

# Hungarian Medical Journal

## A corneális sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	HMJ-D-16-00070R1
<b>Full Title:</b>	A corneális sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix
<b>Article Type:</b>	Összefoglaló közlemény
<b>Keywords:</b>	corneális kollagének; corneális proteoglikánok; corneális extracelluláris mátrix; corneális sebgyógyulás
<b>Corresponding Author:</b>	Tibor Hortobágyi, M.D., Ph.D., FRCPath University of Debrecen Medical and Health Sciences Centre Debrecen, HUNGARY
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	University of Debrecen Medical and Health Sciences Centre
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Gréta Varkoly, M.D.
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Gréta Varkoly, M.D. János Bencze Tibor Hortobágyi, M.D., Ph.D., FRCPath László Módis, M.D., Ph.D, DSc
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p>A bulbusra óraüveg-szerűen ráfekvő cornea a szem első fénytörő közege. A szaruhártya átlátszóságát az azt felépítő rendezett, lamelláris elhelyezkedésű kollagénrostoknak, valamint a rostok között kapcsolatot teremtő leucinban gazdag proteoglikánoknak köszönheti. A felnőtt corneát főként fibrilláris kollagénrostok építik fel. A fibrillumokhoz kapcsolódó kollagének és a non-fibrilláris kollagének kisebb mennyiségben vannak jelen a szaruhártyában. A cornea fő proteoglikánjai keratán-szulfát tartalmú proteoglikánok, melyek mellett dermatán-szulfát tartalmú proteoglikánok is megtalálhatóak. A proteoglikán szintézis defektusai az egyedi szerkezet felbomlásához, a normálisnál vastagabb átmérőjű kollagénrostok kialakulásához vezet. Az abnormális extracelluláris mátrix szerkezet corneális betegségeket, ezáltal a szaruhártya transzparenciájának elvesztését eredményezi. A proteoglikánok és kollagénrostok a sebgyógyulásban is kiemelt szerepet töltenek be. A corneát ért sérülés következtében az extracelluláris mátrixot termelő keratociták növekedési faktorok hatására fokozott kollagén és proteoglikán szintézisbe kezdenek. A különböző növekedési faktorok a sérült corneában több helyről származhatnak. A sebgyógyulásban résztvevő sejtek és növekedési faktorok arányától függően rendezett extracelluláris mátrix vagy hegszövet alakul ki.</p>

DEBRECENI EGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
PATHOLOGIAI INTÉZET  
NEUROPATHOLOGIAI TANSZÉK

Tanszékvezető: Dr. Hortobágyi Tibor



UNIVERSITY OF DEBRECEN  
FACULTY OF MEDICINE  
INSTITUTE OF PATHOLOGY  
DEPARTMENT OF NEUROPATHOLOGY

Chairperson:

Dr Tibor Hortobágyi MD, PhD, FRCPath, EFN

---

4032 Debrecen Nagyerdei krt. 98., tel.: 36-52/255-248, fax: 36-52/255-248; [www.neuropathology.hu](http://www.neuropathology.hu)

T.c.

**Dr. Rácz Károly**

*egyetemi tanár*

Főszerkesztő - Orvosi Hetilap

„Az ember halhatatlan lélek,  
s annak legfőbb széke, az emberi agy  
jelöli ki a kultúra ösvényét”

Széchenyi István

**Tárgy:** Javított kézirat benyújtása

Tisztelt Főszerkesztő Úr!

**'A corneális sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix'** című kéziratunk bírálatát megkaptuk, az észrevételeket köszönettel vettük. Az irodalomjegyzéket az Orvosi Hetilap előírásainak megfelelően átdolgoztuk, a hiányosságokat pótoltuk.

Bizakodunk, hogy eme javítások után a közlemény megjelenhet az Orvosi Hetilapban.

Tisztelettel és üdvözlettel,

Debrecen, 2016. március 29.

**Dr. Módis László**  
*levelező szerző*

**Dr. Hortobágyi Tibor** *FRCPath*  
*levelező szerző*

## **A corneális sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix**

### **The corneal wound-healing and the extracellular matrix**

Varkoly Gréta dr.<sup>1</sup>, Bencze János<sup>1</sup>, Hortobágyi Tibor dr. PhD<sup>1\*</sup>, Módis László dr. PhD DSc<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék,

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szemklinika

#### **Levelező szerzők:**

Dr. Módis László, DE ÁOK Szemészeti Klinika, 4032 Debrecen Nagyerdei krt. 98, email: [modis.laszlo@med.unideb.hu](mailto:modis.laszlo@med.unideb.hu), tel: (52) 411-600

Dr. Hortobágyi Tibor, DE ÁOK Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék, 4032 Debrecen Nagyerdei krt. 98, email: [hortobagyi@med.unideb.hu](mailto:hortobagyi@med.unideb.hu), tel: (52) 411-600

Nyilatkozom, hogy a közlemény más folyóiratban nem jelent meg, illetve máshová beküldésre nem került.

Nyilatkozom, hogy a szerzői instrukciókat elolvastam, azokat tudomásul vettem.

**Anyagi támogatás:** NAP\_KTIA\_13\_NAP-A-II/7 (HT); AGR\_Piac\_13-1-2013-0008

**Szerzői munkamegosztás:** A kézirat megszüvegezésében mind a négy szerző részt vett. A szerzők a kézirat végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

**Érdekeltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

\*Hortobágyi Tibor és Módis László egyaránt 'utolsó szerző'

## Magyar nyelvű összefoglaló

A bulbusra óraüveg-szerűen ráfekvő cornea a szem első fénytörő közege. A szaruhártya átlátszóságát az azt felépítő rendezett, lamelláris elhelyezkedésű kollagénrostoknak, valamint a rostok között kapcsolatot teremtő leucinban gazdag proteoglikánoknak köszönheti. A felnőtt corneát főként fibrilláris kollagénrostok építik fel. A fibrillumokhoz kapcsolódó kollagének és a non-fibrilláris kollagének kisebb mennyiségben vannak jelen a szaruhártyában. A cornea fő proteoglikánjai keratán-szulfát tartalmú proteoglikánok, melyek mellett dermatán-szulfát tartalmú proteoglikánok is megtalálhatóak. A proteoglikán szintézis defektusai az egyedi szerkezet felbomlásához, a normálisnál vastagabb átmérőjű kollagénrostok kialakulásához vezet. Az abnormális extracelluláris mátrix szerkezet corneális betegségeket, ezáltal a szaruhártya transzparenciájának elvesztését eredményezi. A proteoglikánok és kollagénrostok a sebgyógyulásban is kiemelt szerepet töltenek be. A corneát ért sérülés következtében az extracelluláris mátrixot termelő keratociták növekedési faktorok hatására fokozott kollagén és proteoglikán szintézisbe kezdenek. A különböző növekedési faktorok a sérült corneában több helyről származhatnak. A sebgyógyulásban résztvevő sejtek és növekedési faktorok arányától függően rendezett extracelluláris mátrix vagy hegszövet alakul ki.

Kulcsszavak: corneális kollagének, corneális proteoglikánok, corneális extracelluláris mátrix, corneális sebgyógyulás

## Angol nyelvű összefoglaló

1  
2  
3  
4 The cornea is the first refractive element of the eye. The transparency of the cornea results  
5 from the regularly arranged collagen fibrils, forming lamellar structure and the leucin rich  
6 proteoglycans, which make interactions between the fibrils. The adult cornea consists mainly  
7 of fibril-forming collagens. The cornea has a less amount of fibril associated and non-fibrillar  
8 collagens. The main proteoglycans of the cornea are keratan-sulfate proteoglycans and it also  
9 contains dermatan-sulfate proteoglycans. Disorders of the proteoglycan synthesis lead to the  
10 disruption of the unique pattern and result in thicker collagen fibrils. The abnormal structure  
11 of the extracellular matrix can generate corneal disorders and the loss of corneal transparency.  
12 Furthermore, proteoglycans and collagens have an important role in wound healing. In injury  
13 the keratocytes produce higher amounts of collagens and proteoglycans mediated by of  
14 growth factors. Depending on the ratio of the cells and growth factors the extracellular matrix  
15 returns to normal or corneal scar tissue develops.  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

27 Keywords: corneal collagens, corneal proteoglycans, corneal extracellular matrix, corneal  
28 wound healing  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Rövidítések

1  
2  
3 CTGF = (connective tissue growth factor) kötőszöveti növekedési faktor

4  
5 ECM = extracelluláris mátrix

6  
7 EGF = (epidermal growth factor) epidermális növekedési faktor

8  
9 FACIT = (fibril associated collagens with interrupted triple helices) Fibrillumokhoz  
10 kapcsolódó kollagének

11  
12 FGF-2 = (fibroblast growth factor) fibroblaszt növekedési faktor

13  
14 GAG = glükózaminoglikán

15  
16 IGF-I = (insulin-like growth factor I) inzulin-szerű növekedési faktor I

17  
18 IGF-II = (insulin-like growth factor II) inzulin-szerű növekedési faktor II

19  
20 IL-I = interleukin 1

21  
22 KGF = (keratinocyta growth factor) keratinocita növekedési faktor

23  
24 PG = proteoglikán

25  
26 TGF- $\alpha$  = (transforming growth factor  $\alpha$ ) transzformáló növekedési faktor  $\alpha$

27  
28 TGF- $\beta$  = (transforming growth factor  $\beta$ ) transzformáló növekedési faktor  $\beta$   
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 A cornea a szem első fénytörő közege. A szaruhártya a szem külső, rostos burkát  
2 alkotja a sclerával együtt. Mikroszkópiusan öt rétegből áll. A külső, külvilág felé eső réteg  
3 az epithelium corneae. Alatta helyezkedik el a Bowman-membrán (membrana limitans  
4 anterior). A szaruhártya középső, annak 90%-át kitevő rétege a stroma corneae. A Descemet-  
5 membrán (membrana limitans posterior) a stroma alatt helyezkedik el. A legbelső réteg az  
6 endothelium corneae [1] (1. ábra).  
7  
8  
9

10 A cornea stromája extracelluláris mátrixban gazdag réteg, mely főleg kollagénrostokból és  
11 proteoglikánokból épül fel, melyek között módosult fibroblasztok, a keratociták (a stroma  
12 volumenének 2-3%-át teszik ki) foglalnak helyet [2]. A szaruhártya átlátszóságát a rendezett,  
13 egyenlő átmérőjű, egymástól egyenlő távolságban lévő, ortogonális lamellákba rendeződő  
14 kollagénrostoknak köszönheti. Ezen egyedi szerkezet kialakításában a proteoglikánok is  
15 fontos szerepet játszanak [1]. A stromát felépítő kollagénrostok főként fibrilláris kollagének  
16 (I-es és V-ös típusú kollagénrostok). Ezek mellett kisebb mennyiségben megtalálhatóak az ún.  
17 FACIT kollagének (fibril-associated collagens with interrupted triple helices) (XII-es és XIV-  
18 es típusú kollagének), valamint non-fibrilláris rostok (XIII-as és XVIII-as típusú  
19 kollagénrostok) [1, 3].  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

29 A stromában négy leucinban gazdag proteoglikán van jelen: decorin, lumican, mimecan,  
30 keratocan. A decorin dermatán-szulfát tartalmú proteoglikán. Az interfibrilláris távolság  
31 szabályozása révén a stromális lamellák pontos elrendeződéséért felelős [4]. A lumican,  
32 mimecan és keratocan keratán-szulfát tartalmú proteoglikánok, feladatuk a kollagénrostok  
33 átmérőjének kialakítása [5]. Kis mennyiségben heparán-szulfát molekulák is megjelennek a  
34 stromális extracelluláris mátrixban, melyeket az epithelium termel [1].  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

## 42 **Stromális kollagének**

### 43 *Kollagén szintézis*

44 Jelenleg 28 féle kollagén típus ismert [1]. Minden kollagén molekula trimer, azaz  
45 három polipeptid lánc ( $\alpha$ -lánc) egymás köré tekeredve tripla helixet alkot [6], így a kollagén  
46 molekula 1, 2 vagy 3 különböző gén terméke lehet. Az  $\alpha$ -lánc három féle aminosavból épül  
47 fel. A láncon belül minden harmadik aminosav glicin, amelyet rendszerint hidroxylisin vagy  
48 hidroxyprolin előz meg, és általában prolin követ (2. ábra). A hidroxyprolin kulcsszerepet tölt  
49 be a tripla helix stabilizálásában, a hidroxylisin pedig a glikolizációban fontos, mivel a  
50 hidroxylisil maradékokhoz cukorcsoportok kapcsolódnak.  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 A kollagén szintézis intra- és extracelluláris lépések sorozata. A kollagén molekula  
2 szintézise a fibroblasztok durva felszínű endoplazmatikus retikulumában (rough endoplasmic  
3 reticulum, rER) kezdődik. Az itt képződő polipeptid láncok bekerülnek a rER és a Golgi-  
4 készülék ciszternáiba, ahol a polipeptidlánc fontos poszttranszlációs módosulásai játszódnak  
5 le. A 20 aminosavból álló szignálpeptid lehasadásán kívül, a prolin és lizin aminosavak  
6 hidroxylálása, majd egyes hidroxylmaradékok glikolizációja is megtörténik. Ezt követően  
7 három polipeptid lánc tripla helixet alkot, melyben minden egyes  $\alpha$ -lánc 1014 aminosavból  
8 áll. A polipeptid láncok terminális szakaszai, az N- és C-terminális propeptidek nem  
9 tekerednek fel, ezek globuláris formát öltenek és diszulfid hidakat tartalmaznak. A  
10 polipeptidláncok között hidrogénkötések alakulnak ki, melyek stabilizálják a kollagén  
11 molekula alakját. Az így képződött molekula a prokollagén.  
12

13 Miután a prokollagén molekula exocytosisal kijut a secretoros vesiculumból, a kollagén  
14 szintézis lépései extracellulárisan folytatódnak. A sejtmembránhoz kötött prokollagen-  
15 peptidáz lehasítja a globuláris N-és C-terminális doméneket, ezáltal kialakul a kollagén  
16 molekula [7].  
17

### 18 **Proteoglikánok a corneában**

19 Minden proteoglikán (PG) molekula egy tengelyfehérjéből (core proteinből) épül fel.  
20 Ehhez egy vagy több glükózaminoglikán (GAG) oldallánc kapcsolódik, melyek ismétlődő  
21 diszacharid egységekből álló hosszú láncú poliszacharidok [8]. Ezek akár a 70 kDa-os méretet  
22 is elérhetik [4]. A proteoglikánok mindegyike besorolható a következő három csoport  
23 valamelyikébe: kapcsolódhatnak a plazmamembránhoz, hyaluronsavhoz (a hyaluronsav egy  
24 olyan GAG, mely nem kapcsolódik tengelyfehérjéhez), vagy a kollagén molekulák  
25 fibrillumá formálódását modulálják [4].  
26

27 A PG molekulákat GAG oldalláncokról kapják nevüket, így a GAG láncoknak alapján  
28 a PG-ok három típusát különítjük el. Kondroitin/dermatán-szulfát, keratán-szulfát és heparán-  
29 szulfát tartalmú proteoglikánok.  
30

31 A tengelyfehérjék a durva felszínű endoplazmatikus retikulumban szintetizálódnak,  
32 majd GAG oldalláncok kapcsolódnak hozzájuk a Golgi-készülékben [9]. A dermatán-szulfát  
33 és heparán-szulfát szerin oldalláncokon keresztül kapcsolódik a PG molekula felszínéhez, míg  
34 a keratán-szulfát aszparaginhoz kötődik. A corneális proteoglikánok szoros kapcsolatba  
35 lépnek az extracelluláris mátrix más komponenseivel.  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



## A stromális extracelluláris mátrix (ECM) összetétele

1  
2  
3  
4 A cornea stromája döntően kollagénrostokból és proteoglikánokból áll. A  
5 kollagénrostok között kis számban keratociták [10], monociták és dendritikus sejtek  
6 helyezkednek el.  
7

8  
9 A corneát főként fibrilláris kollagénrostok építik fel (I, III, V, VI, XI-es típusú kollagének).  
10 A FACIT kollagének (XII és XIV-es típusú kollagének) és a non-fibrilláris kollagének (XIII  
11 és XVIII-as típusú kollagének) kisebb mennyiségben vannak jelen a szaruhártyában (*I.*  
12 *táblázat*).  
13  
14

15  
16 A fő stromális fibrilláris kollagének az I-es és V-ös típusú kollagének [11], melyeket a  
17 lamellák között elhelyezkedő keratociták termelnek. Az I-es típusú kollagén, fő fibrilláris  
18 kollagénként a stromális rostok 80-90 %-át alkotja, míg az V-ös típusú kollagén minor  
19 fibrilláris kollagén, amely a rostok 10-20%-át teszi ki a cornea stromájában [12]. Az V-ös  
20 típusú kollagén a leucinban gazdag proteoglikánokkal együtt fontos regulációs szerepet tölt be  
21 a kollagénrostok egyenlő átmérőjének kialakításában. Az V-ös típusú kollagének a  
22 fibrillumok szerveződése során az I-es típusú rostok közé interkalálódnak. Erre a regulációs  
23 szerepre bizonyítékul szolgál az, hogy amennyiben az V-ös típusú kollagének százalékos  
24 aránya csökken, a kollagénrostok átmérője növekszik, mennyiségük pedig csökken [13].  
25  
26

27  
28 A fibrillumok egyedi elrendeződésében és egyenlő átmérőjének kialakításában az V-ös  
29 típusú kollagének mellett a FACIT kollagének és GAG-kal asszociált PG molekulák is részt  
30 vesznek azáltal, hogy kapcsolódnak a fibrilláris kollagének felszínéhez [8]. A GAG-ok a PG  
31 molekulák tengelyfehérjéin keresztül kapcsolódnak a kollagénhez, mégpedig úgy, hogy hat  
32 PG molekula kapcsolódik egy kollagénmolekulához, ezáltal a fibrillumon belül minden egyes  
33 kollagénmolekulát hat szomszédos kollagén vesz körül [14].  
34  
35

36  
37 A felnőtt, humán cornea négy proteoglikánt tartalmaz. A decorin dermatán-szulfát tartalmú  
38 proteoglikán, szerepe a stromalamellák pontos elrendeződésének szabályozása az egyenlő  
39 interfibrilláris távolság kialakítása révén. A lumican, a keratocan és a mimecan keratán-szulfát  
40 tartalmú PG-ok [15] [16], melyek az V-ös típusú kollagénnel a kollagénrostok átmérőjének  
41 szabályozásáért felelősek [12].  
42  
43

44  
45 Egereken végzett vizsgálatok során kimutatták, hogy a lumican gén (homozigóta) deléciója  
46 esetén a kollagénrostok átmérőjének szabályozása zavart szenvedett, így magas százalékuk  
47 abnormálisan vastag volt, amelynek következtében bilaterális corneális homály alakult ki.  
48 Ezen felül a lumican fontos szerepet játszik a sebgyógyulásban. Immunológiai folyamatokban  
49  
50  
51  
52

1 a makrofágok a keratán-szulfát oldalláncok eltávolítása után a lumican tengelyfehérjéjéhez  
2 kapcsolódnak [17].

3 A proteoglikán szintézis defektusai a fibrillumok organizációjának megbomlásához  
4 vezetnek, ami eleinte corneális homályt, majd akár vakságot okozhat [18]. A keratán-szulfát  
5 PG szintézis károsodása corneális dystrophiához vezet, mely a szaruhártya öröklött, nem  
6 gyulladással megbetegedése [19] [20]. A tengelyfehérjét kódoló gén mutációja cornea planat  
7 okoz, mely a szaruhártya görbületének ellaposodását jelenti [21].  
8  
9  
10  
11  
12

### 13 **Extracelluláris mátrix szintézis a corneális sebgyógyulás során**

14  
15  
16  
17  
18 Embrionális korban a keratoblasztok termelik az stromális extracelluláris mátrixot,  
19 mely főleg hialuronsavból és vízből áll [22]. A cornea ebben a fejlődési stádiumban vastagabb  
20 és végleges transzparenciájának még csak 40%-át érte el. Később a keratoblasztok  
21 keratocitákká differenciálódnak az embrionális stromában, bár ekkor még nem szintetizálnak  
22 a felnőtt extracelluláris mátrixra jellemző, elegendő mennyiségű kollagént és keratán-szulfát  
23 tartalmú proteoglikánt. A kollagénben és PG-okban gazdag stromális ECM későbbi, 100%-os  
24 transzparenciát biztosító elrendeződésének kialakulásáért a keratociták felelősek.  
25  
26  
27  
28  
29  
30

31 A fejlett, sérüléstől mentes szaruhártyában a stromális keratocitákat folyamatos, de  
32 minimális kollagén és PG szintézis jellemzi. Sebgyógyulás esetében azonban a keratociták  
33 különböző növekedési faktorok hatására aktiválódnak, és intenzív extracelluláris mátrix  
34 szintézisbe kezdenek a stroma szerkezetének helyreállítása érdekében [4].  
35  
36  
37

38 Ha az epitheliumon keresztül a stromát is sérülés éri, az epitheliális sejtek által termelt IL-1  
39 a stromába diffundál és Fas-Fas ligand kapcsolatok által a sebzés szomszédságában  
40 elhelyezkedő keratocyták apoptózison mennek keresztül [23]. Az életképes keratocyták  
41 aktiválódnak és ECM-et termelnek. A sebzés kapcsán a stromában átmeneti hipercellularitás  
42 alakul ki. Ezt a hipercellularitást, olyan miofibroblasztok hozzák létre, melyek citoplazmája  $\alpha$   
43 simaizom aktint tartalmaz. Az  $\alpha$  simaizom aktin egy protein, amely a seb összehúzódságának  
44 elősegítésében játszik szerepet. Az  $\alpha$  simaizom aktint tartalmazó miofibroblasztok nagy  
45 mennyiségű kollagént, hialuronsavat és biglican PG-t, és csak kis mennyiségű keratán-szulfát  
46 tartalmú PG-okat szintetizálnak. Ennek következménye egy dezorganizált, opálos ECM  
47 kialakulása [4]. A miofibroblaszt szaporulat létrejöttében a corneális epithelium és a bazális  
48 membrán kulcsszerepet tölt be [24], ez bizonyítja a bazális membrán kiemelkedő szerepét a  
49 corneális sebgyógyulásban. [25]  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 A sebgyógyulás folyamán miofibroblasztok átalakulhatnak fibroblasztokká, amelyek csak  
2 úgy, mint a keratociták, nagy mennyiségű kollagént, keratocant, lumicant szintetizálnak,  
3 ezáltal organizált, transzparens ECM-et formálnak.  
4

5 A stromális reparáció során a keratocitákat stimuláló növekedési faktorok öt különböző  
6 helyről származhatnak (2. táblázat). A cornea stromájában, a könnyfilmben, a makrofágokban  
7 és gyulladással sejtekben, az epithéliumban, valamint a keratocitákban egyaránt termelődnek  
8 növekedési faktorok [4]. A már említett IL-1 - amely a corneális epithéliumban, a  
9 keratocitákban és a fibroblasztokban termelődik – fontos regulációs szerepet játszik a  
10 keratociták apoptózisában, illetve az életképes sejtek aktivációjában, ezáltal a stroma szöveti  
11 organizációjában. Az IL-1 ezen kívül serkenti a keratocitákban a KGF (keratinocita growth  
12 factor) termelődését [23]. A stromában termelődő IGF-I és IGF-II sebgyógyulás alatt  
13 aktiválják a keratocitákat, melyek ezen növekedési faktor hatására proliferálni kezdenek és  
14 ECM-et termelnek. IGF-I receptorok az epitheliális sejteken is megtalálhatóak [26], így az  
15 IGF-I a könnyfilmben termelődő TGF- $\alpha$ -val együtt az epitheliális sejtek migrációját serkenti  
16 [27]. A makrofágok által termelt EGF szintén a corneális epithelen fejti ki hatását. Maga az  
17 epithelium is képes növekedési faktorok szintézisére. Az itt termelődő TGF- $\beta$  hatást gyakorol  
18 a stromális keratocitákra, ezáltal önmaguk is képesek lesznek növekedési faktorok  
19 szintézisére. A KGF (keratinocyte growth factor), a TGF- $\beta$ -hoz hasonlóan a keratocitákat  
20 növekedési faktor termelésére serkenti, ezáltal a keratociták önmaguk és más keratociták  
21 proliferációját és ECM termelését fokozzák, azáltal, hogy FGF-2 és CTGF (connective tissue  
22 growth factor) növekedési faktorokat termelnek [27].  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37

38 Az FGF-2 a sejtproliferációt nagyobb mértékben stimulálja, mint a kollagén szintézist,  
39 nem úgy, mint az IGF-I és a TGF- $\beta$ . Ezek a növekedési faktorok nagyobb mértékben  
40 stimulálják a kollagén szintézist és kevésbé a sejtproliferációt. A TGF- $\beta$  ezen felül stimulálja  
41 a hialuronsav, fibronectin, valamint a biglikán szintézisét is, így szerepe lehet a fibrotikus  
42 ECM kialakításában is, valamint sebgyógyulás során a miofibroblaszt transzformációt  
43 regulálják [4].  
44  
45  
46  
47  
48  
49

## 50 **Összegzés**

51  
52  
53  
54  
55 Az öt rétegből felépülő cornea nagy része kollagénrostokból és proteoglikánokból  
56 felépülő extracelluláris mátrixból áll. Ezen komponensek rendezett elhelyezkedése teszi  
57 átlátszóvá a szaruhártya [1]. A cornea főleg I-es és V-ös típusú kollagénrostokból áll. Az I-es  
58 típusú kollagén a fő fibrillum formáló kollagén, míg az V-ös típusú kollagén a  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1 proteoglikánokkal együtt a kollagénrostok egyenlő átmérőjének kialakításában játszik fontos  
2 szerepet. Az ECM négy fő proteoglikánja a mimecan, lumican, keratocan és a decorin [8].

3 A kollagénrostok és a proteoglikánok a cornea embrionális fejlődése, valamint a  
4 sebgyógyulás alatt is fontos szerepet töltenek be az egyedi ECM elrendeződés kialakításában,  
5 valamint megőrzésében. Sérülés esetén a stromális reparáció során a növekedési faktorok is  
6 fontos szerepet kapnak, mivel ezek regulálják az ECM szerveződését [27]. A növekedési  
7 faktorok (IL-1, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , FGF-2, IGF-2, EGFR, CTGF) termelődhetnek a  
8 könnyfilmben, az epitheliumban, a stromában, a keratocitákban és a makrofágokban is. A  
9 növekedési faktorok a keratociták stimulálása révén extracelluláris mátrix termelést indukál,  
10 és arányuktól függően rendezett ECM vagy hegszövet alakul ki [4].  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Irodalomjegyzék

1. Michelacci, Y. M., *Collagens and proteoglycans of the corneal extracellular matrix*. Braz. J. Med. Biol. Res., 2003. **36**(8): p. 1037-1046.
2. Szalai, E., Felszeghy, Sz., Hegyi, Z., et al., *Fibrillin-2, tenascin-C, matrilin-2, and matrilin-4 are strongly expressed in the epithelium of human granular and lattice type I corneal dystrophies*. Mol. Vis., 2012. **18**: p. 1927-1936
3. Meek, K. M., Fullwood, N. J., *Corneal and scleral collagens—a microscopist's perspective*. Micron, 2001. **32**(3): p. 261-272.
4. Hassell, J. R., Birk, D. E., *The molecular basis of corneal transparency*. Exp. Eye Res., 2010. **91**(3): p. 326-335.
5. Hayashida, Y., Akama, T. O., Beecher N., et al., *Matrix morphogenesis in cornea is mediated by the modification of keratan sulfate by GlcNAc 6-O-sulfotransferase*. PNAS, 2006. **103**(36): p. 13333-13338.
6. von der Mark, H., von der Mark, K., Gay, S., *Study of differential collagen synthesis during development of the chick embryo by immunofluorescence: I. Preparation of collagen type I and type II specific antibodies and their application to early stages of the chick embryo*. Dev. Biol., 1976. **48**(2): p. 237-249.
7. Robert, L., Legeais, J. M., Robert, A. M., et al., *Corneal collagens*. Path. Biol., 2001. **49**(4): p. 353-363.
8. Scott, J. E., *Extracellular matrix, supramolecular organisation and shape*. J. Anat., 1995. **187**(Pt 2): p. 259-269.
9. Prydz, K., Dalen K. T., *Synthesis and sorting of proteoglycans*. J. Cell Sci., 2000. **113**(2): p. 193-205.
10. Chen, S., Mienaltowski, M. J., Birk, D. E., *Regulation of corneal stroma extracellular matrix assembly*. Experimental eye research, 2015. **133**: p. 69-80.
11. Lewis, P.N., Pinali, C., Young, R. D., et al., *Structural interactions between collagen and proteoglycans are elucidated by three-dimensional electron tomography of bovine cornea*. Structure, 2010. **18**(2): p. 239-245.
12. Sun, M., Chen, S., Adams, S. M., et al., *Collagen V is a dominant regulator of collagen fibrillogenesis: dysfunctional regulation of structure and function in a corneal-stroma-specific Col5a1-null mouse model*. J. Cell Sci., 2011. **124**(23): p. 4096-4105.
13. Meek, K. M., Leonard, D. W., *Ultrastructure of the corneal stroma: a comparative study*. Biophys. J., 1993. **64**(1): p. 273-280.
14. Müller, L. J., Pels E., Schurmans L. R. H. M., et al., *A new three-dimensional model of the organization of proteoglycans and collagen fibrils in the human corneal stroma*. Exp. Eye Res., 2004. **78**(3): p. 493-501.
15. Kao, W.W.-Y., Liu, C.-Y., *Roles of lumican and keratan on corneal transparency*. Glycoconj. J., 2002. **19**(4-5): p. 275-285.
16. Bouhenni, R., Hart, M., Al-Jastaneiah, S., et al., *Immunohistochemical expression and distribution of proteoglycans and collagens in sclerocornea*. Int. Ophthalmol., 2013. **33**(6): p. 691-700.
17. Amjadi, S., Mai, K., McCluskey P., et al., *The role of lumican in ocular disease*. ISRN Ophthalmol., 2013: 6323022013
18. Chakravarti, S., Petroll, W. M., Hassell J. R., et al., *Corneal opacity in lumican-null mice: defects in collagen fibril structure and packing in the posterior stroma*. IOVS, 2000. **41**(11): p. 3365-3373.
19. Nakazawa, K., Hassell, J. R., Hascall V. C., et al., *Defective processing of keratan sulfate in macular corneal dystrophy*. J. Biol. Chem., 1984. **259**(22): p. 13751-13757.

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65
20. Varkoly, G., Bencze, J., Hortobágyi, T., et al., *The corneal wound-healing and the extracellular matrix (A corneális sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix)*. Orvosi Hetilap, 2016. (in Hungarian - közlésre elküldve)
  21. Pellegata, N. S., Dieguez-Lucena, J. L., Joensuu, T., et al., *Mutations in KERA, encoding keratocan, cause cornea plana*. Nat. Gen., 2000. **25**(1): p. 91-95.
  22. Meier, S., Hay, E. D., *Stimulation of extracellular matrix synthesis in the developing cornea by glycosaminoglycans*. PNAS, 1974. **71**(6): p. 2310-2313.
  23. Wilson, S. E., Mohan, R. R., Mohan, R. R., et al., *The Corneal Wound Healing Response:: Cytokine-mediated Interaction of the Epithelium, Stroma, and Inflammatory Cells*. Prog. Ret. Eye Res, 2001. **20**(5): p. 625-637.
  24. Wilson, S. E., *Corneal myofibroblast biology and pathobiology: generation, persistence, and transparency*. Exp. Eye Res., 2012. **99**: p. 78-88.
  25. Torricelli, A. A. M., Wilson, S. E., *Cellular and extracellular matrix modulation of corneal stromal opacity*. Exp. Eye Res., 2014. **129**: p. 151-160.
  26. Li, D. Q., Tseng, S. C. *Three patterns of cytokine expression potentially involved in epithelial-fibroblast interactions of human ocular surface*. J. Cellular Phys., 1995. **163**(1): p. 61-79.
  27. Fu-Shin, X.Y., Jia, Y., Keping, X., et al., *Growth factors and corneal epithelial wound healing*. Brain Res. Bullet., 2010. **81**(2): p. 229-235.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

## Ábrajegyzék

*1. ábra. A cornea rétegei*

*2. ábra. A kollagénrost szerkezete*

*1. táblázat. Corneális kollagének*

Fibrilláris kollagének	I, III, V, VI, XI
FACIT kollagének	XII, XIV
Non-fibrilláris kollagének	XIII, XVIII

Magyarázat: FACIT = fibril associated collagens with interrupted triple helices



2. táblázat. Növekedési faktorok és termelőési helyük a corneális sebgyógyulás során

Könnyfilm	TGF- $\alpha$
Epithelium	IL-1, TGF- $\beta$
Stroma	IGF-I, IGF-II
Makrofágok és gyulladáso- s sejtek	EGF
Keratociták	IL-1, FGF-2, CTGF, KGF

Magyarázat:

CTGF = (connective tissue growth factor) kötőszöveti növekedési faktor

EGF = (epidermal growth factor) epidermális növekedési faktor

FGF-2 = (fibroblast growth factor) fibroblaszt növekedési faktor

IGF-I = (insulin-like growth factor I) inzulin-szerű növekedési faktor I

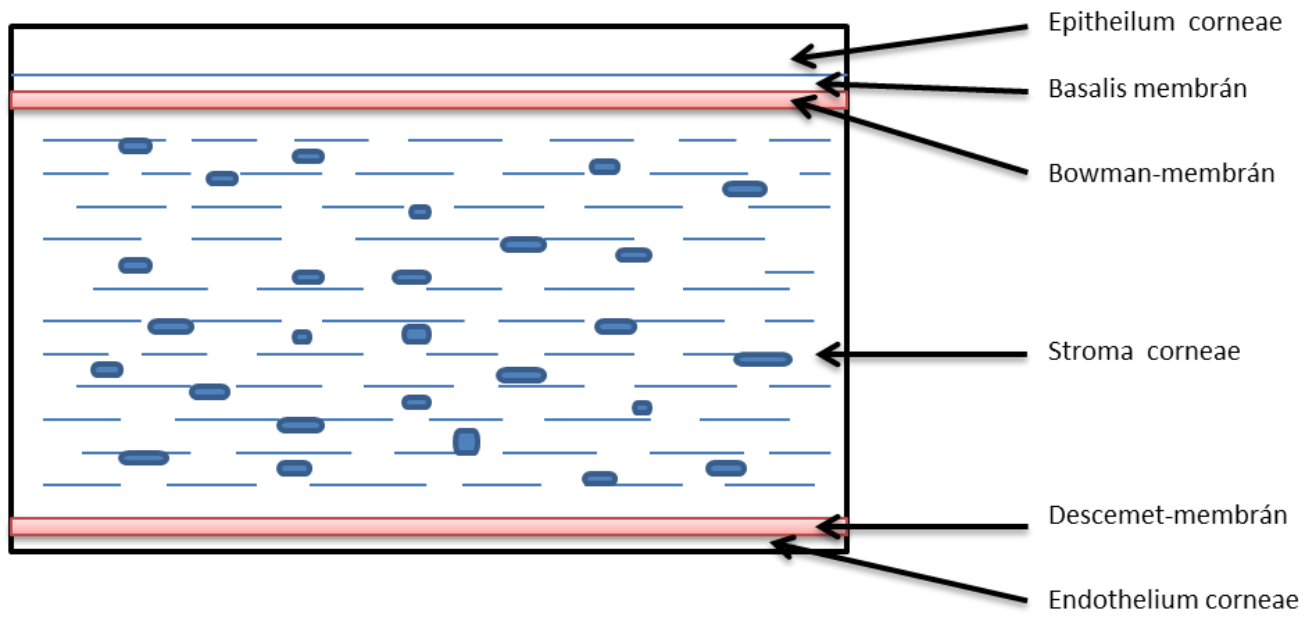
IGF-II = (insulin-like growth factor II) inzulin-szerű növekedési faktor II

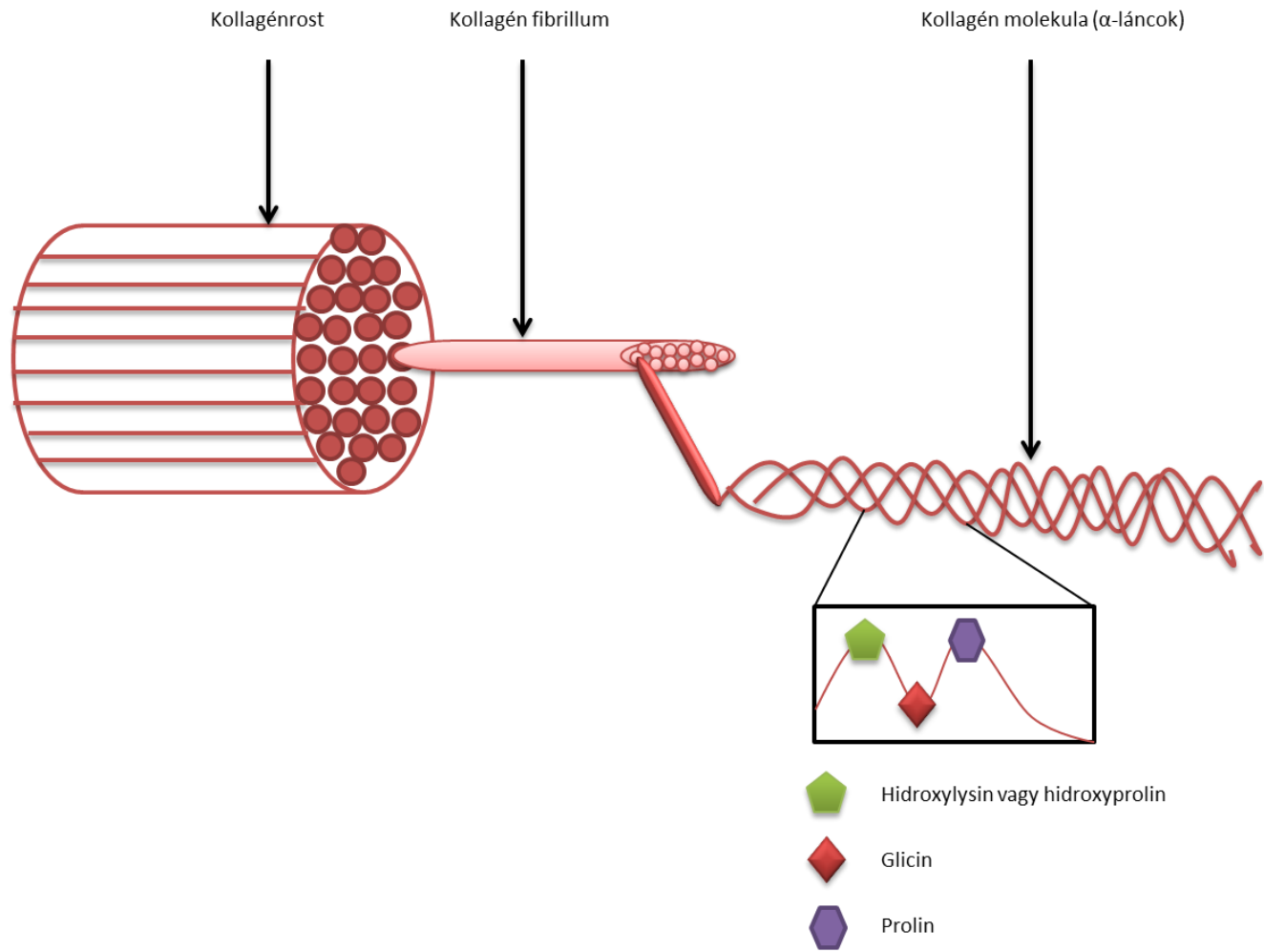
IL-1 = interleukin 1

KGF = (keratinocyt growth factor) keratinocita növekedési faktor

TGF- $\alpha$  = (transforming growth factor  $\alpha$ ) transzformáló növekedési faktor  $\alpha$

TGF- $\beta$  = (transforming growth factor  $\beta$ ) transzformáló növekedési faktor  $\beta$





## Nyilatkozat közlési és felhasználási engedélyről Green Open Access lehetőséggel

**Szerző**Név: Varkoly GrétaCím: DE Pathologia Intézet, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.E-mail cím: varkolygreta@freemail.hu**Kiadó**Akadémiai Kiadó Zrt.  
Prielle Kornélia u. 21–35.  
1117 Budapest

A nyilatkozatot a folyóirat szerkesztőségének címére kell küldeni.

**A cikk adatai**Cím: A corneális sebgyógyulás és az extracelluláris mátrixFolyóirat: Orvosi HetilapTársszerzők: Bencze János, Hortobágyi Tibor, Módis László**I. A Szerző nyilatkozatai**

Alulírott Szerző a jelen nyilatkozat aláírásával kötelezettséget vállalok a fenti cikk Kiadó részére történő átadására, továbbá hozzájárulok ahhoz, hogy a Kiadó a fent megjelölt cikket a fent megjelölt folyóiratban közzétegye. Elfogadom és hozzájárulok ahhoz, hogy a szerkesztőség és/vagy a Kiadó a cikket a közzétételt megelőzően független szakmai bírálóknak („peer review”) vesse alá, s ennek eredményétől függően döntsön a cikk megjelentetéséről. Tudomásul veszem, hogy a cikkel kapcsolatos kiadói és felhasználási jogok a közzétételt követően a jelen nyilatkozatban foglalt feltételekkel kizárólagosan a Kiadót illetik.

Nyilatkozom továbbá, hogy a Kiadónak a jelen nyilatkozat mellékletét képező Open Access modelljét megismertem, tudomásul veszem, hogy a cikkel kapcsolatos szerzői vagyoni jogok gyakorlására a „Green Open Access / Self Archiving” feltétel rendszer szerint leszek a továbbiakban jogosult.

Végül nyilatkozom, hogy a cikk elkészítése, illetve a cikkel kapcsolatos kiadói és felhasználási jogoknak a Kiadó részére történő engedélyezése a részemről ingyenesen történt, a Kiadóval szemben semmilyen pénzbeli díjazásra vagy költségtérítésre vonatkozó igényem nincs, a cikknek a Kiadó általi, szerzői minőségem feltüntetésével történő közzétételét (a publikációs lehetőség biztosítását) a felhasználási jogok engedélyezésével szemben arányos és elégséges ellenértéknek tekintem.

**II. A cikk átadása**

A Szerző köteles a cikket a folyóirat szerkesztőségével és/vagy a Kiadóval egyeztetett időpontig elektronikus feldolgozásra alkalmas formátumban a szerkesztőség részére átadni. Amennyiben a kéziratot a szerkesztőség és/vagy a Kiadó megjelenésre alkalmasnak találja, a Kiadó megszervezi, hogy a cikk elfogadott, első publikálása előtti változatát a szerkesztőség elküldje a Szerző jelen nyilatkozatban megadott címére. A Szerző vállalja, hogy a cikket a javításokkal (amennyiben szükségesek) három napon belül a szerkesztőségbe visszaküldi, s tudomásul veszi, hogy kizárólag formai javításokra szorítkozhat, tartalmi változtatások ebben a szakaszban már nem lehetségesek.

**III. A Kiadó felhasználási joga**

A fenti I. pont szerinti nyilatkozat értelmében a cikk térbeli és időbeli korlátozás nélküli közlési (kiadói) és felhasználási joga kizárólagosan a Kiadót illeti, beleértve ebbe a cikk földrajzi, nyelvi, időbeli, példányszám vagy más egyéb korlátozás nélküli tárolásának, számítógéppel vagy elektronikus adathordozón történő rögzítésének, kinyomtatásának, tetszőleges nyomtatott formában és on-line, off-line elektronikus adathordozón történő publikálásának, sokszorosításának, terjesztésének, árusításának jogát.

A Kiadó jogai a jelen nyilatkozat tárgyát képező cikkel kapcsolatban különösen a következők:

- Szabadon elérhetővé és letölthetővé teheti a cikket saját hivatalos, kiadói honlapján, időbeli korlátozás nélkül.
- Árusíthatja, illetőleg más kereskedelmi célból hasznosíthatja a cikket földrajzi és időbeli korlátozás nélkül (előfizetőknek, egyszeri letöltőknek, a cikk-archívum egyszeri vásárlóinak stb.).
- Átalakíthatja a cikket tetszőleges elektronikus formátumba.
- A cikket publikálhatja a hivatalos kiadói honlapon feltüntetett nyomtatott folyóirataiban.



- A cikk közlési és felhasználási jogát átadhatja bármely harmadik félnek, illetőleg e jogokat bármely harmadik féllel közösen gyakorolhatja.
- Más nyelvre lefordíthatja a cikket.
- A Szerző nevében felléphet a cikkel kapcsolatos jogsértések, jogtalan felhasználás és szellemi tulajdon sérelmét jelentő magatartások esetén.

A Szerzőt megillető vagyoni jogok tekintetében az alábbi V. pont rendelkezései az irányadók.

#### **IV. A Szerző szavatosság vállalásai és egyéb kötelezettségei**

A Szerző kijelenti és szavatolja, hogy a cikknek a fent megadott társszerzőkkel együtt ő a kizárólagos szerzője – illetve a cikk jelen formában való megjelentetéséhez bírja valamennyi társszerző hozzájárulását –, a cikk saját, eredeti szellemi alkotása, a cikk első közlési jogát sem részben sem egészben nem engedte át harmadik félre a jelen nyilatkozat aláírása előtt. Mindezek alapján jogában áll a jelen nyilatkozat aláírása, s így minden jogosultsággal rendelkezik ahhoz, hogy a Kiadót felhatalmazza a cikk publikálására, illetőleg a cikkel kapcsolatos felhasználási jogok gyakorlására.

A jelen nyilatkozat aláírásával a Szerző szavatolja, hogy a cikkben nincs plágium, a leírtak a Szerző legjobb tudása szerint pontosak és igazak, a cikk nem tartalmaz rágalmat, obszcén vagy harmadik fél szerzői jogát, magánéletét vagy bármilyen más jogát sértő, vagy egyébként jogszabályba ütköző részeket és a kézirat sem magyar sem más nyelven, sem részben sem egészben nem áll más folyóiratnál elbírálás vagy megjelenés alatt.

A Szerző feltétel nélkül tudomásul veszi, hogy amennyiben a Kiadónak írásban nem jelzi, hogy a cikknek társszerzői vannak, ezzel kinyilvánítja, hogy a cikknek ő az egyedüli szerzője. Amennyiben társszerzőket nevez meg, köteles gondoskodni arról, hogy minden társszerzőt feltüntessen, továbbá szavatol azért, hogy a társszerzőket kizárólagosan és teljes körűen képviseli. Ennek megfelelően a jelen nyilatkozatot a társszerzők felhatalmazásának birtokában írja alá, amely felhatalmazás kiterjed a társszerzők szellemi alkotásának is a Kiadó általi ugyanolyan terjedelmű és feltételrendszerű felhasználására (különös tekintettel a felhasználási jog ingyenességére, kizárólagosságára és korlátozásmentességére), mint amilyen jogokat, s amilyen feltételeket a jelen nyilatkozattal a Szerző biztosít a Kiadónak. Amennyiben bármely harmadik fél a jelen nyilatkozat hatálya alá tartozó cikkben észlelt tartalom jogosulatlan felhasználása miatt kártérítési vagy bármilyen más igényt jelent be a Kiadóval szemben, ennek anyagi következményeit a Szerző vállalja.

A Szerző tudomásul veszi és elfogadja, hogy amennyiben a cikkében olyan anyagokat kíván megjelentetni, amelyek felhasználási joga más jogtulajdonos, kiadó, szerző birtokában van, a Szerző kizárólagos felelőssége, hogy ezen jogtulajdonosoktól a megfelelő (az előző bekezdésben rögzítettek szerinti) közlési és felhasználási engedélyeket beszerezze, mielőtt kéziratát a Kiadóhoz, illetőleg a szerkesztőséghez benyújtja.

#### **V. A Szerzőt illető vagyoni jogok – Green Open Access / Self Archiving**

A Szerzőt megillető vagyoni jogok kizárólag a cikk ún. „preprint” (szerzői) változatához kapcsolódnak. A jelen nyilatkozat értelmezése szempontjából preprint változat alatt a szerzői kéziratot kell érteni, mely kiegészülhet a bírálat és a korrektúra során elvégzett módosításokkal, és formátuma tetszőleges lehet (.doc, .tex., .pdf stb.). A cikk végleges, ún. „fulltext” verziójával kapcsolatos kiadási és felhasználási jogok a fenti III. pont rendelkezései szerint a Kiadót illetik.

A Szerző jogosult a preprint változatot saját oktatási tevékenysége során felhasználni, e-mailen, a saját honlapján, illetve a Szerző intézetének, egyetemének zárt vagy korlátozás nélkül elérhető repozitóriumában – ideértve az MTA Könyvtár és Információs Központ REAL rendszerét is – közzétenni. A közzététel során a Szerző köteles minden esetben figyelmeztetni a preprint változat olvasóit, hogy a szóban forgó kézirat nem a cikk végső, kiadott változata. Ha a cikk végső (fulltext) változata már online megjelent, és így DOI-ja ismert, akkor a Szerzőnek meg kell adnia a végső megjelenés pontos helyét, illetve mellékelnie kell egy, a megjelent cikkre mutató linket is a következő formában: (<http://dx.doi.org/> [A cikk DOI-száma zárójelek nélkül]). A végső verzió megjelenése előtt a Szerző ideiglenesen a folyóratra mutató linket köteles elhelyezni, a cikk megjelenésekor pedig köteles a cikkre mutató linket pótolni.

A Szerző tudomásul veszi, hogy a DOI-szám közzetésének, illetve a link elhelyezésének hiányában a preprint verzióhoz is kizárólag az MTA elnökének a tudományos művek nyílt hozzáférésű közzétételének irányelveiről

*Handwritten signature*

szóló 27/2012. (IX. 24.) számú határozata mellékleteként közzétett alapelvek 4. § (4) bekezdés a) pontja szerinti körben jogosult hozzáférést biztosítani. A Szerző kifejezetten elfogadja, hogy amennyiben a DOI-szám közlését, illetve a link elhelyezését a Kiadó felszólítása ellenére sem pótolja, vagy megsérti a fenti hozzáférési korlátozást, a Kiadó jogosult a Szerzőtől a mindenkori árlistája szerinti Open Access díjat követelni.

#### VI. Egyéb rendelkezések

A jelen nyilatkozat tárgyát képező cikk először Magyarország területén jelenik meg, ezért a jelen nyilatkozatra, illetőleg a nyilatkozat alapján a Szerzőt és a Kiadót illető jogokra és kötelezettségekre Magyarország hatályos jogszabályai, elsősorban a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény alkalmazandó.

Bármilyen jogvitában, amely a jelen nyilatkozattal érintett felek között a jelen nyilatkozatból eredően vagy azzal összefüggésben keletkezik, a Szerző elismeri Magyarország bíróságainak kizárólagos joghatóságát.

A jelen nyilatkozat az aláírás napján lép hatályba. A Szerző elfogadja, hogy a kiadói és felhasználási szerződés a jelen nyilatkozatnak a Kiadó vagy a szerkesztőség általi átvételével létrejön, ahhoz külön elfogadó nyilatkozat a Kiadó részéről nem szükséges.

A Szerző nyilatkozik, hogy a jelen nyilatkozatot elolvasta, értelmezte, és azt, mint akaratával mindenben megegyezőt, helybenhagyólag írta alá.


Kelt Debrecen, 2016.03.17.

Nasboly György

Szerző

ped. doc' *[Signature]*  
Bececs János

## Az Akadémiai Kiadó Open Access modellje

Az Open Access tartalmakat a Kiadó minden korlátozástól mentesen, tehát bármiféle hozzáférési és időbeli korlát, valamint regisztráció nélkül az internet teljes közönsége számára elérhetővé teszi. Az Open Access tartalmakon ezt  jelzéssel közli.

### Gold Open Access

A Kiadó bizonyos lapjai kizárólag Open Access cikkeket jelentetnek meg a szerző által fizetendő díj fejében.

### Optional Open Access

A Kiadó előfizetéses lapjaiban is lehetőséget biztosít szerzőinek, hogy cikkük végleges fulltext változatát Open Access módon jelentessék meg, a szerző által fizetendő díj fejében.

A fenti két modell előnyei szerzőink számára:

- Olvasottság növelése, korlátozások nélkül.
- Az olvasó hiteles helyen találkozik a végleges verzióval.
- Többben, többször és a helyes módon idézik a cikket.
- A cikk szerzői joga (Copyright) a szerzőnél marad, az ún. Creative Commons (CC-BY, illetve CC-BC-NC) licenc alapján.
- A kutatásfinanszírozó szervek követelményeit maximálisan kielégíti.

### Green Open Access / Self Archiving

Amennyiben a szerző nem élt a Gold, vagy Optional Open Access lehetőségekkel (lásd fent), az esetben a felhasználásra és kiadásra vonatkozó közlési megállapodás a közlés jogát a Kiadóra ruházza, de a Kiadó a közlési megállapodást aláíró szerzőinek díjmentesen, időbeli korlátozás nélkül lehetővé teszi, hogy cikkeiknek a Kiadó által elfogadott, a bírálói javításokat is tartalmazó kéziratait (tehát az ún. „preprint” verzióit) közzétegyék.

A jog független a kézirat formátumától (.doc, .tex, .pdf stb.) és magában foglalja a kézirat szabad közzétételét e-mailen, a szerző honlapján, illetve a szerző intézetének, egyetemének zárt vagy korlátozás nélkül elérhető repozitóriumában. Amikor a szerző ily módon terjeszti művét, mindig figyelmeztetnie kell olvasóit, hogy a szóban forgó kézirat nem a mű végső, kiadott változata. Ha a cikk végső változata már online megjelent, és így DOI-ja ismert, akkor a szerzőnek meg kell adnia a végső megjelenés pontos helyét, illetve mellékelnie kell egy, a megjelent cikkekre mutató linket is a következő formában: (<http://dx.doi.org/> [A cikk DOI-száma zárójellek nélkül]). Ennek hiányában ideiglenesen a folyóiratra mutató linket kell elhelyezni, és a cikk megjelenésekor a cikkekre mutató linket pótolni.

A DOI-szám közlésének, illetve a link elhelyezésének hiányában a szerzők az ún. „preprint” verzióhoz is kizárólag az MTA elnökének 27/2012. (IX. 24.) számú határozata mellékleteként közzétett irányelvek 4. § (4) bekezdés a) pontja szerinti körben jogosultak hozzáférést biztosítani. Amennyiben a DOI-szám közlését, illetve a link elhelyezését a szerző a Kiadó felszólítása ellenére sem pótolja, vagy megsérti a fenti hozzáférési korlátozást, a Kiadó jogosult a szerzőtől a mindenkorai árlistája szerinti Open Access-díjat követelni.

NEM KERJÜK!

podri kltó