study. All women had lost lip definition and volume with alterations in tissue texture and hydration. Treatment was performed using a personalised technique based on each patient's anatomy, with mesofiller® nexha lips (20 mg/ml cross-linked HA + succinic acid and 0.3% lidocaine). Evaluation was based on high-resolution clinical photographs.

Results. Immediate improvement in volume and shape was observed in all cases, along with a more hydrated and uniform appearance, which was maintained in the following months. Patients reported high satisfaction, highlighting the naturalness of the results.

Conclusion. These cases demonstrate the effectiveness of Mesofiller® Nexha Lips for lip rejuvenation and harmonisation. Thanks to the combination of structural support and metabolic bioactivation induced by succinic acid, it offers natural and progressive results.

Keywords. Lip. Hyaluronic acid. Succinic acid. Neostimulation. Metabolic bioactivation. Lip harmonization. Lip fillers. Lip aesthetics.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la región labial es un proceso multifactorial impulsado por factores intrínsecos y extrínsecos que alteran de forma progresiva la estructura, función y calidad del tejido. La exposición a la radiación ultravioleta, la contaminación y el tabaco incrementa la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), generando daño oxidativo sobre los lípidos de membrana, proteínas y ADN celular, además de favorecer un aumento de la pérdida transepidérmica de agua (*transepidermal water loss*, TEWL) y una reducción de la elasticidad y cohesión del tejido labial [1]. Este entorno favorece la oxidación, afectando directamente a las mitocondrias y promoviendo mutaciones en el ADN mitocondrial (mtDNA); esto induce una reducción de la producción de ATP, que aporta la energía indispensable para mantener la actividad metabólica y la homeostasis del tejido mucoso [2].

La combinación de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial favorece la instauración de un estado de senescencia celular conocido como fenotipo secretor asociado a la senescencia (*senescence-associated secretory phenotype*, SASP), caracterizado por una menor capacidad de renovación y por la liberación de mediadores proinflamatorios que alteran la integridad de la matriz tisular superficial [3]. De forma paralela, la microinflamación crónica, asociada al envejecimiento, acelera la pérdida de hidratación, la irregularidad del tono y las alteraciones en la textura del tejido labial [4].

Clínicamente, el envejecimiento del labio se manifiesta como pérdida de volumen, disminución de turgencia, pliegues verticales más visibles y alteraciones en la uniformidad y luminosidad del color. También se observa una reducción de la hidratación y de la sensibilidad táctil, reflejo del deterioro de la mucosa [5]. En las mujeres, estos cambios pueden intensificarse tras la menopausia debido al descenso en los niveles de estrógenos, lo que reduce la secreción sebácea, modifica el grosor del labio y contribuye a cambios pigmentarios y funcionales [6].

La progresiva disfunción mitocondrial desempeña un papel central en estos cambios, dado que incluye alteraciones en la dinámica celular, con reducción de la biogénesis y menor capacidad de mitofagia, procesos que comprometen la eficiencia energética y la vitalidad del tejido labial [7].

Neoestimulación: una innovación terapéutica

Los abordajes actuales del envejecimiento buscan no solo una corrección inmediata, sino también influir en los procesos biológicos responsables del deterioro tisular. La neoestimulación se fundamenta en la sinergia entre ácido hialurónico (AH) reticulado y ácido succínico (AS) [8], proporcionando un doble efecto: primero, una corrección estructural inmediata, que aporta aumento de volumen e hidratación mediante una matriz reticulada altamente cohesiva. Segundo, una modulación progresiva del entorno celular, activando la función mitocondrial para aumentar la producción de ATP; lo que repercutirá en una reducción del daño oxidativo y la renovación de las mitocondrias senescentes [8].

Nexha Technology

Nexha Technology combina AH reticulado con AS en una matriz tridimensional diseñada para ofrecer un equilibrio óptimo entre soporte, flexibilidad y bioactivación metabólica. El AS se libera de forma gradual mediante el sistema *dual release*™, lo que permite una acción de estimulación sostenida sobre las células del tejido labial y su entorno metabólico. Esta liberación progresiva mejora la eficiencia energética mitocondrial, refuerza el equilibrio oxidativo y favorece mayor hidratación y uniformidad del tejido; aspectos especialmente relevantes en una región expuesta al estrés oxidativo y a un elevado grado de dinamismo (Figura 1) [8].

CASOS CLÍNICOS

Se seleccionaron tres pacientes mujeres, con edades entre 31 y 44 años, fototipos II–III según la clasificación de Fitzpatrick, que acudieron por pérdida de vitalidad labial y signos compatibles con envejecimiento de la región labial. Las pacientes presentaban, en distintos grados, disminución del volumen del bermellón, pérdida de tono y definición, deshidratación mucosa y pliegues labiales marcados. Ninguna tenía antecedentes médicos relevantes ni tratamientos previos recientes que pudieran influir en el análisis clínico. El tratamiento se realizó utilizando mesofiller® nexha lips, un relleno híbrido compuesto por AH reticulado (20 mg/ml) y AS, con lidocaína al 0,3% (mesoestetic® Pharma Group, Barcelona, España).

El seguimiento clínico se realizó principalmente mediante fotografías estandarizadas de alta resolución, obtenidas con una cámara convencional en condiciones de iluminación constante. Como herramientas complementarias se emplearon el analizador facial VISIA® (Canfield Scientific, Nueva Jersey, EE. UU.), la escala de valoración de la gravedad de las arrugas (*wrinkle severity rating scale*, WSRS) y la escala modificada de Fitzpatrick (*Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale*, MFWS) [9]; ambas utilizadas para valorar la severidad inicial y la evolución de las pacientes. Tras la finalización del tratamiento, se llevaron a cabo evaluaciones adicionales mediante la escala global de mejora estética (GAIS) y cuestionarios de satisfacción subjetiva, con el fin de integrar tanto el análisis clínico objetivable como la percepción individual de cada paciente. El tratamiento se realizó por el mismo médico, siendo 3 los evaluadores independientes de los resultados.

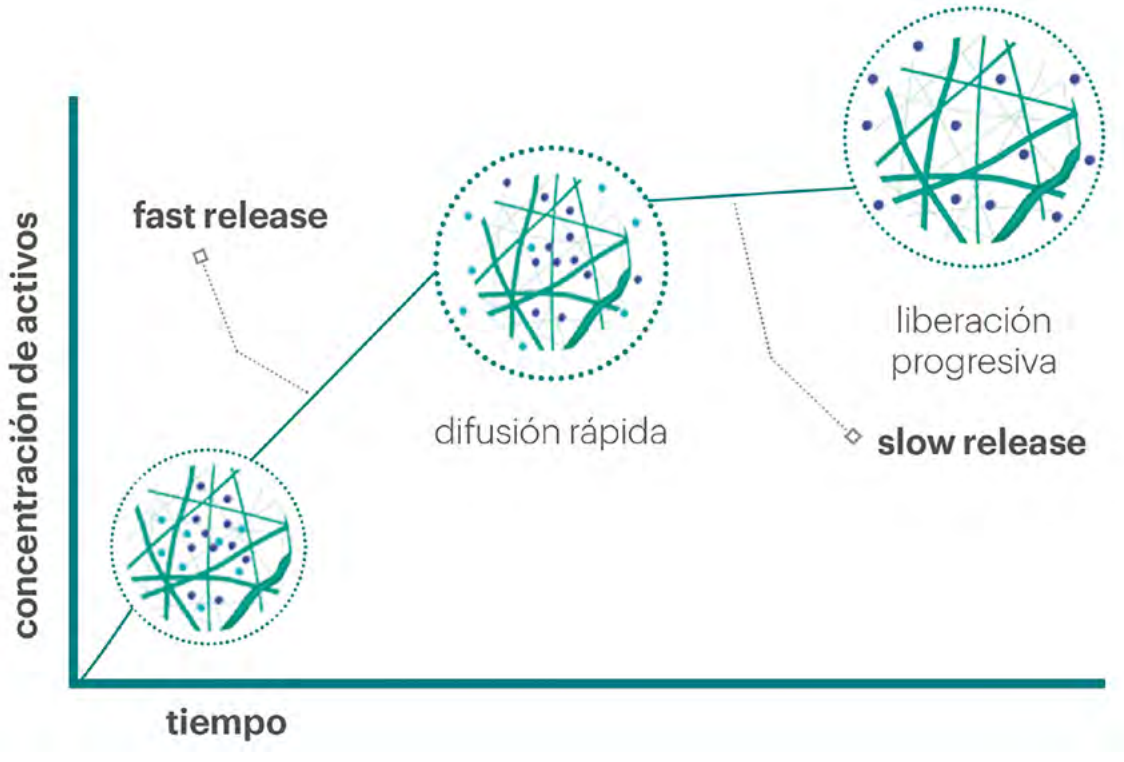

Figura 1. Representación esquemática del sistema de liberación progresiva (*dual release*™) del ácido succínico en la matriz de ácido hialurónico reticulado hasta 7 meses después.

DOI: 10.48158/MEDICINAESTETICA.087.05

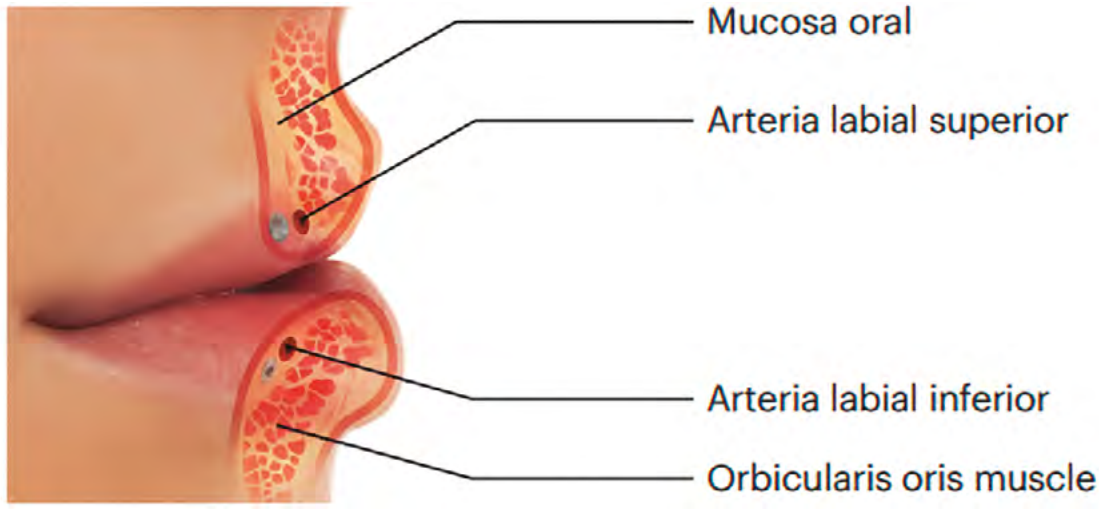

Figura 2. Anatomía simplificada de la mucosa labial.

Técnica de inyección

Se aplicaron técnicas de inyección específicas, en retrotrazado o bolus, según la morfología y necesidad de cada paciente, adaptándose al tipo de labio para maximizar la eficacia del tratamiento. Durante la inyección, se consideró cuidadosamente la anatomía de la mucosa labial para optimizar la distribución del producto y minimizar el riesgo de complicaciones (Figura 2) [10]. La inyección se realizó en el plano submucoso utilizando una aguja 27G, adaptando la dosis según la anatomía del labio y el objetivo estético de cada caso. Habitualmente se administró hasta 1 ml en la primera sesión, dejando abierta la posibilidad de realizar una segunda sesión en función de la respuesta tisular y del equilibrio final del labio.

Como recomendación complementaria, tras la infiltración se aconsejó el uso de un bálsamo labial con AH (HA densimatrix lips, mesoestetic® Pharma Group, Barcelona, España), útil para favorecer el moldeado suave del labio y como cuidado postprocedimiento, ayudando a mantener la hidratación y el confort durante los primeros días.

RESULTADOS

En los tres casos tratados con mesofiller® nexha lips se observó un aumento inmediato del volumen labial, acompañado de una atenuación visible de los pliegues y una mejora en la definición del contorno. El resultado inicial obtenido en cada paciente mantuvo en todo momento un aspecto natural, con una integración armónica del producto y una proyección equilibrada del labio. La documentación fotográfica recogida en las revisiones confirma estos hallazgos, evidenciando los cambios obtenidos a corto y medio plazo.

Caso clínico 1

Mujer de 44 años, fototipo III, con arrugas grado II según la escala WSRS. Presentaba disminución del volumen labial y tono apagado del bermellón, asociados a pérdida de vitalidad. Sin antecedentes personales de interés.

Se realizó un tratamiento personalizado de embellecimiento y rejuvenecimiento labial con un volumen total de 1 ml de mesofiller® nexha lips en una única sesión (día

Figura 3. A) Antes del tratamiento. B) Inmediatamente después de realizado. C) Resultado de 60 días después. Tras la inyección, se observó un efecto inmediato y natural con una mejoría clínica del volumen labial, acompañada con un leve eritema perioral. A los 60 días, el efecto de relleno en la región tratada permaneció estable, mejorando visiblemente el color y tono de los labios.

Figura 4. A) Antes del tratamiento. B) Inmediatamente después de realizado. C) Resultado de 60 días después. El efecto inmediato tras la inyección fue un aumento del volumen natural de los labios, acompañado de leve eritema perioral, considerado como reacción secundaria esperada. A los dos meses, los labios tratados presentaron mejoras en la hidratación y en su calidad, con una textura más suave y uniforme, así como una atenuación de las fisuras.

0). El producto se distribuyó de la siguiente manera: en el labio superior se administraron 2 bolos de 0,1 ml y 4 inyecciones lineales retrógradas de 0,05 ml; en el labio inferior se administraron 2 bolos de 0,1 ml, 1 bolo de 0,2 ml y 4 inyecciones lineales retrógradas de 0,05 ml (Figura 3).

Caso clínico 2

Mujer de 31 años, fototipo II, con piel seca y arrugas grado II según la escala WSRS. Presentaba pliegues labiales marcados y sequedad labial. Sin antecedentes personales de interés.

Se realizó un tratamiento labial personalizado mediante una única sesión con mesofiller® nexha lips en la visita inicial. El volumen total administrado fue de 0,9 ml, distribuidos de la siguiente manera: en el labio superior se realizaron 4 inyecciones lineales retrógradas de 0,1 ml y en el labio inferior 5 inyecciones lineales retrógradas de 0,1 ml (Figura 4).

Caso clínico 3

Mujer de 40 años, fototipo II, piel mixta, con arrugas grado II según la escala WSRS, con labios finos y deshidratados que presentan pliegues labiales marcados. Sin antecedentes médicos relevantes.

Se realizó un tratamiento según protocolo personalizado de embellecimiento y rejuvenecimiento labial. Se administró una única sesión de mesofiller® nexha lips durante la primera consulta. El volumen total inyectado fue de 1 ml, distribuido de la siguiente manera: en el labio superior se aplicaron 2 bolos de 0,1 ml y 4 inyecciones lineales retrógradas de 0,05 ml; en el labio inferior se administraron 2 bolos de 0,1 ml, 1 bolo de 0,2 ml y 4 inyecciones lineales retrógradas de 0,05 ml (Figura 5).

Durante el seguimiento, la evolución clínica de las pacientes tratadas mostró un efecto progresivo que alcanzó su punto máximo alrededor del día 60, en concordancia con el sistema *dual release*™, responsable de la liberación sostenida de AS. Esta acción bioactiva se reflejó en una mejora gradual de la calidad del tejido labial: mayor hidratación, textura más uniforme, optimización del tono y vitalidad del color, signos vinculados a una mejor gestión del equilibrio oxidativo y del metabolismo celular.

DISCUSIÓN

La persistencia del volumen a medio plazo apoya la sinergia entre el soporte inmediato del AH y la modulación metabólica inducida por el AS, especialmente relevante en una zona sometida a constante movimiento [8]. Según el trabajo de Martínez-Gutiérrez *et al* (2025), la combinación de AH y AS ejerce efectos complementarios sobre los distintos mecanismos implicados en el envejecimiento cutáneo [8].

Figura 5. A) Antes del tratamiento. B) Inmediatamente después de realizado. C) Resultado de 60 días después. Tras el tratamiento, se observó una atenuación inmediata de los pliegues labiales y un aumento del volumen de los labios, manteniendo un efecto natural y armónico. A los 60 días, la zona tratada presentó mejoras en la textura de la mucosa, una recuperación del tono y color labial y una reducción de los pliegues labiales. Los labios mantuvieron una forma con mayor volumen, y la textura de la mucosa se volvió más lisa e hidratada.

DOI: 10.48158/MEDICINAESTETICA.087.05

Regulación del entorno dérmico

El AH activa genes vinculados a procesos de autofagia, como ATG5 (*autophagy related 5*) ATG7 (*autophagy related 7*), Beclin1 y LC3, favoreciendo mecanismos de mantenimiento y reciclaje celular en fibroblastos senescentes [11,12]. El AS, por su parte, modula el fenotipo secretor asociado a la senescencia reduciendo mediadores inflamatorios y enzimas degradativas como metaloproteinasas (MMP1, MMP3), IL-6, IL-8 y CXCL10, mientras incrementa la expresión de genes estructurales relacionados con la síntesis y organización de matriz extracelular como COL1A1 (codifica la cadena pro-alpha1 del colágeno tipo I), y factores de crecimiento: CTGF (factor de crecimiento de tejido conectivo y TGF-β1 (factor de crecimiento transformante beta-1) [13,14].

De manera conjunta, estos cambios reflejan una disminución del entorno inflamatorio y catabólico y una potenciación de rutas asociadas a regeneración y estabilidad matricial.

Soporte metabólico y subcutáneo

En el compartimento subcutáneo, la combinación AH/AS estimula la adipogénesis y regula factores metabólicos clave, aumentando IGF1 y reduciendo TNFα. Este perfil sugiere un entorno menos inflamatorio y más favorable para la homeostasis tisular, contribuyendo a una mejor calidad del tejido.

Comunicación dermo-hipodérmica

El medio condicionado de adipocitos tratados con ambos compuestos incrementa en fibroblastos la expresión de genes como COL3A1, FN1 (fibronectina 1), EGF y ACTA2 (*actin alpha 2, smooth muscle*), asociados a síntesis de matriz, organización estructural y activación fibroblástica. Este efecto respalda una modulación paracrina que favorece la interacción funcional entre dermis e hipodermis.

En conjunto, la combinación de AH y AS no solo proporciona volumen y definición inmediata en el labio, sino que se fundamenta en una modulación biológica que actúa sobre la inflamación, degradación matricial, metabolismo celular y comunicación tisular, aspectos especialmente relevantes en una región altamente móvil y estructuralmente exigente.

Las pacientes reportaron un alto nivel de satisfacción, destacando la mejora de la hidratación, la disminución de la tendencia al agrietamiento, el aumento natural del volumen y la mayor definición global del labio. Los resultados percibidos fueron coherentes con las puntuaciones obtenidas en la escala GAIS, que reflejó valoraciones muy favorables tanto por parte de las pacientes como de los investigadores, sin registrarse eventos adversos relevantes ni opiniones negativas durante el seguimiento.

Este *case report* ilustra el potencial clínico de un relleno híbrido para abordar los signos tempranos y moderados de envejecimiento labial. No obstante, dadas las limitaciones inherentes a una serie de casos reducida, estos hallazgos deben interpretarse con cautela. Será necesario realizar estudios con muestras más amplias y diseños controlados para confirmar la eficacia, la duración del efecto y el perfil de seguridad observados, así como para comprender con mayor profundidad el impacto del AS en el metabolismo del tejido labial.

CONCLUSIONES

Los tres casos tratados con mesofiller® nexha lips resultaron en un aumento inmediato y natural del volumen labial, acompañado de una mejora progresiva en la calidad del tejido. Pasados unos meses, la evolución observada sugiere que la combinación de AH reticulado con AS no solo proporciona soporte estructural, sino que contribuye a optimizar el entorno metabólico del tejido labial, reflejándose en una hidratación más estable, una textura más uniforme y una apariencia globalmente revitalizada.

Las imágenes clínicas corroboraron la estabilidad de los resultados y la integración homogénea del producto, sin registrarse complicaciones relevantes a lo largo del seguimiento. El uso de técnicas de inyección personalizadas permitió adaptar el tratamiento a la anatomía de cada paciente, favoreciendo una armonización precisa y un elevado nivel de satisfacción.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento al equipo médico y técnico de mesoestetic® Pharma Group por su apoyo en la documentación clínica, obtención de las fotografías de alta resolución y coordinación del proceso. Del mismo modo, expresan su agradecimiento a las pacientes por su participación y disposición, imprescindibles para la elaboración de esta serie de casos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran su relación laboral con mesoestetic® Pharma Group, entidad responsable de la fabricación de mesofiller® nexha lips, producto empleado en los procedimientos clínicos presentados en este artículo. La empresa facilitó el material necesario para el desarrollo del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

(1). Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. Ageing Res Rev. 2015 May;21:16-29. https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.01.001

(2). Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. J Clin Invest. 2022 Jul 1;132(13):e158447. https://doi.org/10.1172/JCI158447

(3). Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, Liu S, Sarnoski EA, Freund A, Shirakawa K, Lim HW, Davis SS, Ramanathan A, Gerencser AA, Verdin E, Campisi J. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. Cell Metab. 2016 Feb 9;23(2):303-14. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.011

(4). Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB. Inflammaging and the Skin. J Invest Dermatol. 2021 Apr;141(4S):1087-1095. https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.006

(5). Sun F, Liu Y, Zhang T. Aging of the Human Lip: Current Knowledge and Clinical Implications. J Cosmet Dermatol. 2025 Aug;24(8):e70310. https://doi.org/10.1111/jocd.70310

(6). Caisey L, Gubanova E, Camus C, Lapatina N, Smetnik V, Lévêque JL. Influence of age and hormone replacement therapy on the functional properties of the lips. Skin Res Technol. 2008 May;14(2):220-5. https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2007.00283.x

(7). Zhang C, Gao X, Li M, Yu X, Huang F, Wang Y, Yan Y, Zhang H, Shi Y, He X. The role of mitochondrial quality surveillance in skin aging: Focus on mitochondrial dynamics, biogenesis and mitophagy. Ageing Res Rev. 2023 Jun;87:101917. https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101917

(8). Martinez-Gutierrez A, Cami H, Noya T, Gómez-Escalante S, Miró Llosas A, González MC. Hyaluronic and Succinic Acid: New Biostimulating Combination to Counteract Dermal and Subcutaneous Aging. Int J Mol Sci. 2025 Aug 5;26(15):7548. https://doi.org/10.3390/ijms26157548

(9). Shoshani D, Markovitz E, Monstrey SJ, Narins DJ. The modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. Dermatol Surg. 2008 Jun;34 Suppl 1:S85-91; discussion S91. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34248.x

(10). Bravo BSF, Bravo LG, Cornachini BG, Elias MC, Alves GLT. Navigating the Labial Artery: A Safer Approach to Submucosal Lip Filler Techniques. Life (Basel). 2025 Mar 21;15(4):509. https://doi.org/10.3390/life15040509

(11). Tran S, Juliani J, Harris TJ, Evangelista M, Ratcliffe J, Ellis SL, et al. BECLIN1 is essential for intestinal homeostasis involving autophagy-independent mechanisms through its function in endocytic trafficking. Commun Biol. 2024 Feb 20;7(1):209. https://doi.org/10.1038/s42003-024-05890-7

(12). Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research. Cell Res. 2014 Jan;24(1):9-23. https://doi.org/10.1038/cr.2013.169

(13). Chen Z, Zhang N, Chu HY, Yu Y, Zhang ZK, Zhang G, Zhang BT. Connective Tissue Growth Factor: From Molecular Understandings to Drug Discovery. Front Cell Dev Biol. 2020 Oct 29;8:593269. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.593269

(14). Massagué J, Sheppard D. TGF-β signaling in health and disease. Cell. 2023 Sep 14;186(19):4007-4037. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036