



Der Einsatz einer Kollagenmatrix zur Augmentation keratinisierter Gingiva um Zähne: Eine Pilotstudie



Myron Nevins, DDS¹/Marc L. Nevins, DMD, MMSc²
Soo-Woo Kim, DMD, MS³/Peter Schupbach, PhD⁴
David M. Kim, DDS, DMSc⁵

Diese prospektive Split-Mouth-Pilot-Fallstudie verglich den Einsatz einer zweischichtigen Kollagenmatrix (CM) mit einem autologen Gingivatransplantat (AGG) zur Verbreiterung der keratinisierten angewachsenen Gingiva. Fünf Patienten mit ungenügend breiter keratinisierter angewachsener Gingiva im posterioren Bereich des Unterkiefers wurden in diese Split-Mouth-Studie aufgenommen. In allen CM- und AGG-Transplantatbereichen wurde ein signifikanter Zuwachs an keratinisierter angewachsener Gingiva beobachtet. Die CM-Bereiche fügten sich nach 12 Monaten harmonisch in das umliegende Gewebe ein. In den AAG-Bereichen hingegen zeigten sich morphologische Unterschiede zur Umgebung. Biopsien ergaben bei jedem Patienten jeweils histologische Ähnlichkeiten zwischen den CM- und AGG-Bereichen, mit gereiftem Bindegewebe, das von keratinisiertem Epithel bedeckt war. Es bedarf noch zusätzlicher Untersuchungen, um CM als geeignete Alternative zu AGG bei der Verbreiterung von Bereichen mit einer insuffizienten keratinisierten angewachsenen Gingiva zu analysieren. (Int J Periodontics Restorative Dent 2011;31:367-373.)

¹ Klinischer Lehrbeauftragter, Division of Periodontology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

² Klinischer Assistenzprofessor, Division of Periodontology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

³ Research Fellow, Division of Periodontology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

⁴ P. Schupbach Histology, Research Laboratory for Implants and Biomaterials, Horgen, Schweiz.

⁵ Assistenzprofessor, Division of Periodontology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts, USA.

Korrespondenz an: Dr. Myron Nevins, Division of Periodontology, Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine, 188 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA; Fax: +1617-432-1897; E-Mail: nevinsperimp@aol.com

Eine funktionierende, gesunde mukogingivale Einheit ist wichtig für den Erhalt der knöchernen Stabilität um die Zähne. Dies zeigt sich in der größeren Bedeutung, die die Weichgewebsaugmentationen in der Praxis erhalten. Ein intaktes Band angewachsener keratinisierter Gingiva wird als kritische Komponente für die schützende Funktion der mukogingivalen Einheit betrachtet, obwohl die Minimalanforderungen an die Breite dieses Gewebetyps kontrovers diskutiert werden¹⁻⁶. Die exakte Menge an angewachsener Gingiva, die für den Erhalt parodontal gesunder Verhältnisse notwendig ist, wurde noch nicht definiert, obwohl 1 mm oder weniger bei einer guten Mundhygiene ausreichend erscheinen^{7,8}. Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass ein Minimum von 2 mm keratinisierter Gingiva (dies entspricht 1 mm angewachsener Gingiva) für die parodontale Gesundheit nötig ist⁹⁻¹¹.

Gingivale Augmentationen um natürliche Zähne oder Implantate werden aus verschiedenen Gründen vorgenommen: zur Vereinfachung der Plaquekontrolle, für einen verbesserten Komfort für den Patienten im Zusammenhang mit rekonstruktiven, prothetischen oder orthodontischen Behandlungen und zur Prävention von gingivalen Rezessionen¹². Zähne mit subgingivalen Ver-

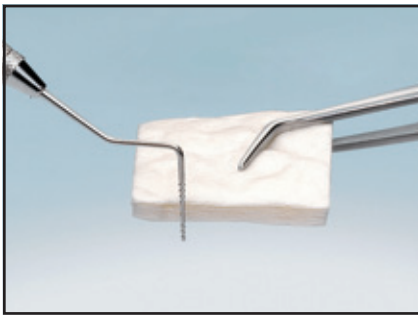
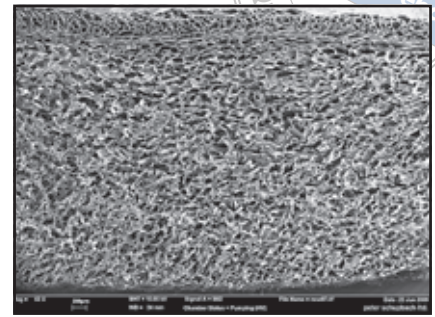


Abb. 1a (links) Kollagenmatrix (CM) aus porcinem Typ-I- und -III-Kollagen ohne Quervernetzung und chemische Vorbehandlung.

Abb. 1b (rechts) Die CM hat eine dünne, zelloklusive oberflächliche Schicht, die eine Anlagerung des Gewebes und die Wundheilung erlaubt und vernäht werden kann. Die dicke, poröse untere Schicht, die auf dem Gewebe des Empfängers liegt, unterstützt die Bildung eines Koagulums, das Einwachsen der Zellen und die Gewebeintegration.



sorgungen zeigen häufiger Entzündungen und Rezessionen, wenn nur schmale Bereiche einer angewachsenen Gingiva vorhanden sind, als Zähne mit subgingivalen Versorgungen und breiten Bereichen keratinisierter Gingiva¹³.

Kürzlich wurde von der FDA die 510(K)-Zulassung für eine xenogene porcine zweischichtige Kollagenmatrix (CM; Mucograft, Osteohealth) für den klinischen Einsatz gegeben. Die Kollagenmatrix besteht aus reinem Typ-I- und -III-Kollagen, das standardisiert und kontrolliert ohne Quervernetzung oder chemische Behandlung hergestellt wird. Die resorbierbare Kollagenmatrix sorgt für das Einwachsen des Gewebes und die Regeneration, indem CM die mukosale Zellmigration und Regeneration fördert (Abb. 1a und 1b)^{14,15}. In kürzlich veröffentlichten prospektiven klinischen Studien wurde CM zur Behandlung mukosaler Defizite und gingivaler Rezessionen als geeignete Alternative zu autogenen und anderen Weichgewebstransplantaten beschrieben^{15,16}. Ziel dieser prospektiven Split-Mouth-Fallserie war es, die Sicherheit und Effektivität von CM als Alternative zu autogenen Gingivatransplantaten (AGG) für die Erhöhung der angewachsenen Gingiva zu beurteilen.

Material und Methode

Fünf gesunde Patienten (Alter von 20 bis 70 Jahren), bei denen die Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden in die Studie aufgenommen. In jedem Fall zeigte der Patient 2 mm oder weniger angewachsene keratinisierte Gingiva bukkal der Seitenzähne bilateral im Unterkiefer (Abb. 2a, 2b, 3a und 3b). Nach einer eingehenden Diskussion möglicher Risiken des geplanten parodontalen Eingriffs und einer Überprüfung der Mundhygiene unterzeichneten die Patienten die Einwilligung nach Information, die auf der Helsinki-Deklaration von 1975, revidiert im Jahr 2000 basiert.

Klinische Beurteilung

Plaque- und Gingiva-Index, Taschentiefen, gingivale Rezessionen und die Breite der angewachsenen Gingiva wurden bukkal an jedem Test- (Behandlung mit CM) und Kontrollzahn (Behandlung mit AGG) zu Beginn und nach 12 Monaten erhoben. Die mukogingivale Grenzlinie wurde durch die koronale Verschiebung der alveolären Mukosa mit einer horizontal positionierten

Parodontalsonde bestimmt. Alle klinischen Messungen erfolgten auf den nächsten Millimeter gerundet mit einer UNC-15-Parodontalsonde (Hu Friedy). Klinische Fotos wurden in der Ausgangssituation und bei jeder Nachuntersuchung angefertigt.

Gingivaugmentation

Die Eingriffe für den Test- und den Kontrollbereich erfolgten in derselben Sitzung. Das chirurgische Vorgehen war auf beiden Seiten ähnlich. Nach einer initialen horizontalen Inzision mit einem 15er-Scalpell an der mukogingivalen Grenzlinie wurde die alveoläre Mukosa abgeschoben, um ein mit Periost bedecktes Transplantatbett zu erreichen. Die Test- bzw. Kontrollbehandlung erfolgte randomisiert auf den jeweiligen Seiten des Unterkiefers. Das AGG und das CM-Transplantat wurden auf eine ähnliche Größe zugeschnitten, um das Wundbett abzudecken. Anschließend wurden die Transplantate mit Nähten fixiert (Abb. 2c und 2d). Die Patienten kamen nach zwei, vier, sechs, acht und 13 Wochen zur Nachkontrolle. Nach 12 Monaten erfolgte eine Langzeitkontrolle.



Abb. 2a und 2b Ausgangssituation: Die Breite der angewachsenen Gingiva im fazialen Anteil der beiden Unterkiefer Eckzähne und ersten Prämolaren ist nicht ausreichend.



Abb. 2c und 2d Beide Transplantate wurden am Periost mit einer fortlaufenden Naht befestigt. (c) Eckzahn und Prämolare auf der linken Seite wurden mit CM behandelt und (d) die entsprechenden Zähne rechts mit AGG.



Abb. 2e 12 Monate nach dem Eingriff: Die mit CM augmentierte Seite zeigte eine stabile morphologische und ästhetische Erscheinung, die sich sehr gut in das umliegende Gewebe integriert.



Abb. 2f 12 Monate nach dem Eingriff: Auf der AGG-Seite gab es auch neue keratinisierte Gingiva, aber der Unterschied zum umliegenden Gewebe bleibt sichtbar.

Histologische Untersuchung

Ungefähr 13 Wochen nach der Augmentierung wurde auf beiden Seiten des Unterkiefers je ein Weichgewebsbiopsat mit einem 4,0-mm-Stanzinstrument (Uni-Punch, Premeier Medical) entnommen. Alle Proben wurden in 10 % neutral-gepuffertem Formalin gelagert und zur histologischen Untersuchung eingeschickt. Die Proben wurden zunächst mit 1,33 % Osmiumtetroxid für zwei Stunden nachfixiert, mit Phosphatpuffer gewaschen und in ein Epoxymaterial eingebettet (Sigma-Aldrich). Mit Diamantmessern (Diatome) und einem Leica-Ultracut-Microtom-UC6 wurden 2- μ m-Schnitte angefertigt und mit Methylblau-Azur II eingefärbt.

Statistische Analyse

Für jede klinische Messung wurden statistische Auswertungen wie Durchschnitt, Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Quantitative Unterschiede zwischen der Ausgangssituation und 12 Monate nach dem Eingriff wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest bewertet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Bewertung der Unterschiede zwischen den CM- und den AGG-Behandlungen eingesetzt. Alle Statistiken wurden mithilfe der STATA-9.1-Software berechnet (StatCorp). Ein P-Wert unter 0,05 galt als statistisch signifikant.

Ergebnis

Klinische Beobachtungen

Die Heilung verlief bei den Patienten problemlos und ohne eine negative Reaktion auf das Transplantat. Die Patienten gaben an, dass sie die Entnahme des Transplantats aus dem Gaumen lieber zugunsten des CM vermieden hätten. Die Test-(CM) und die Kontrollseite (AGG) zeigten eine normale Heilung, mit einer exzellenten Farbe und Textur im CM-Bereich im Vergleich zum AGG-Bereich. Bei der Langzeitkontrolle nach 12 Monaten war der Zugewinn an angewachsener Gingiva im CM-Bereich stabil (Abb. 2e und 3c). Die



Abb. 3a und 3b Ausgangssituation: Die angewachsene keratinisierte Gingiva im bukkalen Anteil der Prämolaren links und rechts ist nicht ausreichend.



Abb. 3c 12 Monate nach dem Eingriff mit CM: eine stabile und breitere keratinisierte Gingiva mit einer hervorragenden Integration in das umliegende Gewebe.



Abb. 3d 12 Monate nach dem Eingriff mit AGG: stabiler Bereich mit erweiterter keratinisierter Gingiva. Morphologisch sind Transplantat und umliegendes Gewebe unterschiedlich.

Kontur und Farbe des Gewebes der CM-Bereiche fügte sich harmonisch in das umliegende Gewebe ein. Bei den AGG-Bereichen hingegen war eine klare Abgrenzung sichtbar (Abb. 2f und 3d). Die Kontur und Farbe des AGG-Transplantats konnte deutlich von der Umgebung unterschieden werden.

Klinische Messungen

Der Wilcoxon-Rangsummentest zeigte im Vergleich der prä- mit den postoperativen Messungen in den CM- und AGG-Bereichen einen statistisch signifikanten Gewinn an keratinisierter Gingiva (CM: $P = 0,041$, AGG: $P = 0,042$). Der durchschnittliche Gewinn an keratinisierter Gingi-

va betrug postoperativ $3,1 \pm 0,6$ mm für die AGG- und $2,3 \pm 1,1$ mm für die CM-Bereiche. Für alle anderen gemessenen Werte ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den prä- und den postoperativen Messungen. Der Mann-Whitney-U-Test, der für den Vergleich der Veränderung der Messwerte herangezogen wurde, zeigte bei allen Messwerten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den CM- und den AGG-Bereichen, einschließlich der Veränderung bei der keratinisierten Gingiva und der Dicke des Epithels. Innerhalb der CM- und der AGG-Gruppe ergab sich ein statistisch signifikanter Gewinn an angewachsener Gingiva.

Histologische Beurteilung

Ungefähr 13 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff wurden bei vier Patienten Gewebeproben entnommen. Die histologischen Auswertungen der CM- und AGG-Bereiche waren für die jeweils einzelnen Patienten erstaunlich ähnlich. Ein reifes Bindegewebe war von einer gut geformten Schicht von keratinisiertem Epithel bedeckt, über dem überall noch ein schmales Band von dichtem Orthokeratin lag. Die Morphologie der Reteleiste war bei jedem Patienten für den Test- und den Kontrollbereich vergleichbar. Zwischen den Patienten ergaben sich hierfür jedoch große Unterschiede (Abb. 4a bis 4d). In keinem Fall fanden sich Entzündungszellen. Kleine fibröse Überreste von CM waren die

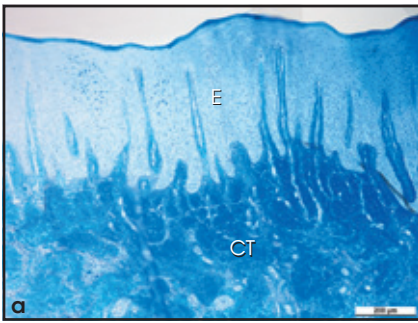


Abb. 4a und 4b Die Biopsate aus (a) AGG- und (b) CM-Bereichen waren histologisch ähnlich, mit reifem Bindegewebe, das von keratinisiertem Epithel bedeckt war. Es zeigte sich ein schmales Band von dichter Orthokeratinisierung über dem Epithel aller Proben. Die Größe und das Aussehen der Reteleiste waren intraindividuell vergleichbar. E = Epithel; R = Überreste des CM; CT = Bindegewebe.

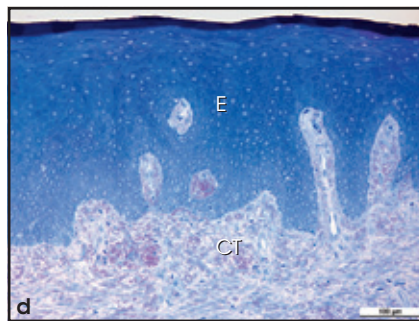
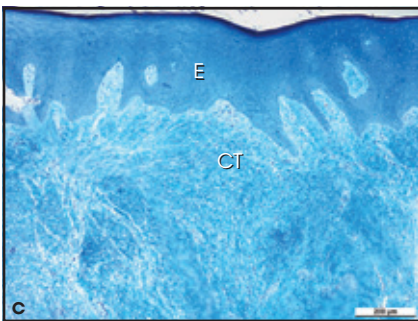
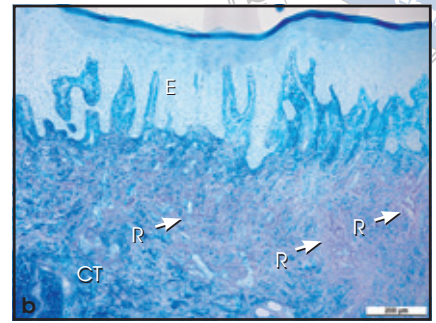


Abb. 4c und 4d Die Biopsate aus (c) AGG- und (d) CM-Bereichen waren histologisch vergleichbar, mit reifem Bindegewebe, das von keratinisiertem Epithel bedeckt ist. E = Epithel; CT = Bindegewebe.

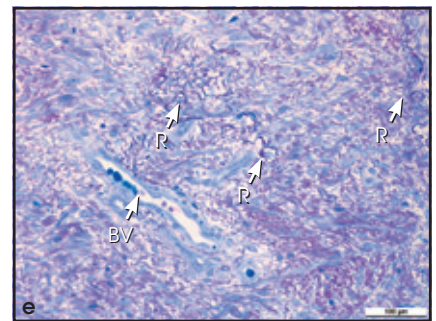


Abb. 4e Hohe Vergrößerung aus Abb. 4d, auf der man die kleinen, faserigen Überreste des CM (R) erkennt. BV = Blutgefäß.

einzigsten Anzeichen dafür, dass ein Transplantatmaterial angewendet worden war (Abb. 4b, 4d und 4e).

Diskussion

Die Diskussion über die minimal notwendige Breite der angewachsenen keratinisierten Gingiva wird sicher weiterhin geführt. Trotzdem zeigen evidenzbasierte Untersuchungen, dass für eine parodontale Gesundheit ein intakter mukogingivaler Komplex mit einer adäquaten Breite an keratinisierter Gingiva notwendig ist¹⁻¹³. Das AGG ist zwar noch immer der Goldstandard für die Regeneration der keratinisierten Gingiva, die Morbidität an der Entnahmestelle und die begrenzte Verfügbarkeit des Gewebes unterstützen jedoch

das Interesse daran, weniger invasive Alternativen zu finden^{1,2,12,17-29}. Ein zweiter Eingriffsbereich erhöht das Risiko der Morbidität, durch das Spendermaterial können Unterschiede in Farbe und Textur auftreten und das Material liegt nur in beschränkter Menge vor³⁰. Manche Behandler bevorzugen den Einsatz einer azellulären dermalen Matrix, die jedoch während der Einheilung stark schrumpfen kann und histologisch nicht vollständig integriert wird²²⁻²⁴. Die Ergebnisse der aktuellen Studie deuten darauf hin, dass CM eine mögliche Alternative zu AGG und einer Gewebeentnahme aus dem Gaumen für die Regeneration der keratinisierten Gingiva um Zähne darstellt.

Klinische Beobachtungen über einen Zeitraum von 12 Monaten zeigten

bessere ästhetische Ergebnisse in den CM- im Vergleich zu den AGG-Bereichen. Im Gegensatz zur anatomischen Diskrepanz zwischen AGG und dem umgebenden Gewebe integrierten sich die CM-Bereiche sehr gut in das umliegende Gewebe, ohne einen deutlich sichtbaren Übergang wie in den AGG-Bereichen.

Histologisch waren, wenn überhaupt, bei den jeweiligen Patienten nur wenige Unterschiede zwischen dem Test- und dem Kontrollbereich sichtbar. Dies deutet auf eine gleichwertige Regeneration des Gewebes in den CM- und den AGG-Bereichen hin. Histologische Unterschiede wurden zwischen den einzelnen Patienten beobachtet, was aber auf die normalen individuellen Unterschiede in Gewebewachstum und -rei-

fung jedes Patienten zurückgeführt werden kann.

Nach ungefähr 13 Wochen zeigte sich eine vollständige Integration des CM in das umliegende Gewebe und es waren auch nur noch wenige faserige Überreste des Transplantats sichtbar. Laut aktuellen Theorien führt die Stabilisierung des Koagulums durch das CM zu einer organisierten und vaskularisierten regenerativen Heilung. Die verbesserte spongiöse Schicht, die direkt auf dem freien Periost zu liegen kommt, beinhaltet sowohl intakte als auch fragmentierte Kollagenfasern. Diese fragmentierten Fasern erlauben das Aufdrehen der enthaltenen Proteinstränge, die so versteckte oder verschlüsselte Aminosäuresequenzen freilegen, die die Regeneration verbessern^{31, 32}.

Obwohl die vorliegende Studie den Einsatz von CM als Alternative zu AGG für den Aufbau keratinisierter Gingiva um Zähne stark unterstützt, sind weitere langfristige prospektive randomisierte Multicenter-Studien notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie zwischen CM und AGG unterstützen weitere Untersuchungen zur Beurteilung der Rolle von CM als geeignete Alternative zu AGG für die Augmentation in Bereichen mit insuffizienter keratinisierter Gingiva.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. Stuart Kay für seine Unterstützung und wissenschaftliche Beratung bei der Herstellung dieser Arbeit.

Literatur

1. Agudio G, Nieri M, Rotundo R, Franceschi D, Cortellini P, Pini Prato GP. Periodontal conditions of sites treated with gingival-augmentation surgery compared to untreated contralateral homologous sites: A 10- to 27-year long-term study. *J Periodontol* 2009;80:1399-1405.
2. Dorfman HS, Kennedy JE, Bird WC. Longitudinal evaluation of free autogenous gingival grafts. A four-year report. *J Periodontol* 1982;53:349-352.
3. Kennedy JE, Bird WC, Palcanis KG, Dorfman HS. A longitudinal evaluation of varying widths of attached gingiva. *J Clin Periodontol* 1985;12:667-675.
4. Wennström JL. Lack of association between width of attached gingiva and development of soft tissue recession. A 5-year longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1987;14:181-184.
5. Kisch J, Badersten A, Egelberg J. Longitudinal observation of "unattached," mobile gingival areas. *J Clin Periodontol* 1986; 13:131-134.
6. Salkin LM, Freedman AL, Stein MD, Bassouny MA. A longitudinal study of untreated mucogingival defects. *J Periodontol* 1987;58:164-166.
7. Maynard JG Jr, Wilson RD. Physiologic dimensions of the periodontium significant to the restorative dentist. *J Periodontol* 1979;50:170-174.
8. Nevins M. Attached gingiva—Mucogingival therapy and restorative dentistry. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1986; 6:9-27.
9. Lang NP, Löe H. The relationship between the width of keratinized gingiva and gingival health. *J Periodontol* 1972; 43:623-627.
10. Wennström JL. Mucogingival therapy. *Ann Periodontol* 1996;1:671-701.
11. Wilson RD. Marginal tissue recession in general dental practice: A preliminary study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1983;3:40-53.
12. Hall WB, Lundergan WP. Free gingival grafts: Current indications and techniques. *Dent Clin North Am* 1993;37: 227-243.

13. Stetler KJ, Bissada NF. Significance of the width of keratinized gingiva on the periodontal status of teeth with submarginal restorations. *J Periodontol* 1987;58:696-700.
14. Mucograft FDA-approved package insert. Wolhusen, Switzerland: Geistlich Pharma.
15. Sanz M, Lorenzo R, Aranda JJ, Martin C, Orsini M. Clinical evaluation of a new collagen matrix (Mucograft prototype) to enhance the width of keratinized tissue in patients with fixed prosthetic restorations: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009;36:868-876.
16. McGuire MK, Scheyer ET. Xenogeneic collagen matrix with coronally advanced flap compared to connective tissue with coronally advanced flap for the treatment of dehiscence-type recession defects. *J Periodontol* 2010;81:1108-1117.
17. Sullivan HC, Atkins JH. Free autogenous gingival grafts. I. Principles of successful grafting. *Periodontics* 1968;6:121-138.
18. Pini Prato GP, Rotundo R, Magnani C, Soranzo C. Tissue engineering technology for gingival augmentation procedures: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:552-559.
19. McGuire MK, Nunn ME. Evaluation of the safety and efficacy of periodontal applications of a living tissue-engineered human fibroblast-derived dermal substitute. I. Comparison to the gingival autograft: A randomized controlled pilot study. *J Periodontol* 2005;76:867-880.
20. Mohammadi M, Shokrgozar MA, Mofid R. Culture of human gingival fibroblasts on a biodegradable scaffold and evaluation of its effect on attached gingiva: A randomized, controlled pilot study. *J Periodontol* 2007;78:1897-1903.
21. McGuire MK, Scheyer ET, Nunn ME, Lavin PT. A pilot study to evaluate a tissue-engineered bilayered cell therapy as an alternative to tissue from the palate. *J Periodontol* 2008;79:1847-1856.
22. Wei PC, Laurel L, Geivelis M, Lingen MW, Maddalozzo D. Acellular dermal matrix allografts to achieve increased attached gingiva. Part 1. A clinical study. *J Periodontol* 2000;71:1297-1305.
23. Wei PC, Laurell L, Lingen MW, Geivelis M. Acellular dermal matrix allografts to achieve increased attached gingiva. Part 2. A histological comparative study. *J Periodontol* 2002;73:257-265.
24. Harris RJ. Gingival augmentation with an acellular dermal matrix: Human histologic evaluation of a case—Placement of the graft on bone. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001;21:69-75.
25. Harris RJ. Clinical evaluation of 3 techniques to augment keratinized tissue without root coverage. *J Periodontol* 2001;72:932-938.
26. Harris RJ. Gingival augmentation with an acellular dermal matrix: Human histologic evaluation of a case—Placement of the graft on periosteum. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:378-385.
27. Yan JJ, Tsai AY, Wong MY, Hou LT. Comparison of acellular dermal graft and palatal autograft in the reconstruction of keratinized gingiva around dental implants: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:287-292.
28. Nevins M, Nevins ML, Camelo M, Camelo JMB, Schupbach P, Kim DM. The clinical efficacy of DynaMatrix extracellular membrane in augmenting keratinized tissue. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30:151-161.
29. Nevins ML. Tissue-engineered bilayered cell therapy for the treatment of oral mucosal defects: A case series. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010;30:31-39.
30. Brasher WJ, Rees TD, Boyce WA. Complications of free grafts of masticatory mucosa. *J Periodontol* 1975;46:133-138.
31. White DP, Caswell PT, Norman JC. alpha v beta3 and alpha5beta1 integrin recycling pathways dictate downstream Rho kinase signaling to regulate persistent cell migration. *J Cell Biol* 2007;177:515-525.
32. Egles C, Shamis Y, Mauney JR, Volloch V, Kaplan DL, Garlick JA. Denatured collagen modulates the phenotype of normal and wounded human skin equivalents. *J Invest Dermatol* 2008;128:1830-1837.