

Autoreferat

1. Imię i nazwisko

Dr n. med. Andrzej Hnatyszyn

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Lekarz medycyny, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie, Wydział Lekarski, Szczecin, 1982

Doktor nauk medycznych, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie, I Wydział Lekarski, Szczecin, 1991, Porównanie skuteczności różnych współczesnych leków przeciwwrzodowych w leczeniu doświadczalnie wywoływanych przewlekłych octowych wrzodów żołądka u szczurów. Promotor prof. dr hab. Krzysztof Marlicz
Pierwszy stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, 1985
Drugi stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, 1989
Specjalizacja w zakresie gastroenterologii, 1992

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

1982-1983	Zakład Anestezjologii, Reanimacji i Intensywnej Terapii, Państwowy Szpital Kliniczny Nr 1 w Szczecinie – asystent
1983-1995	Klinika Gastroenterologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie – adiunkt
1995-2005	Oddział Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Szpital Powiatowy w Słubicach - ordynator W rankingu gazety „Rzeczpospolita” w roku 2002 Oddział został uznany jako najlepszy oddział internistyczny Ziemi Lubuskiej
2005-	Pracownia Endoskopii, Poradnia Gastroenterologii Wielospecjalistyczny Szpital ZOZ Nowa Sól – konsultant gastroenterolog
2007-2013	Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Powiatowy w Drawsku Pomorskim im. Matki Teresy z Kalkuty – koordynator
2007-2014	Pracownia Endoskopii, Szpital Powiatowy im. Matki Teresy z Kalkuty w Drawsku Pomorskim – kierownik
2014-2014	Oddział Chorób Wewnętrznych, „Przyjazny Szpital” Polczyn Zdrój – kierownik
2014-2019	Pracownia Endoskopii, „Przyjazny Szpital” Polczyn Zdrój – Kierownik
2020-	Holding S.A. Nowy Szpital – Pracownie Endoskopii
2024-	Prywatna Lecznica „CERTUS” Szpital i Ambulatorium w Poznaniu – badania kliniczne 2024

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Osiągnięciem naukowym wynikającym z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). jest jednotematyczny cykl publikacji naukowych pt. **Warianty DNA jako czynnik promujący proces zapalny i karcinogenezę u chorych z przewlekłym zapaleniem żołądka w związku z infekcją *Helicobacter pylori* oraz z przewlekłymi nieswoistymi chorobami zapalnymi jelita grubego** obejmujący 5 publikacji.

- H1. **Hnatyszyn A.**, Szalata M., Stanczyk J., Cichy W., Slomski R. Association of c.802C>T polymorphism *NOD2/CARD15* gene with chronic gastritis and predisposition to cancer in *H.pylori* infected patients. *Exp Mol Pathol* 2010, 88, 3:388-393. IF 2,986, 27 pkt. MNiSW/MEN, liczba cytowań 25/27 *WoS/Scopus*.
Wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu badań, zebraniu grupy pacjentów, interpretacji danych klinicznych, przeglądzie piśmiennictwa i uczestniczeniu w przygotowaniu manuskryptu.
- H2. **Hnatyszyn A.**, Wielgus K., Kaczmarek-Rys M., Skrzypczak-Zielinska M., Szalata M., Mikołajczyk-Stecyna J., Stanczyk J., Dziuba I., Mikstacki A., Slomski R. Interleukin-1 gene polymorphisms in chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori* as risk factors of gastric cancer development. *Arch Immunol Ther Exp* 2013, 61, 503-512. IF 2,818, 20 pkt. MNiSW/MEN, liczba cytowań 10/17 *WoS/Scopus*.
Wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu badań, zebraniu grupy pacjentów, interpretacji danych, przeglądzie piśmiennictwa i uczestniczeniu w przygotowaniu manuskryptu.
- H3. **Hnatyszyn A.**, Szalata M., Skrzypczak-Zielinska M., Wielgus K., Stanczyk J., Dziuba I., Mikstacki A., Dobrowolska A., Waszak M., Hnatyszyn P.T., Slomski R. DNA variants in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, dysplasia and gastric cancer. *Adv Med Sci* 2019, 64, 79-84. IF 2,570, 100 pkt. MNiSW/MEN, liczba cytowań 7/6 *WoS/Scopus*.
Wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu badań, zebraniu grupy pacjentów, interpretacji danych klinicznych, przeglądzie piśmiennictwa i uczestniczeniu w przygotowaniu manuskryptu.
- H4. **Hnatyszyn A.**, Hryhorowicz Sz., Kaczmarek-Ryś M., Lis E., Slomski., Scott R.J., Pławski A. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases. *Hered Cancer Clin Pract* 2019.12;17:18. doi: 10.1186/s13053-019-0118-4. eCollection 2019. IF 2,237, 70 pkt. MNiSW/MEN, liczba cytowań 79/88 *WoS/Scopus*.

Wkład w powstanie pracy polegał na zaprojektowaniu badań, gromadzeniu i analizie danych, interpretacji danych klinicznych i udziale w przygotowaniu manuskryptu.

H5. **Hnatyszyn A**, Szalata M, Zielińska A, Wielgus K, Danielewski M, Hnatyszyn PT, Pławski A, Walkowiak J, Słomski R. Mutations in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, intestinal type of gastric cancer and familial gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2024 Jun 12;22(1):9. doi: 10.1186/s13053-024-00282-8. IF 2,4, 70 pkt. MNiSW/MEN, liczba cytowań 3/5 WoS/Scopus.

Wkład w powstanie pracy polegał na opracowaniu projektu i koncepcji badań, gromadzeniu i analizie danych, znaczącym udziale w przygotowaniu manuskryptu manuskryptu.

Łączna wartość punktowa MNiSW/MEN powyższych publikacji wynosi 287 punktów wg kryteriów Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego zgodnie z rokiem wydania publikacji. Sumaryczny Impact Factor publikacji wg listy *Journal Citation Reports (JCR)* wynosi 13,011. Liczba cytowań wynosi 121 wg Web of Science oraz 138 wg Scopus (na dzień 3.06.2026 r.).

Powstawanie stanów zapalnych błony śluzowej żołądka jest procesem złożonym i wieloczynnikowym, indukowanym przez czynniki pokarmowe, bakterie, kwasy żółciowe, kwas solny czy niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jednym z istotnych czynników biologicznych związanych z rozwojem przewlekłego stanu zapalnego, a nawet procesów nowotworowych błony śluzowej żołądka jest bakteria *Helicobacter pylori*, która prowadzi do uszkodzenia komórek żołądka. W 1994 r. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem przy WHO zakwalifikowała bakterię *H.pylori* jako karcynogen I rzędu. Zgodnie z konsensusem z Kioto z 2015 r. zapalenie żołądka wywołane przez *H.pylori* jest uznawane za chorobę zakaźną (Gąsiorowska, 2023). Uważa się, że *H.pylori* prowadzi do przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, które w procesie zwanym kaskadą Correa może prowadzić od zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, metaplastji jelitowej i dysplazji do raka żołądka oraz potencjalnie wpływać na rozwój raka w innych tkankach (Correa, 1992). Palenie tytoniu, dieta, duże spożycie soli oraz inne czynniki środowiskowe należy traktować jak czynniki etiologiczne. Jednak ważnym mechanizmem wyzwalającym może być infekcja *Helicobacter pylori*. Szacuje się, że bakteria ta, będąca znanym czynnikiem onkogennym, żyje w przewodzie pokarmowym ponad połowy populacji na świecie. Odsetek ten różni się w zależności od poziomu rozwoju gospodarczego danego kraju, przy czym w krajach rozwiniętych może wynosić zaledwie 24%, podczas gdy w krajach rozwijających się nawet 70%. Skuteczność eradykacji *H.pylori* sięga 90%, a problem oporności bakterii na antybiotyki stanowi istotny problem kliniczny. W Europie Wschodniej Polska należy do krajów o wysokim odsetku zakażeń - na Dolnym Śląsku 56,7% szczepów tej bakterii jest opornych na metronidazol, a 55,2% na klarytromycynę. Według badań odsetek osób zakażonych w naszym kraju sięga ok. 84% wśród dorosłych i ok. 32% wśród osób poniżej 18 roku życia (Fedorowicz i in. 2020).

O znaczeniu prowadzonych badań może świadczyć wyodrębnienie w najnowszej Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych sporządzona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) ICD-11 (*International Classification of Diseases*) jednostki DA42.1 Zapalenie żołądka wywołane przez *Helicobacter pylori* (Foundation URI:

<http://id.who.int/icd/entity/88597691>, Kod: DA42.10, która od 1 stycznia 2022 r. stanowi oficjalny system raportowania chorób i problemów zdrowotnych. Według kodu DA42.10 to zapalenie błony śluzowej żołądka z zakażeniem *Helicobacter pylori*, które powoduje początkowo ostre zapalenie błony śluzowej żołądka. Po zakończeniu zakażenia błona śluzowa żołądka przekształca się w przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, jeden z czynników ryzyka gruczolakoraka żołądka.

Rak żołądka (GC) jest czwartym najczęstszym typem nowotworu przyczyniającym się do śmiertelności z powodu raka na całym świecie i jest piątą najczęstszą przyczyną nowych przypadków raka według GLOBOCAN 2020 (Sung i wsp. 2021). Rak żołądka obejmuje heterogenną grupę różnych typów raka żołądka, w zależności również od podłoża genetycznego z różnymi typami klasyfikacji histologicznej i molekularnej (Businello i wsp. 2021). Najczęstszy typ histologiczny raka żołądka, gruczolakorak żołądka (ang. *gastric adenocarcinoma*), składa się z dwóch wariantów patologicznych: jelitowego (ang. *intestinal*) i rozlanego (ang. *diffuse*). Postać jelitowa raka żołądka jest związana z przewlekłym zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka i metaplastją jelitową, podczas gdy postać rozlana jest związana z prawidłową błoną śluzową żołądka. Przyjmuje się, że początek jelitowego typu raka żołądka jest związany z rozwojem kolejnych etapów, począwszy od nieatroficznego zapalenia żołądka, atrofii, metaplastji jelitowej i dysplastji (śródnabłonkowej neoplastji) do raka żołądka. Natomiast etiologia rozlanego raka żołądka pozostaje nieznana. Obecność raka żołądka u krewnych pierwszego stopnia jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka żołądka. Pacjenci są często narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju atrofii żołądka lub metaplastji jelitowej wcześniej niż rozwoju raka żołądka (Wu i wsp. 2020). Wczesne stadia raka żołądka mogą przebiegać bezobjawowo. Na rozwój raka żołądka może mieć wpływ higiena, zdrowe odżywianie oraz zakażenie wirusem Epsteina-Barr lub bakterią *Helicobacter pylori*. Jelitowe i rozlane typy raka żołądka mają różne podłoże genetyczne i wymagają różnych sposobów leczenia. Rak żołądka występuje najczęściej w Azji Wschodniej, Japonii, Korei i wschodnich Chinach, przy czym liczba chorych w Chinach odpowiada za ponad 40% przypadków na świecie. Występuje również powszechnie w Ameryce Łacińskiej i Południowej oraz Europie Wschodniej, ale jest mniej powszechny w Azji Południowej, Ameryce Północnej, Afryce Północnej i Wschodniej, Australii i Nowej Zelandii. Występowanie raka żołądka zależy od interakcji czynników środowiskowych i genetycznych.

Zakażenie *H.pylori* jest uważane za główny czynnik etiologiczny rozwoju raka żołądka i choroby wrzodowej. Ze względu na synergistyczny wpływ zakażenia *H.pylori* i wywiadu rodzinnego na zwiększone ryzyko raka żołądka, eradykacja *H.pylori* może być zalecana u wszystkich zakażonych osób z wywiadem rodzinnym w kierunku raka żołądka. Przyjmuje się, że eradykację bakterii warto rozpocząć przed pojawieniem się zmian przedrakowych, w tym znacznego zaniku żołądka i metaplastji jelitowej. Eradykacja *H.pylori* znacząco zmniejsza częstość występowania raka żołądka.

Obecności *Helicobacter pylori* zawsze towarzyszy intensywna miejscowa i ogólnoustrojowa odpowiedź wywołując histologiczne zmiany w postaci przewlekłego zapalenia z różnymi komponentami jego aktywności. Uważa się, że powstanie metaplastji jelitowej w błonie śluzowej żołądka jest wynikiem adaptacyjnej odpowiedzi na jej obecność. Mogą pojawić się pewne wątpliwości, czy infekcja *Helicobacter pylori* jest ważnym czynnikiem etiologicznym rozwoju metaplastji jelitowej. Z drugiej strony infekcja tą bakterią

jest przyczynowo związana z powstawaniem wrzodów trawiennych. Wiadomo, że pacjenci z chorobą wrzodową dwunastnicy mają niewielkie ryzyko rozwoju raka żołądka. Mają też mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju metaplastji jelitowej i zaniku gruczołów. W wyniku infekcji *Helicobacter pylori* mogą wystąpić dwa różne następstwa kliniczne, wrzody dwunastnicy lub wrzody żołądka/rak żołądka. Te rozbieżne skutki kliniczne odpowiedzi na tą samą infekcję powinno tłumaczyć zrozumienie topograficznej lokalizacji zapalenia żołądka związanego z infekcją *H.pylori*. Pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy charakteryzuje występowanie zapalenia zlokalizowanego głównie w części przedodźwiernikowej (antralnej) żołądka bez cech zaniku. Natomiast u pacjentów z rakiem żołądka dominuje tendencja rozwoju zapalenia zanikowego wieloogniskowego lub rozległe zajmującego trzon żołądka. Przyczyny prowadzące do takiej manifestacji klinicznej pozostają nadal niewyjaśnione.

Głównym celem badań, które stanowią podstawę osiągnięcia habilitacyjnego była analiza zaburzeń molekularno-genetycznych częstości mutacji genów zaangażowanych w kancerogenezę, takich jak *TP53* (rs11540652, NM_000546.6(TP53):c.743G>A (p.Arg248Gln); rs587782329, NM_000546.6(TP53):c.746G>A (p.Arg249Lys); COSM10771, rs1064794311, NM_000546.6(TP53):c.749C>T (p.Pro250Leu)), *MSH2* (rs193922376, NM_000251.3(MSH2):c.942+3A>T) i *MLH1* (rs63750217, NM_000249.4(MLH1):c.2041G>A (p.Ala681Thr)) związanych głównie z dziedzicznym rakiem niepolipowatym oraz genu *NOD2* (ang. *nucleotide binding oligomerization domain containing 2*) (rs2066847, NM_022162.3(NOD2):c.3019dup (p.Leu1007fs)) zaangażowanego w zmiany chorobowe jelit i choroby zapalne jelit. Ze względu na procesy zapalne przeanalizowano również trzy polimorfizmy, w tym warianty genów *NOD2* (rs2066842, NM_001370466.1(NOD2):c.721C>T (p.Pro241Ser)) oraz interleukiny 1 alfa *IL1A* (rs1800587, NC_000002.12:g.112785383G>T) i interleukiny 1 beta *IL1B* (rs1143634, NC_000002.12:g.112832813G>A).

Występowanie zależności między wybranymi wariantami genów kodujących interleukinę 1 alfa i 1 beta a ryzykiem wystąpienia raka żołądka analizowane były przez El-Omara i wsp. 2000, który wskazał, że polimorfizmy klastra genu interleukiny-1 podejrzanego o zwiększanie produkcji interleukiny 1 beta są związane ze zwiększonym ryzykiem zarówno hipochlorhydrii indukowanej przez *H.pylori*, jak i raka żołądka (El-Omar i wsp. 2000). Jednym z nich jest polimorfizm TATA-box, który znacząco wpływa na interakcje DNA-białko *in vitro*. Związek z chorobą można wyjaśnić biologicznymi właściwościami interleukiny 1 beta, która jest ważną cytokiną prozapalną i silnym inhibitorem wydzielania kwasu żołądkowego. Czynniki genetyczne gospodarza mogą modyfikować podatność na występowanie u niektórych osób zakażonych *H.pylori* raka żołądka. Przyjmuje się, że IL1 beta jest ważna w inicjowaniu i wzmacnianiu odpowiedzi zapalnej na infekcję *H.pylori*. Inne badania sugerują znaczenie tego genu w podatności na występowanie nieswoistego zapalenia jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD) u pacjentów rasy kaukaskiej (Mwantembe i wsp., 2001).

Warianty genu *NOD2* (inna nazwa genu *NOD2/CARD15*, *CARD15*) związane są ze zwiększoną podatnością na występowanie choroby Leśniowskiego-Crohna (Ogura i wsp. 2001). Białko służy jako wewnątrzkomórkowy receptor dla produktów bakteryjnych i przekazuje sygnał prowadzący do aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego-kB (NF-kB). Wykazano ponadto, że zmiany w genie *NOD2/CARD15* były skorelowane z przewlekłym stanem zapalnym błony śluzowej żołądka z towarzyszącą infekcją *H.pylori* i

przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka oraz rozwojem raka żołądka (Hnatyszyn i wsp. 2010).

Kolejnym genem wybranym do analiz był gen *TP53*, który koduje czynnik transkrypcyjny p53 uczestniczący w reakcji komórki na stres, regulując geny docelowe, które indukują zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozę, starzenie się, naprawę DNA lub zmiany w metabolizmie. Obecność lub brak aktywnych form *TP53* może być wykorzystywana jako biomarker nowych podtypów raka żołądka. Zakłada się, że zmiany genetyczne w genie supresorowym nowotworu *TP53* są istotne we wczesnym i zaawansowanym raku. Najczęstszą z nich jest utrata funkcji genu poprzez utratę heterozygotyczności, mutacje i zmiany w poziomie metylacji. Najczęstsze mutacje genu *TP53* dotyczą kodonów 175, 245, 248, 249, 273 i 282 i są związane z ryzykiem zachorowania na raka żołądka; podobne zmiany zaobserwowano również w naszych przypadkach. Ryzyko raka wzrasta również w przypadku zaburzeń ramki odczytu, występowania mutacji typu nonsens i cichych. Ponieważ czynniki ryzyka mogą również obejmować występowanie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu w połączeniu z interakcjami między genami a środowiskiem (pochodzenie etniczne, położenie geograficzne, zakażenie *H.pylori*, palenie tytoniu), wiek, refluks żółciowy lub kwasowy, nie można wykluczyć znaczącego wpływu genu *TP53* na podstawie odpowiednich badań dotyczących rozwoju raka żołądka typu jelitowego (Bellini i wsp., 2012).

Mutacje *TP53* występują w 50% przypadków raka żołądka typu jelitowego, charakteryzujących się głównie niestabilnością chromosomalną (CIN, 49%), aneuploidią i ogniskową amplifikacją, i zaobserwowano, że wpływają one na receptorowe kinazy tyrozynowej, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego A (ang. *vascular endothelial growth factor A*, VEGFA) i mediatory cyklu komórkowego. Mutacje *TP53* są często obserwowane w nienowotworowej błonie śluzowej żołądka z infekcją *H.pylori*, a różne aberracje chromosomalne są również obecne w gruczolaku żołądka jako część kaskady prowadzącej przez atrofię, metaplastję, dysplazję do raka żołądka (Shimizu i wsp., 2015). Mutacje *TP53* są bardziej związane z infekcją *H.pylori*, główną przyczyną rozwoju podtypu jelitowego GC, obok zachowań żywieniowych, co może być związane z różnicami etnicznymi w ryzyku rozwoju raka żołądka (Blanchet i wsp. 2021).

Do badań wytypowano również geny kodujące białka zaangażowane w naprawę błędnie sparowanych nukleotydów w strukturze DNA (ang. *DNA mismatch repair*, MMR), *MLH1* i *MSH2*, które są szeroko badane w przypadku różnych nowotworów, m.in. w dziedzicznym raku jelita grubego niezwiązanym z polipowatością (ang. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC) jak i rakiem piersi.

Spośród 1430 pacjentów w wieku od 8 do 89 lat badanych gastroscopowo w Pracowni Endoskopii Oddziału Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Szpitala Powiatowego w Słubicach z powodu dolegliwości dyspeptycznych wyodrębniono grupę 155 pacjentów, spośród której wyłoniono grupy pacjentów z współistniejącą infekcją *Helicobacter pylori* i przewlekłym zapaleniem żołądka, przewlekłym zanikowym zapaleniem żołądka, metaplastją jelitową oraz dysplazją. Ponadto wyodrębniono grupę chorych z rakiem żołądka (typ jelitowy), grupę chorych należącą do rodziny obciążonej rodzinnym występowaniem raka żołądka spełniającą kryteria ustalone przez *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (Caldas i wsp. 1999) a także grupę pacjentów, w której stwierdzono prawidłową błonę śluzową żołądka i brak jej zakażenia *Helicobacter pylori*. Dodatkowo do części badań molekularnych włączono

grupę populacyjną zdrowych osób. Liczebności w poszczególnych grupach podano w Tabeli 1. Wcześniej wyłączono z badań pacjentów z ciężkimi schorzeniami somatycznymi (choroby wątroby, nerek, układu krążenia, układu oddechowego itp.), po zabiegach na drogach żółciowych i zabiegach resekcyjnych żołądka a także z czynną chorobą wrzodową. Ponadto wyłączono z badań pacjentów przyjmujących przewlekłe niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe, antybiotyki oraz antykoagulanty w okresie ostatnich dwóch miesięcy a także nadużywające alkoholu i palące tytoń.

Tabela 1. Charakterystyka grup badanych pacjentów.

	Liczba pacjentów (n)	Płeć		Wiek (lata)
		żeńską	męską	
Grupa bez zmian w błonie śluzowej żołądka	13	7 (54%)	6 (46%)	16-57 37,8 (±12,9)
Przewlekłe zapalenie żołądka	40	20 (50%)	20 (50%)	16-75 35,6 (±14,6)
Przewlekłe zanikowe zapalenie żołądka	36	19 (53%)	17 (47%)	11-76 41,0 (±18,5)
Przewlekłe zapalenie żołądka z metaplastją jelitową	17	8 (47%)	9 (53%)	13-81 38,4 (±17,2)
Przewlekłe zapalenie żołądka z dysplazją	21	12 (57%)	9 (43%)	17-87 52,5 (±18,7)
Rak żołądka (typ jelitowy)	17	5 (29%)	12 (71%)	42-84 62,2 (±12,5)
Rodzinny rak żołądka	11	6 (55%)	5 (45%)	18-63 41,5 (±16,9)
Grupa populacyjna	100	50 (50%)	50 (50%)	Brak danych

U wszystkich pacjentów stwierdzono zakażenie *H.pylori*. Do analizy wybrano tkanki i komórki krwi obwodowej pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka, przewlekłym zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, metaplastją jelitową, dysplazją, rakiem żołądka i rodzinnymi przypadkami raka żołądka z zachodniej Polski. Zakażenie *H.pylori* potwierdzono analizą histologiczną i testem ureazowym. Procedury przesiewowe obejmowały polimorfizm konformacyjny pojedynczej nici i analizę heterodupleksów. Próbkki wykazujące obecność nieprawidłowych fragmentów DNA poddano bezpośredniemu sekwencjonowaniu i pirosekwencjonowaniu.

W pierwszej części badań przeprowadzono analizę polimorfizmu c.802C>T genu *NOD2* (dawniej gen *NOD2/CARD15*) u pacjentów zakażonych *H.pylori* z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i predyspozycją do raka. W pracy (pozycja H1. Hnatyszyn A., Szalata M., Stanczyk J., Cichy W., Słomski R. Association of c.802C>T polymorphism *NOD2/CARD15* gene with chronic gastritis and predisposition to cancer in *H.pylori* infected patients. Exp Mol Pathol 2010, 88, 3:388-393) przedstawiono analizę związku polimorfizmu

802C>T genu *NOD2* z występowaniem przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka związanego z infekcją *Helicobacter pylori*, rozwojem metaplastji jelitowej i dysplastji, a w konsekwencji raka żołądka. Próbkę genomowego DNA ekstrahowano z blozków parafinowych biopsji błony śluzowej żołądka oraz z krwi obwodowej. Zakażenie *H.pylori* potwierdzono analizą histologiczną i testem ureazowym. Pirosekwencjonowanie polimorfizmu 802C>T genu *NOD2* przeprowadzono dla pacjentów zakażonych *H.pylori* (131) i grupy populacyjnej (100). Analiza genu *NOD2* wykazała, że częstość allelu T była istotnie wyższa (32,8%) w grupie pacjentów w porównaniu z grupą populacyjną (18,1%), przy ryzyku względnym wynoszącym 1,8. W grupie pacjentów częstość genotypu CC wynosiła 51,1%, CT 32,1% i TT 16,8% (ryzyko względne: odpowiednio 0,7, 1,1 i 4,2), podczas gdy w grupie populacyjnej wynosiła 69,0%, 25,7% i 5,3% (ryzyko względne: odpowiednio 1,0, 0,9 i 1,3). Widoczny jest wzrost częstości allelu T oraz genotypów CT i TT u pacjentów z coraz głębszymi zmianami w błonie śluzowej żołądka. Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm 802C>T jest związany ze zmianami w błonie śluzowej żołądka i pełni istotną funkcję w inicjacji i progresji karcynogenezy.

W kolejnej pracy podjęto analizę wybranych polimorfizmów genu interleukiny 1 u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka zakażonych *Helicobacter pylori* jako czynniki ryzyka rozwoju raka żołądka (pozycja H2. Hnatyszyn A., Wielgus K., Kaczmarek-Rys M., Skrzypczak-Zielinska M., Szalata M., Mikołajczyk-Stecyna J., Stanczyk J., Dziuba I., Mikstacki A., Slomski R. Interleukin-1 gene polymorphisms in chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori* as risk factors of gastric cancer development. Arch Immunol Ther Exp 2013, 61, 503-512). Badania epidemiologiczne wykazały związek infekcji *Helicobacter pylori* z występowaniem stanów zapalnych błony śluzowej żołądka oraz rozwojem przewlekłego zapalenia żołądka i jelitowego typu raka żołądka. Geny *IL1A* i *IL1B* zostały zaproponowane jako kluczowe czynniki determinujące ryzyko zapalenia błony śluzowej żołądka i transformacji nowotworowej. Badania molekularne obejmowały analizę polimorfizmu -889C>T genu *IL1A* oraz polimorfizmu +3954C>T genu *IL1B*. Analiza statystyczna związku polimorfizmu -889C>T genu *IL1A* ze zmianami w błonie śluzowej żołądka wykazała brak istotności, natomiast polimorfizm +3954C>T genu *IL1B* wykazał istotny związek. Częstość występowania allelu T polimorfizmu +3954C>T genu *IL1B* była wyższa w grupie pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka, atrofią, metaplastją jelitową, dysplastją lub jelitowym typem raka żołądka (32,1%) w porównaniu z grupą populacyjną (23%), $\chi^2(2) = 4,61$ i $p = 0,03$. Odpowiada to ilorazowi szans: 1,58, 95% CI: 1,04-2,4. Uzyskane wyniki wskazują, że polimorfizm +3954C>T genu *IL1B* zwiększa podatność na odpowiedź zapalną błony śluzowej żołądka pacjentów zakażonych *H.pylori* i odgrywa istotną rolę w rozwoju przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, atrofil, metaplastji jelitowej, dysplastji i inicjacji karcynogenezy.

W kolejnej pracy przeprowadzono analizę wariantów DNA u pacjentów zakażonych *Helicobacter pylori* z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka, dysplastją i rakiem żołądka (pozycja H3. Hnatyszyn A., Szalata M., Skrzypczak-Zielinska M., Wielgus K., Stanczyk J., Dziuba I., Mikstacki A., Dobrowolska A., Waszak M., Hnatyszyn P.T., Slomski R. DNA variants in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, dysplasia and gastric cancer. Adv Med Sci 2019, 64, 79-84). Analiza molekularna obejmowała następujące geny: *TP53* (c.743G>A, c.746G>A, c.749C>T), *MSH2* (c.942+3A>T), *MLH1* (c.2041G>A),

NOD2/CARD15 (c.3016_3017insC, c.802C>T), *IL1A* (c.-949C>T) i *IL1B* (c.315C>T). Mutacje analizowanych genów obserwowano częściej u pacjentów z większym nasileniem zmian błony śluzowej (50,9%) niż u pacjentów z łagodniejszymi zmianami (27,6%). Pojedyncze mutacje i polimorfizmy nie wpływały na przebieg choroby. Analiza potwierdziła wpływ polimorfizmu *NOD2/CARD15* c.802C>T na rozwój zmian błony śluzowej żołądka. Zaobserwowano korelację częstości genotypu CT polimorfizmu *NOD2/CARD15* c.802C>T z mutacją *NOD2/CARD15* c.3016_3017insC. Częstość genotypu TT polimorfizmu c.315C>T genu *IL1B* była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów ze zmianami w błonie śluzowej. Wskazano, że nagromadzenie nieprawidłowości molekularnych może zwiększać podatność na odpowiedź zapalną błony śluzowej żołądka u pacjentów zakażonych *H.pylori* i odgrywać istotną rolę w rozwoju przewlekłego aktywnego zapalenia błony śluzowej żołądka, atrofii, metaplastji jelitowej, dysplazji i jelitowego typu raka żołądka. Nasilenie uszkodzenia błony śluzowej żołądka koreluje z obecnością mutacji w błonie śluzowej żołądka i wiekiem pacjentów.

Kolejna praca stanowiła opracowanie dostępnych danych dotyczących najczęstszych chorób układu pokarmowego (pozycja H4. Hnatyszyn A., Hryhorowicz Sz., Kaczmarek-Ryś M., Lis E., Słomski., Scott R.J., Pławski A. Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases. *Hered Cancer Clin Pract* 2019;12;17:18. doi: 10.1186/s13053-019-0118-4. eCollection 2019). Przyjmuje się, że rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) i nieswoiste zapalenia jelit (ang. *inflammatory bowel disease*, IBD) są najbardziej rozpowszechnionymi chorobami układu pokarmowego, a ich związek jest jednoznaczny. Długotrwały proces zapalny jest jedną z przyczyn zarówno sporadycznych, jak i dziedzicznych nowotworów, ponieważ wpływa na transformację złośliwą w wielu różnych chorobach nowotworowych, w tym w raku jelita grubego. Przeprowadzono obszerne wyszukiwanie publikacji w bazach danych Medline i PubMed w oparciu o słowa kluczowe rak jelita grubego, zapalenie, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego i nieswoiste zapalenie jelit. Wskazano, że szlaki sygnałowe białka 2 (NOD2) wiążącego nukleotydy i receptora *toll like* (TLR) są wyraźnie zaangażowane w proces zapalny i dlatego są zaangażowane w transformację prawidłowej błony śluzowej jelita grubego w stany przednowotworowe i nowotworowe. Ogniska zapalne mogą znacząco zwiększać ryzyko inicjacji i rozwoju raka. Zmieniona aktywność zapalna jest prawdopodobnie wynikiem zaburzenia mikrobioty jelit lub nieodpowiedniej odpowiedzi komórkowej na nią. Dodatkowo, zwiększenie poziomu czynników związanych ze stanem zapalnym może również zakłócać kontrolę proliferacji komórkowej. Na rozwój zmian zapalnych i procesów nowotworowych wpływa szereg czynników genetycznych i środowiskowych. Autorzy zwrócili szczególną uwagę na udział NOD2 i TLR, a także cytokin pro- i przeciwzapalnych związanych z inicjacją i progresją nowotworu (obejmujących zarówno inwazję guza, jak i przerzuty), ponieważ stanowią one potencjalne cele interwencji terapeutycznej.

Ostatnia praca dotyczyła ostatniego stadium rozwoju przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka - jelitowego typu raka żołądka ze szczególnym uwzględnieniem przypadków rodzinnych (pozycja H5. Hnatyszyn A, Szalata M, Zielińska A, Wielgus K, Danielewski M, Hnatyszyn PT, Pławski A, Wałkowiak J, Słomski R. Mutations in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, intestinal type of gastric cancer and familial gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2024 Jun 12;22(1):9. doi: 10.1186/s13053-024-00282-8). Rozwój sekwencyjnych zmian błony śluzowej prowadzących do raka żołądka i rodzinnych przypadków

raka żołądka typu jelitowego jest szeroko związany z zakażeniami *Helicobacter pylori*. W tym badaniu analizowano warianty genów zaangażowanych w kancerogenezę i procesy zapalne jelit u pacjentów zakażonych *H.pylori*. Celem było sprawdzenie, czy mutacje w tych genach predestynują do rozwoju raka żołądka i czy istnieje czynnik genetyczny, który zwiększa prawdopodobieństwo, że infekcje *H.pylori* spowodują raka żołądka. Ponieważ infekcje *H.pylori* są stosunkowo powszechne, odkrycie takich predyspozycji genetycznych może być wykorzystane do ustalenia grup ryzyka i planowania leczenia. Wykazano, że mutacje występowały częściej w grupie pacjentów z rakiem żołądka typu jelitowego i rodzinnymi przypadkami raka żołądka w porównaniu z pacjentami z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka, przewlekłym zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, metaplastją jelitową, dysplazją lub rakiem żołądka ($p = 0,00824$), z przewagą mutacji p53 u pacjentów z rodzinnym rakiem żołądka w porównaniu z pacjentami z innymi zmianami błony śluzowej ($p = 0,000049$). Dodatkowo, pacjenci z rakiem żołądka mają głównie genotyp TT lub CT wariantu rs2066842 genu *NOD2*. Brak istotnych statystycznie zmian innych genów interleukin zaangażowanych w procesy zapalne może sugerować obecność infekcji *H.pylori* jako potencjalnego czynnika wyzwalającego rozwój procesu zapalnego błony śluzowej, prowadzącego poprzez dysbiozę mikrobioty do rozwoju jelitowego raka żołądka. Mutacje w analizowanych genach korelowały z bardziej nasilonymi zmianami w błonie śluzowej, ze znacznie częstszą obecnością mutacji genu *TP53*, przy ograniczonej obecności innych mutacji w rodzinnej historii raka żołądka.

W podsumowaniu, wykazano, że: 1) polimorfizm c.802C>T genu *NOD2* jest związany ze zmianami w błonie śluzowej żołądka i pełni istotną funkcję w inicjacji i progresji karcynogenezy; 2) polimorfizm +3954C>T genu *IL1B* zwiększa podatność na odpowiedź zapalną błony śluzowej żołądka pacjentów zakażonych *H.pylori* i odgrywa istotną rolę w rozwoju przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka, atrofi, metaplastji jelitowej, dysplazji i inicjacji karcynogenezy; 3) korelację częstości genotypu CT polimorfizmu *NOD2/CARD15* c.802C>T z mutacją *NOD2/CARD15* c.3016_3017insC; 4) nasilenie uszkodzenia błony śluzowej żołądka koreluje z obecnością mutacji w błonie śluzowej żołądka i wiekiem pacjentów; 5) przestudiowano wpływ szeregu czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój zmian zapalnych i procesów nowotworowych; 6) obecność infekcji *H.pylori* jako potencjalnego czynnika wyzwalającego może sugerować rozwój procesu zapalnego błony śluzowej, prowadzącego poprzez dysbiozę mikrobioty do rozwoju jelitowego raka żołądka.

Działalność naukowa poza osiągnięciami wskazanymi w osiągnięciu habilitacyjnym skupia się również na badaniach związanych z przewodem pokarmowym. Już na początku pracy zawodowej zaangażowałem się w badania wrzodów przewodu pokarmowego, zarówno w odniesieniu do etiologii, charakterystyki pacjenta, przebiegu klinicznego i zastosowanych metod leczenia. Z tego zakresu powstała również rozprawa doktorska. Zajmowałem się również przypadkami nowotworów związanych z przewodem pokarmowym na przykładzie zespołu Peutza-Jeghersa-Touraine'a oraz nowotworów żołądka i jelita grubego. W dużym stopniu zaangażowałem się w badania stanów zapalnych przewodu pokarmowego, ich leczenie oraz monitorowanie. Podjąłem również tematykę występowania zakażeń bakterią *Helicobacter pylori* i związaną z nią progresją zmian w błon śluzowych u pacjentów. W naturalny sposób zainteresowałem się występowaniem problemów gastrycznych u kobiet w ciąży. Uczestniczyłem w badaniach wpływu nadużywania spożywania alkoholu na przewód

pokarmowy. Skupiłem się również na nieswoistych zapaleniach jelit. Podjąłem tematykę związaną z chorobami przenoszonymi przez kleszcze jak i ksenoprzeszczepami.

Przez cały okres pracy zawodowej moja aktywność lekarska związana była z chorobami wewnętrznymi a zwłaszcza chorobami przewodu pokarmowego. Zdobyta wiedza na wielu stażach i kursach podyplomowych odbytych w renomowanych ośrodkach zagranicznych pozwoliła mi w kraju rozwijać i tworzyć pracownie endoskopii diagnostycznej i diagnostyczno-terapeutycznej. Dla przykładu w Klinice Gastroenterologii w Szczecinie wprowadziłem leczenie zwężeń łagodnych i nowotworowych przełyku czy endoskopowe zabiegi terapeutyczne dróg żółciowych. Zajmowałem się usuwaniem endoskopowym zmian chorobowych przewodu pokarmowego. Wykonywałem endoskopowe zabiegi bariatryczne. Innym obszarem mojej aktywności zawodowej była dydaktyka. Jako adiunkt do spraw dydaktyki w Klinice Gastroenterologii w Szczecinie prowadziłem, seminaria i ćwiczenia ze studentami medycyny. Prowadziłem również szkolenia lekarzy specjalizujących się w gastroenterologii i endoskopii przewodu pokarmowego. Prowadziłem szkolenia w zakresie zagadnień związanych z chorobami przewodu pokarmowego w praktyce lekarza pierwszego kontaktu. Byłem organizatorem i kierownikiem naukowym dziewięciu edycji „Lubuskich Spotkań Gastroenterologicznych”, w których wykłady prezentowali eksperci krajowi i zagraniczni.

- 1) **Hnatyszyn A.** Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie, I Wydział Lekarski, Szczecin, 1991, Porównanie skuteczności różnych współczesnych leków przeciwwrzodowych w leczeniu doświadczalnie wywoływanych przewlekłych octowych wrzodów żołądka u szczurów. Promotor prof. dr hab. Krzysztof Marlicz
- 2) Szymański Z., Marlicz K., Majewski M., Ratajczak M., **Hnatyszyn A.** Porównanie przebiegu klinicznego i czynności wydzielniczej żołądka u chorych z wrzodem trawiennym palących i niepalących. A comparison of the clinical course and secretory gastric activity in smoking and non-smoking peptic ulcer patients. Wiad. Lek. 1985, 38, 14: 1001-1004
- 3) **Hnatyszyn A.** Porównanie skuteczności leków przeciwwrzodowych i ich wpływ na angiogenezę w gojeniu przewlekłego wrzodu żołądka. Comparison of the effectiveness of anti-ulcer drugs and their influence on angiogenesis in healing of experimental chronic gastric ulcer. Ann. Acad. Med. Stetin. 1995, 41, 183-192
- 4) Szymański Z., Majewski M., **Hnatyszyn A.** Przypadek zespołu Peutz-Jeghersa-Tourainea. (A case of the Peutz-Jeghers-Touraine syndrome.) Wiad. Lek. 1987, 40, 3: 185-187
- 5) Szymański Z., **Hnatyszyn A.**, Majewski M. Trudności diagnostyczne w przypadku glutenezależnego zespołu złego wchłaniania ujawnionego w okresie połogu. Diagnostic difficulties in a case of gluten-dependent malabsorption syndrome manifesting itself in puerperium. Wiad. Lek. 1986, 39, 15: 1062-1064
- 6) Korwin-Piotrowska T., Stankiewicz J., Nocoń D., **Hnatyszyn A.**, Wielondek M., Horodnicki J., Kruszyński S. Ocena zależności między głębokością uzależnienia od alkoholu a zmianami ze strony przewodu pokarmowego. Relationship between severity of alcohol dependence and the gastro-intestinal tract changes. Alkoholizm i narkomania 1991, 5:97-105

- 7) Fryze C., Korwin-Piotrowska T., Stankiewicz J., Nocoń D., **Hnatyszyn A.** Głębokość uzależnień od alkoholu a zmiany ze strony przewodu pokarmowego. *Problemy alkoholizmu* 1993, 3:7-9
- 8) **Hnatyszyn A.**, Kordowski J. Ocena skuteczności rozszerzania łagodnych zwężeń przełyku metodą balonową i Savary-Gilliarda. Effectiveness of benign esophageal stenosis dilatation with balloon and Savary-Gilliard methods. *Acta Endosc. Pol.* 1995, 3: 115-120
- 9) **Hnatyszyn A.**, Feruszewski R., Gapski Z., Stańczyk J. Skuteczność jednytgodniowego leczenia omeprazolem, amoksycyliną, tynidazolem i smektynem dwuoktanościennym infekcji *Helicobacter pylori* u chorych z wrzodem dwunastnicy. Effectiveness of one-week therapy with omeprazole, amoxicillin, tinidazole and diosmectite for the cure of *Helicobacter pylori* infections in duodenal ulcer patients. *Gastroenterol. Pol.* 1997, 4, 6: 613-617
- 10) **Hnatyszyn A.**, Gapski Z., Kaczmarek G., Gontarewicz A. Adaptacja żołądka u chorych przewlekłe przyjmujących diklofenak – znaczenie angiogenezy i proliferacji komórek błony śluzowej Gastric adaptation in long-term diclofenac taking patients – role angiogenesis and mucosal cell proliferation. *Gastroenterol. Pol.* 1999, 6, 5: 357-361
- 11) Kopaczewska M., Kopaczewski B., **Hnatyszyn A.** Rola apoptozy w patogenezie chorób przewodu pokarmowego The role of apoptosis in the pathogenesis of digestive tract diseases *Pediatrica Polska* 2004, 79, 12: 1026-1030
- 12) Cichy W., Grzymisławski M., **Hnatyszyn A.** Ból trzewny w praktyce lekarskiej. Visceral pain in the medical practice *Twój Magazyn Medyczny – Gastroenterologia* 2005, X, 10(159): 46-52
- 13) Skrzypczak-Zielińska M., Zakerska-Banaszak O., Kaczmarek-Ryś M., Dobrowolska-Zachwieja A., Jakubowska-Burek L., Pławski A., Boruń P., Hoppe-Golebiewska J., Hryhorowicz Sz., Szalata M., **Hnatyszyn A.**, Łykowska-Szuber L., Eder P., Gabryel M., Linke K., Słomski R. Badania DNA w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. W: *Analiza DNA: Praktyka/ Pod red. Ryszarda Słomskiego.* Poznań: Wydawnictwo Uniwersytetu Przyrodniczego, 2014: 165-180
- 14) Kaczmarek-Ryś M, Hryhorowicz ST, Lis E, Banasiewicz T, Paszkowski J, Borejsza-Wysocki M, Walkowiak J, Cichy W, Krokowicz P, Czekwianianc E, **Hnatyszyn A**, Krela-Kaźmierczak I, Dobrowolska A, Słomski R, Pławski A. Crohn's Disease Susceptibility and Onset Are Strongly Related to Three NOD2 Gene Haplotypes. *J Clin Med.* 2021 Aug 24;10(17):3777. doi: 10.3390/jcm10173777.
- 15) Dziuba I, **Hnatyszyn A**, Majewski P. Histopathology and Immunohistochemical Examinations in Adenosquamous Carcinoma, Cancer of the Stomach - Case Study. *Ann Clin Med Case Rep.* 2022; V10(6): 1-5
- 16) Szuman M, Kazimierzczak M, Grot N, Kaczmarek-Ryś M, Kryszczyńska A, Dziechciowska I, Knaur M, **Hnatyszyn A**, Hryhorowicz S, Pławski A. Molecular markers associated with elevated colorectal cancer risk: a mini review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2025 Nov 5;23(1):24. doi: 10.1186/s13053-025-00319-6.
- 17) Grot N, Kazimierzczak M, Szuman M, Kaczmarek-Ryś M, Kryszczyńska A, Dziechciowska I, Knaur M, **Hnatyszyn A**, Hryhorowicz S, Pławski A. The genetic puzzle of FAP: exploring novel diagnostic approaches for APC/MUTYH-negative case. *Hered Cancer Clin Pract.* 2025 Nov 7;23(1):25. doi: 10.1186/s13053-025-00318-7.

- 18) Szalata M, Wielgus K, Danielewski M, **Hnatyszyn A**, Szalata M, Skrzypczak-Zielińska M, Słomski R. Ticks: Biology, Habitat, Threats and Protection Methods. *Biology* (Basel). 2026 Mar 20;15(6):497. doi: 10.3390/biology15060497.
- 19) Szalata M, Wielgus K, Danielewski M, Szalata M, **Hnatyszyn A**, Bartkowiak-Wieczorek J, Smorąg Z, Ryszard Słomski. Perspectives of using animal tissues in the treatment of human diseases. *Ann. Anim. Sci.* 2026. doi: 10.2478/aoas-2026-0013.

Piśmiennictwo

- Bellini MF, Cadamuro AC, Succi M, Proença MA, Silva AE. Alterations of the TP53 gene in gastric and esophageal carcinogenesis. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:891961. doi: 10.1155/2012/891961. Epub 2012 Aug 7.
- Blanchet A, Bourgmayer A, Kurtz JE, Mellitzer G, Gaidon C. Isoforms of the p53 Family and Gastric Cancer: A Ménage à Trois for an Unfinished Affair. *Cancers* (Basel). 2021 Feb 22;13(4):916. doi: 10.3390/cancers13040916.
- Businello G, Angerilli V, Parente P, Realdon S, Savarino E, Farinati F, Grillo F, Vanoli A, Galuppini F, Paccagnella S, Pennelli G, Mastracci L, Saragoni L, Fassan M. Molecular Landscapes of Gastric Pre-Neoplastic and Pre-Invasive Lesions. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 14;22(18):9950. doi: 10.3390/ijms22189950.
- Caldas C., Carineiro F., Lynch H.T., Yokota J., Wisner G.L., Powell S.M., Lewis F.R., Hustman G.D., Pharoah PDP, Jankowski J., MacLeod P., Vogelsang H., Keller G., Park K.G.M., Richards F.M., Maher E.R., Gayther S.A., Oliveira C., Grehan N., Wight D., Deruca R., Roviello F., Ponder B.A.J., Jackson C.E.: Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J. Med. Genet.* 1999, 36: 873-880
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992 Dec 15;52(24):6735-40.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J, Lissowska J, Yuan CC, Rothman N, Lanyon G, Martin M, Fraumeni JF Jr, Rabkin CS. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000 Mar 23;404(6776):398-402. doi: 10.1038/35006081.
- Fedorowicz S, Radzikowska K, Mende K, Ferenc S, Gnus J. *Helicobacter Pylori*: Historical Therapy and Current Treatment. *Nursing and Public Health.* 2020, 10, 49–55, doi:10.17219/PZP/118082
- Gąsiorowska A. Rozpoznawanie i leczenie zakażenia *Helicobacter pylori* – rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii w pigułce. *Lekarz POZ.* 2023;9(5):251-256.
- Hnatyszyn A, Szalata M, Stanczyk J, Cichy W, Słomski R. Association of c.802C>T polymorphism of NOD2/CARD15 gene with the chronic gastritis and predisposition to cancer in *H.pylori* infected patients. *Exp Mol Pathol.* 2010 Jun;88(3):388-93. doi: 10.1016/j.yexmp.2010.03.003. Epub 2010 Mar 15.
- Mwantembe O, Gaillard MC, Barkhuizen M, Pillay V, Berry SD, Dewar JB, Song E. Ethnic differences in allelic associations of the interleukin-1 gene cluster in South African patients

with inflammatory bowel disease (IBD) and in control individuals. *Immunogenetics*. 2001;52(3-4):249-54. doi: 10.1007/s002510000265.

Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):603-6. doi: 10.1038/35079114.

Shimizu T, Marusawa H, Watanabe N, Chiba T. Molecular Pathogenesis of Helicobacter pylori-Related Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):625-38. doi: 10.1016/j.gtc.2015.05.011. Epub 2015 Jul 7.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.

Wu R, Yang C, Ji L, Fan ZN, Tao YW, Zhan Q. Prevalence of gastric cancer precursors in gastroscopy-screened adults by family history of gastric cancer and of cancers other than gastric. *BMC Cancer*. 2020 Nov 16;20(1):1110. doi: 10.1186/s12885-020-07612-8.

5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Współpraca z:

1. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych (Prof. dr. hab. n. med. Wojciech Cichy)
2. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych (Prof. dr. hab. n. med. Krzysztof Linke)
3. Instytut Genetyki Człowieka Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu (Prof. dr. hab. Ryszard Słomski)
4. Rhön-Klinikum Frankfurt (Oder), Medizinischen Klinik III – Gastroenterologie (Prof. Dr. Med. Mathias Z. Strowski)

W ramach współpracy, początkowo z rodzimym Pomorskim Uniwersytetem Medycznym w Szczecinie, później z Uniwersytetem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z prof. dr. hab. n. med. Wojciechem Cichym i prof. dr. hab. n. med. Krzysztofem Linke. Następnie z Instytutem Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu i Uniwersytetem Przyrodniczym w Poznaniu z zespołem prof. dr. hab. Ryszarda Słomskiego, przygotowałem kilka publikacji, w tym wchodzących w skład osiągnięcia dotyczących badań molekularnych pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori* i przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka, metaplastją jelitową, zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, dysplazją i rakiem żołądka oraz nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Przygotowałem ponadto kilka doniesień konferencyjnych, prezentowanych przeze mnie na międzynarodowych konferencjach. Należy podkreślić, że

wyniki badań wchodzących w skład osiągnięcia były prezentowane na prestiżowych kongresach, trzykrotnie na DDW w Stanach Zjednoczonych. Były także prezentowane na World Congress of Gastroenterology w Montrealu i UEGW w Paryżu, na których zostały wyróżnione. W ostatnim czasie nawiązałem współpracę z prof. dr med. Mathiasem Strowskim z Rhön-Klinikum, Medizinischen Klinik III – Gastroenterologie, Frankfurt (O.)

- 1) Wyróżnienie. **Hnatyszyn A.**, Feruszewski R., Gapski Z., Stańczyk J.: Effectiveness of one-week therapy with omeprazole, amoxicillin, tinidazole and diosmectite for the cure of *Helicobacter pylori* infections in duodenal ulcer patients. World Congress of Gastroenterology, September 6-11, 1998, Vienna, Austria. Digestion 1998, 59(suppl 3): 412.
 - 2) Wyróżnienie. **Hnatyszyn A.**, Kalak R., Kaczmarek M., Szalata M., Slomski R., Dobrowolska-Zachwieja A., Cichy W., Stańczyk J.: Molecular analysis of NOD2/CARD15 and TP53 genes in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, gastric metaplasia and dysplasia, and intestinal type of gastric cancer. World Congress of Gastroenterology, Montreal, September 10-14, 2005, Canada. Can J Gastroenterol 2005, 19(Suppl B): 17B
 - 3) Award with a prize for best poster at UEGW Paris 2007. **Hnatyszyn A.**, Szalata M., Slomski R., Cichy W., Stanczyk J. Mutations of NOD2/CARD15, TP53, MSH2 and MLH1 genes and polymorphisms of IL 1A, IL1B and NOD2/CARD15 genes in *H.pylori* infected patients with chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia, intestinal type of gastric cancer and familial gastric cancer. Gut 2007, 56(Suppl III): A103
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Prowadziłem seminaria i ćwiczenia ze studentami medycyny w szkoleniu studentów wydziału lekarskiego w ramach pracy na stanowisku Adiunkta ds. dydaktyki Kliniki Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Zajmowałem się również szkoleniem lekarzy specjalizujących się w gastroenterologii i endoskopii przewodu pokarmowego. Prowadziłem szkolenia lekarzy Podstawowej Opieki Medycznej w zakresie możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w chorobach przewodu pokarmowego w ramach kompetencji lekarza pierwszego kontaktu. Byłem członkiem komitetu organizacyjnego 58 Posiedzenia Naukowego Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Szczecin 1990. Byłem organizatorem i kierownikiem naukowym w latach 1995-2004 dziewięciu edycji „Lubuskich Spotkań Gastroenterologicznych”, w których wykłady prezentowali eksperci krajowi i zagraniczni.

Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych:

- 1) **Hnatyszyn A**, Paradowski A.: Effect of aspirine on blood pressure decrease during hyperventilation in rats. XVI Congress of The Polish Physiological Society, Katowice 12 – 16. 09. 1984. Poland. Abstract of Lectures, Symposia and Papers: 141
- 2) **Hnatyszyn A.**: The comparison of efficacy of different modern anti-ulcer drugs in experimental stomach ulcer in rats. 58 Congress of The Polish Society of Gastroenterology, Szczecin 22-24. 04. 1990, Poland. Abstracts: 74
- 3) **Hnatyszyn A.**: Influence of anti-ulcer drugs on angiogenesis in the healing process of chronic ulcer. 7th International Conference on Experimental Ulcer, Berlin, October 15-18, 1991, Germany. Digestion: 1991, 49(S1): 19
- 4) **Hnatyszyn A.**, Markiewski M., Domagała W.: Influence of ranitidine and diclofenac on angiogenesis and mucosal proliferation in human chronic gastric ulcer. International Symposium on Peptic Ulcer from Experimental Approaches to Clinical Uses 8-10 January 1994, Hong Kong. Journal of Gastroenterology and Hepatology 1994, 9, 1: P66
- 5) **Hnatyszyn A.**, Markiewski M., Domagała W.: Influence of ranitidine and diclofenac on angiogenesis and mucosal proliferation in human chronic gastric ulcer. UEGW Oslo, Norway, June 25-29, 1994 Gut 1994, 35,4: S1:19
- 6) **Hnatyszyn A.**, Kordowski J.: Effectiveness of Dilatation of benign esophageal stenosis with balloon and Savary - Gilliard methods. 4th United European Gastroenterology Week, Berlin 17-21 September 1995, Germany. Endoscopy 1995, 7: S89
- 7) **Hnatyszyn A.**, Feruszewski R., Gapski Z., Stańczyk J.: Effectiveness of one-week therapy with omeprazole, amoxicillin, tinidazole and diosmectite for the cure of *Helicobacter pylori* infections in duodenal ulcer patients. World Congress of Gastroenterology, September 6-11, 1998, Vienna, Austria. Digestion 1998, 59(suppl 3): 412
- 8) **Hnatyszyn A.**, Gapski Z., Kaczmarek G., Gontarewicz A.: Gastric adaptation in patients long-term taking diclofenac. Role of angiogenesis and gastric mucosal cell proliferation. 7th United European Gastroenterology Week 13-17 November, 1999, Rome, Italy. Gut 1999, 45(suppl. V): A332
- 9) **Hnatyszyn A.**, Kalak R., Kaczmarek M., Szalata M., Słomski R., Dobrowolska-Zachwieja A., Cichy W., Stańczyk J. Molecular analysis of NOD2/CARD15 and TP53 genes in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, gastric metaplasia and dysplasia, and intestinal type of gastric cancer. World Congress of Gastroenterology, 10-14 September, 2005, Montreal, Canada. Can J Gastroenterol 2005, 19(Suppl. B): 17B
- 10) **Hnatyszyn A.**, Kalak R., Kaczmarek M., Szalata M., Słomski R., Cichy W., Stańczyk J.: Analysis of association of interleukin-1alpha and interleukin-1beta gene polymorphisms in *H.pylori* infected patients with chronic gastritis and gastric cancer. 13th United European Gastroenterology Week, 15-19 October 2005, Copenhagen, Denmark Gut 2005, 54(Suppl VII): A128
- 11) **Hnatyszyn A.**, Szalata M., Słomski R., Cichy W., Stanczyk J. Mutations of NOD2/CARD15, TP53, MSH2 and MLH1 genes and polymorphisms of IL 1A, IL1B and NOD2/CARD15 genes in *H.pylori* infected patients with chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia, intestinal type of gastric cancer and familial gastric

cancer. 15th United European Gastroenterology Week, 27-31 October, 2007, Paris, France. Gut 2007, 56(Suppl III): A103

- 12) **Hnatyszyn A.**, Szalata M., Slomski R., Cichy W., Stanczyk J. Polymorphisms of interleukin-1alfa and interleukin 1beta genes in H.pylori infected Patients with chronic gastritis, gastric cancer and familial gastric cancer. Digestive Disease Week 2010, 1 – 5 May, New Orleans, LA, USA Gastroenterology 2010,138, 5, 1: S-614
- 13) **Hnatyszyn A.**, Szalata M., Skrzypczak-Zielinska M., Wielgus K., Stanczyk J., Dziuba I., Mistacki A., Slomski R. Molecular background of development of gastric mucosa changes in H.pylori infected patients with chronic gastritis gastric cancer and familial cases of gastric cancer. Digestive Disease Week 2013, 18 – 21 May, Orlando, LA, Orlando, FL, USA Gastroenterology 2013, 144, 5,1, S-592
- 14) **Hnatyszyn A.**, Szalata M et al. DNA variants in Helicobacter pylori infected patients with chronic gastritis, dysplasia and gastric cancer. Digestive Disease Week 2017, 6-9 May, Chicago, IL, USA Gastroenterology 2017.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Szkolenia i kursy zawodowe

Rok	Nazwa i miejsce (miasto, Wydział/Klinika Uniwersytetu)	Temat szkolenia, nazwisko kierownika kursu/szkolenia	Potwierdzenie ukończenia szkolenia (dyplom, certyfikat, itp.)
1993	1st Kursbevis Avert Endoskopi – terapeutiske inngrep I over gastrointestinaltraktus, Oslo 1993, Norway	Therapeutic and diagnostic endoscopy of digestive tract	Certyfikat
1993	1st Munich Postgraduate Course on Gastroenterologic Endoscopy (Munich, Dept. of Internal Medicine II, Klinikum rechts der Isar, Medical University Munich, Germany	Gastroenterologic endoscopy (therapeutic and diagnostic technic) Professor dr. med. Meinhard Classen	Certyfikat
1993	XIIth International Workshop On Diagnostic And Operative Endoscopy, Paris 1993, France	Therapeutic and diagnostic endoscopy of digestive tract	Certyfikat
1993	Workshop On Digestive Endoscopy under the auspices of European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Prague 1993, Czech Republic	Therapeutic and diagnostic endoscopy of digestive tract Professor Z. Maratka	Certyfikat

1994	Personal intensive course of gastrointestinal endoscopy, Dept. of Surgery, Prince of Wales Hospital, Shatin, N.T. Hong Kong 1994	Therapeutic and diagnostic endoscopy of digestive tract Professor Sydney Chung	Certyfikat
1994	Postgraduate training in therapeutic endoscopy at the Clinic of Surgery, Dept. of Endoscopic Surgery, Medical University Hamburg, Germany	Therapeutic endoscopy of digestive tract Professor dr. med. Nib Soehendra	Certyfikat
1995	Postgraduate Course – Endoscopy in Europe (ENDO CLUB NORD – UEGW, ESGE, DGVS) Berlin 1995, Germany	Therapeutic and diagnostic endoscopy of digestive tract	Certyfikat
1998	Intensive Course of Gastrointestinal Endoscopy, Dept. of Internal Medicine, University of Tokyo School of Medicine, Japan	Therapeutic and diagnostic endoscopy of digestive tract Assistant Professor Tetsuya Mine	Certyfikat
2004	International Workshop On Advanced Digestive Endoscopy, European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), Endoscopy Group Of The Polish Society of Gastroenterology, Dept. of Gastroenterology, Medical University of Silesia in Katowice, Poland	Advanced digestive endoscopy Professor dr. med. Andrzej Nowak	Certyfikat
2004	European Association for Gastroenterology and Endoscopy Postgraduate course: Novel Developments in Digestive Oncology, June 4, 2004, Warsaw, Poland	Digestive oncology Professor Dr. G.N.J. Tytgat	Certyfikat
2007	2007 Spring Postgraduate Course: 21 st Century Tools for Managing Gastrointestinal and Liver Disease at the Washington Convention Center in Washington, DC May 19-20, 2007 USA	Francis M Giardiello, MD Course Director, AGA Institute Spring Postgraduate Course	Certyfikat
2007	Gastrointestinal Endoscopy Best Practices: Today and Tomorrow. Washington Convention Center in Washington, DC May 19-20, 2007 USA	Rebecca DeVivo, MPH, MSW Director of Education, Training and Technology	Certyfikat
2007	2007 SSAT Postgraduate Course: Systematic Reviews of Pancreatobiliary Disease Customized for the Gastroenterologist and Gastrointestinal	L.William Traverso, MD Course Director, 2007 SSAT Postgraduate Course	Certyfikat

	Surgeon. Washington, DC May 20, 2007 USA		
2007	European Association for Gastroenterology and Endoscopy Postgraduate course: Focus on Controversies in Gastroenterology. Warsaw, Poland, June 15, 2007	Professor Peter Malfertheiner Chairman EAGE postgraduate course programme	Certyfikat
2008	2008 Postgraduate Course: Gastroenterology and Hepatology 2008: Challenges and Controversies at the San Diego Convention Center in San Diego, CA, May 17-18, 2008, USA	Prateek Sharma, MD Course Director, AGA Institute Spring Postgraduate Course	Certyfikat
2008	The Postgraduate Teaching Programme of the 16 th UEGW 2008 October 18 – 19, 2008, Vienna, Austria		Certyfikat
2015	Postgraduate Teaching Programme October 24-2, 2015, 23 rd United European Gastroenterology Week, Barcelona, Spain	Prof. Magnus Simren Scientific Chair	Certyfikat

Nagrody i wyróżnienia

1. Nagroda Naukowa II Stopnia Rektora Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 1995 r.za obronę pracy doktorskiej „Porównanie skuteczności różnych współczesnych leków przeciwwrzodowych w leczeniu doświadczalnie wywołanych przewlekłych wrzodów octowych żołądka u szczurów.”)
2. Wyróżnienie. **Hnatyszyn A.**, Feruszewski R., Gapski Z., Stańczyk J.: Effectiveness of one-week therapy with omeprazole, amoxicillin, tinidazole and diosmectite for the cure of *Helicobacter pylori* infections in duodenal ulcer patients. World Congress of Gastroenterology, September 6-11, 1998, Vienna, Austria. Digestion 1998, 59(suppl 3): 412
3. Wyróżnienie. **Hnatyszyn A.**, Kalak R., Kaczmarek M., Szalata M., Slomski R., Dobrowolska-Zachwieja A., Cichy W., Stańczyk J.: Molecular analysis of NOD2/CARD15 and TP53 genes in *Helicobacter pylori* infected patients with chronic gastritis, gastric metaplasia and dysplasia, and intestinal type of gastric cancer. World Congress of Gastroenterology, Montreal, September 10-14, 2005, Canada. Can J Gastroenterol 2005, 19(Suppl B): 17B
4. Award with a prize for best poster at UEGW Paris 2007. **Hnatyszyn A.**, Szalata M., Slomski R., Cichy W., Stanczyk J. Mutations of NOD2/CARD15, TP53, MSH2 and MLH1 genes and polymorphisms of IL 1A, IL1B and NOD2/CARD15 genes in *H.pylori* infected patients with chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia, intestinal type of gastric cancer and familial gastric cancer. Gut 2007, 56(Suppl III): A103

Członkostwo towarzystwa naukowego

1984 : Członek Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego


(podpis wnioskodawcy)