

Dział Obsługi Rady ds. Nauki i Doktorantów  
WPŁYNEŁO

03. 02. 2024

RND/RDNM-5820-1124/24/6/2024

Wrocław, 22 styczeń 2024

Prof. dr hab. n. med. Maria Boratyńska

Emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu;

**Ocena dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego dr n. med. Ewy Luizy Hryniewieckiej zatytułowanego: „Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby” , przeprowadzona w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.**

Ewa Luiza Hryniewiecka ukończyła studia na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie w roku 2001. Po odbyciu stażu podyplomowego w Szpitalu Praskim p.w. Przemienienia Pańskiego w Warszawie, pracowała przez okres roku w Wojewódzkim Samodzielnym Szpitalu Psychiatrycznym w Pruszkowie, a od 2003-2008 roku była zatrudniona w Klinice Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Aninie. W tym samym czasie (do roku 2014) pełniła obowiązki konsultanta ds. medycznych w Bibliotece Głównej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM). Od 2009-2013 pracowała jako asystent w Klinice Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM, a następnie od 2013-2016 roku w przyklinicznej Poradni Transplantologicznej i Nefrologicznej tegoż uniwersytetu. W latach 2016-2021 była zatrudniona na stanowisku adiunkta w Zakładzie Pielęgniarstwa Klinicznego, Wydziału Nauk o Zdrowiu WUM. W tym samym czasie pracowała w Ośrodku Krążenia Pozaustrojowego Pododdziału Nefrologicznego Oddziału Chorób Wewnętrznych Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie. W okresie pandemii COVID-19 w latach 2020-2021 działała w Tymczasowym Szpitalu Narodowym CSK MSWiA oraz w Oddziale COVID Szpitala Klinicznego Dzieciątka Jezus w Warszawie.

W czasie pracy zawodowej doskonaliła swoje kwalifikacje uzyskując tytuł specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych w 2009 roku oraz specjalisty w dziedzinie nefrologii w 2014 roku.

**Ocena szczególnego osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Związek parametrów metabolizmu leków immunosupresyjnych i ich uwarunkowań genetycznych z przebiegiem klinicznym po zabiegu przeszczepienia nerki lub wątroby”**

Na szczególne osiągnięcie naukowe dr n. med. Ewy Hryniewieckiej składa się monotematyczny cykl 6 prac oryginalnych o łącznej punktacji IF: 9,225 i punktacji MEiN 250. Prace te były opublikowane w latach 2016-2020; 4 w *Transplantation Proceedings*, pozostałe 2 w *Cardiovascular Toxicology* i *Bioscience Reports*. Cztery publikacje mają 8 współautorów, a dwie trzech. We wszystkich Habilitantka jest pierwszym autorem, a w 4 dodatkowo autorem korespondencyjnym. Prezentowane w

pracach badania były prowadzone w ramach grantów Narodowego Centrum Badań i Rozwoju (NR13-0144-10/2010) i Narodowego Centrum Nauki (nr 2013/09/B/NZ2/00275). Kierownikiem obydwu projektów badawczych był prof. dr hab. Leszek Pączek, ale jak wynika z autoreferatu, udział Habilitantki w koncepcji i przygotowaniu wniosków grantowych był znaczący, podobnie jak i w opracowaniu badań i napisaniu publikacji. Badania były próbą poszukiwania optymalnych metod monitorowania terapii immunosupresyjnej (TDM) u biorców przeszczepu. Koncentrowały się na wpływie stężeń leków immunosupresyjnych i ich metabolitów oraz związku polimorfizmu genów odpowiedzialnych za metabolizm i transport tych leków na wyniki przeszczepiania nerki lub wątroby, a głównie na objawy niepożądane leczenia m.in. nefrotoksyczność, hepatotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, choroby układu krążenia, powikłania infekcyjne. Badani pacjenci byli w odległym czasie po przeszczepieniu, z uszkodzoną lecz stabilną czynnością przeszczepu, pozostawali w leczeniu Poradni Transplantologicznej Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych WUM. Do oceny stężeń leków i ich metabolitów zastosowano nowoczesne metody, to jest chromatografię cieczową sprzężoną z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS)

Chronologicznie, pierwsza praca z cyklu szczególnego osiągnięcia naukowego opublikowana w 2016 roku pt. *"Hydroxylated, hydroxymethylated, dihydroxylated, and trihydroxylated cyclosporine metabolites can be nephrotoxic in kidney transplant recipients"* jest poświęcona zagadnieniu nefrotoksyczności. W tym badaniu u 62 pacjentów 86 ±55 miesięcy po przeszczepieniu nerki, z oszacowaną filtracją kłębuszkową (eGFR) średnio około 41±16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w tym u 1/3 poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, oznaczano w 4 punktach czasowych (3 miesiące przed badaniem oraz w punkcie 0, po 3 i po 12 miesiącach) stężenie cyklosporyny A (CsA) oraz 4 grupy jej metabolitów to jest: hydroksylowane (HCsA), hydroksymetylowane (HMCsA), dihydroksylowane (DHCsA) i trihydroksylowane (THCsA) związki, a następnie obliczano stosunek wymienionych metabolitów CsA do macierzystego leku ( współczynniki M/L). Przeprowadzona analiza wykazała, że uszkodzenie nerki w okresie poprzedzającym badanie było związane z wyższym współczynnikiem HMCsA/CsA, natomiast, po trzecim i dwunastym miesiącu badania korelowało z wyższymi współczynnikami stężenia wszystkich 4 badanych grup metabolitów CsA w stosunku do stężenia CsA (HCsA/CsA, HMCsA/CsA, DHCsA/CsA i THCsA/CsA), przy braku wpływu samej CsA na czynność nerki. Na tej podstawie Habilitantka i współautorzy wysunęli następujące wnioski: 1. uszkodzenie funkcji przeszczepionej nerki może upośledzać wydalania hydroksymetylowanych metabolitów CsA; 2. wzrost hydroksylowanych, hydroksymetylowanych, dihydroksylowanych i trihydroksylowanych metabolitów CsA w stosunku do macierzystego leku może wpływać na występowanie nefrotoksyczności lub też być jej markerem. Sądzę, że wyniki tego badania mogą mieć pewne znaczenie praktyczne, umożliwiające wyłonienie grupy biorców nerki z podwyższonymi współczynnikami M/L w celu ich ściślejszego monitorowania lub też zmiany leczenia CsA na mniej toksyczny lek immunosupresyjny.

W drugiej pracy z cyklu szczególnego osiągnięcia naukowego opublikowanej w 2018 roku pt. „*Cardiovascular disease in kidney transplantation and its association with blood concentrations of cyclosporine and cyclosporine metabolites*” badano związek między występowaniem chorób układu krążenia u biorców przeszczepu nerki, a stężeniami CsA i jej metabolitów. Do badania włączono 60 pacjentów (37% kobiet, 63% mężczyzn) w wieku  $51.7 \pm 12$  lat,  $109.4 \pm 68$  miesięcy po przeszczepieniu nerki z eGFR  $47 \pm 16$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u których, oprócz stężenia CsA i dihydroksylowanych (DHCsA), trihydroksylowanych (THCsA) i desmetylkarboksyłowanych (dMCCsA) metabolitów oznaczono metabolity AM1, AM9, AM4N oraz wyznaczano współczynniki metabolit/lek (M/L), podobnie jak w poprzedniej pracy. U 35% badanych stwierdzano choroby układu krążenia (m.in. chorobę niedokrwienną serca, udar, nadkomorowe zaburzenia rytmu), a większość pacjentów była obciążona czynnikami ryzyka tych chorób jak: nadciśnienie tętnicze (93% badanych), hipercholesterolemia (80%), hipertriglicydemia (66%), hiperurikemia (50%), cukrzyca (33% badanych) oraz otyłość (nie podano jaki odsetek chorych był otyły).

Analiza stężeń metabolitów CsA w stosunku do macierzystego leku (M/L) z danymi klinicznymi wykazała: 1). zależność wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego ze współczynnikami AM1/CsA, DHCsA/CsA, THCsA/CsA i dMCCsA/CsA. Takiej korelacji nie obserwowano ze stężeniami CsA, a nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stężenia CsA były niższe, co zdaniem Autorów sugeruje, że nadciśnienie tętnicze może być spowodowane działaniem metabolitów CSA na rozkurczowe ciśnienie tętnicze; 2). Wyższy współczynnik AM1/CsA u pacjentów z hiperurykemią i hipertriglicydemią, nieobserwowany do tej pory przez innych badaczy; 3). niższe wartości AM9/CsA u pacjentów z otyłością oraz cukrzycą; 4). brak zależności współczynników M/L, a przesączeniem kłębuszkowym – eGFR (w przeciwieństwie do pierwszej pracy). 5). Brak istotnego związku badanych metabolitów CsA w stosunku do CsA z chorobami układu krążenia, natomiast istnienie zależności między niektórymi współczynnikami M/L, a czynnikami ryzyka tych chorób: cukrzycą, otyłością (niższy współczynnik AM9/CsA), hiperurykemią i hipertriglicydemią (wyższy współczynnik AM1/CsA).

Trzecia z kolei praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego opublikowana w 2019 roku w *Cardiovascular Toxicology* pt. “*Cyclosporine metabolites' metabolic ratios may be markers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A-based immunosuppression regimens*” jest kontynuacją wcześniejszego badania (praca druga) i poszukiwania związku między chorobami układu krążenia i czynnikami ryzyka tych chorób, a stężeniami CsA i jej metabolitów oraz ich stężeń względem dawki dobowej CsA (C/D) i dawki CsA przeliczonej na kg masy ciała (C/D kg m.c.) u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Przebadano 102 pacjentów (48% kobiet, 52% mężczyzn) w wieku  $50.6 \pm 12.4$  lat, medianą czasu po przeszczepieniu 116 miesięcy, z eGFR  $49.2 \pm 18.4$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U 38% badanych obserwowano choroby sercowo-naczyniowe, a częstość nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i cukrzycy była podobna jak u pacjentów we wcześniejszym badaniu (praca

druga). Podobnie jak w poprzednim badaniu stwierdzono korelację rozkurczowego nadciśnienia tętniczego ze współczynnikami AM1/CsA, DHCsA/CsA, THCsA/Cs i dMCCsA/CsA oraz niższy współczynnik AM9/CsA u pacjentów z cukrzycą i nadwagą lub otyłością. Przeciwnie, niż w pracy drugiej, wykazano związek choroby wieńcowej i/lub zawału mięśnia sercowego z wyższym współczynnikiem AM4N/CsA, a w nadkomorowych zaburzeniach rytmu serca wyższy współczynnik AM1/Cs oraz podobnie jak w poprzedniej pracy wyższy współczynnik AM4N/Cs. Wyniki tego badania nie potwierdziły korelacji między wyliczonymi współczynnikami poszczególnych metabolitów CsA do macierzystego leku (M/L) a współczynnikami obliczonymi ze stężenia CsA do jej dawki dobowej (C/D) lub do dawki CsA przeliczonej na kg masy ciała (C/D kg m.c.), co zdaniem Habilitantki i współautorów pozwala sądzić, że współczynniki (C/D i C/D kg m.c.) nie odzwierciedlają tempa powstawania metabolitów CsA.

Ważną kwestią, którą nie udało się jednoznacznie wyjaśnić, pozostaje wpływ metabolitów CsA na choroby układu krążenia, które są główną przyczyną niepowodzenia przeszczepiania i śmiertelności pacjentów po przeszczepieniu. Uzyskane wyniki badań u biorców nerki nie były spójne; w pracy drugiej nie wykazano związku chorób serca ze współczynnikiem M/L, a w powyżej prezentowanej, taką zależność obserwowano. Różnice mogą wynikać nie tylko z liczby pacjentów objętych badaniem w poszczególnych pracach, ale także ze złożonej patogenezy tych chorób obejmującej między innymi występowanie choroby serca i czas trwania dializoterapii przed przeszczepieniem, funkcji przeszczepu, remodelingu lub zwłóknienia mięśnia sercowego, przerostu lewej komory itd.

Czwarta praca z cyklu osiągnięcia naukowego („*Dose-adjusted and dose/kg-adjusted concentrations of mycophenolic acid precursors reflect metabolic ratios of their metabolites in contrast with tacrolimus and cyclosporine*”) została opublikowana w Bioscience Reports w 2019 roku. Jej celem była analiza związku między współczynnikami wyliczonymi ze stężenia leku w stosunku do dawki lub dawki przeliczonej na kg masy ciała i współczynnikami metabolicznymi cyklosporyny, takrolimusu i kwasu mykofenolowego u biorców przeszczepu nerki lub wątroby. Badaniem objęto 506 pacjentów (318 po przeszczepieniu nerki i 188 po przeszczepieniu wątroby), w wieku 39-59 lat. W leczeniu immunosupresyjnym 61% pacjentów otrzymywało CsA, 30% takrolimus i 62% pochodne kwasu mykofenolowego. U pacjentów, oprócz opisanych we wcześniejszych pracach metabolitach CsA, oznaczano stężenie i metabolity takrolimusu (M3 - 15-O-demetylo-takrolimusu i M1 - 13-O-demetylo-takrolimusu) oraz stężenie i metabolity kwasu mykofenolowego (fenolo-glukuronid-MPA), acylo-glukuronid-MPA i glukozyd MPA. Wyliczono współczynniki metaboliczne dla wszystkich wyżej wymienionych metabolitów według równania: stężenie metabolitu podzielone przez stężenie macierzystego leku pomnożone przez 100% oraz podobne współczynniki wyliczono dla sumy metabolitów dla poszczególnych leków. Badania wykazały korelację tylko 2 z badanych współczynników metabolicznych to jest AM9/Cs ze współczynnikiem stężenie CsA/dawkę dobową (C/D) i dMCCsA/CsA ze współczynnikiem stężenie CsA/dawkę na kg.m.c. (C/D kg m.c.) u pacjentów

po przeszczepieniu nerki. U pacjentów po transplantacji wątroby taką korelację obserwowano dla współczynnika metabolicznego AM1/Cs i AM4N/Cs ze współczynnikiem C/D kg.m.c. oraz współczynnikiem 15-O-demetylo-takrolimusu/takrolimusu ze współczynnikiem C/D lub C/D kg.m.c. Podobne badania u pacjentów leczonych pochodnymi kwasu mykofenolowego, w przeciwieństwie do powyższych, stwierdziły silną korelację współczynników metabolicznych wyliczonych dla wszystkich 3 metabolitów kwasu mykofenolowego (fenolo-glukuronid-MPA, acylo-glukuronid-MPA i glukozyd MPA, jak i sumy tych metabolitów ze współczynnikami stężenie MPA/dawkę dobową lub dawkę przeliczoną na kg m.c. Autorzy dowiedli, że u biorców przeszczepu nerki lub wątroby leczonych CsA lub takrolimusem, współczynniki stężenie leku/dawkę lub dawkę na kg.m.c. nie powinny być stosowane do oceny tempa powstawania głównych metabolitów tych leków, potwierdzając podobny wynik, z wcześniejszej pracy, odnośnie CsA u pacjentów po transplantacji nerki. Współczynniki C/D i C/D kg m.c. ze względu na swą prostotę, były i nadal są wykorzystywane do oceny szybkości metabolizmu inhibitorów kalcyneuryny.

Dwie ostatnie prace wchodzące w skład szczególnego osiągnięcia naukowego są związane z farmakogenetyką inhibitorów kalcyneuryny. W piątej pracy (pt. „*Worsening of kidney transplant function during 2-year follow-up is associated with the genetic variants of CYP3A4, MDR1, and UGT1A9*”) opublikowanej w 2020 roku poszukiwano związku między wybranymi polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (SNP - single nucleotide polymorphism) enzymów i białek biorących udział w metabolizmie i transporcie inhibitorów kalcyneuryny, a czynnością nerki przeszczepionej mierzonej eGFR w czasie 2-letniej obserwacji. Badania przeprowadzono u 366 biorców przeszczepu nerki, z których 229 leczonych było takrolimusem, a 137 CsA. Analizę SNP dla izoenzymów cytochromu P450: CYP3A4 i CYP3A5; glikoproteiny P - MDR1, białka MRP2 oraz izoenzymów urydynodifosfoglukuronylotransferazy UGT1A9, UGT2B7, UGT1A8 i MRP2 wykonano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym. U pacjentów leczonych takrolimusem nie stwierdzono różnic w czynności nerki przeszczepionej mierzonej  $\Delta$ eGFR po 2 latach obserwacji w zależności od genotypów. Przeciwnie, u pacjentów leczonych CsA polimorfizm genetyczny w obrębie CYP3A4, UGT1A9 i MDR1 miał wpływ na  $\Delta$ eGFR, co sugeruje, że warianty genetyczne tych cząsteczek mogą przyczyniać się do uszkodzenia nerki przeszczepionej. Należy podkreślić, że Autorzy jako pierwsi badali wpływ polimorfizmu genetycznego izoenzymów urydynodifosfoglukuronylotransferazy na czynność nerek u leczonych inhibitorami kalcyneuryny.

W szóstej i ostatniej pracy zatytułowanej „*Lack of relationship between renal function and genetic variants of CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT1A8, and UGT2B7 in patients after liver transplantation in a 2-year follow-up*”, podobnie jak we wcześniejszym badaniu, poszukiwano związku polimorfizmów genetycznych enzymów i białek biorących udział w metabolizmie i transporcie inhibitorów kalcyneuryny z czynnością nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby w czasie dwuletniej obserwacji (od 2014-2016 roku). Przebadano 244 pacjentów w wieku 38-58 lat, u których

przeszczepienie wątroby wykonano 30-111 miesięcy wcześniej. Takrolimusem leczonych było 191, a CsA 53 pacjentów. Wyjściowy eGFR wynosił 68.5 (55.3-86.2) ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a po 24 miesiącach 68.1 (54.0-77.6). Zastosowano te same metody jak we wcześniej omówionej pracy (5.). U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, leczonych CsA lub takrolimusem, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości  $\Delta$ eGFR po 2 latach obserwacji w zależności od analizowanych wariantów genetycznych CYP3A4, CYP3A5, MDR1, MRP2, UGT1A9, UGT2B7, UGT1A8, UGT2B7. Zdaniem Habilitantki badane warianty SNP w obrębie izoenzymów i białek transportujących nie mają związku z czynnością nerek u biorców przeszczepu wątroby.

Podsumowując zaprezentowany cykl prac uważam, że dostarcza wartościowej wiedzy na temat wpływu metabolitów leków immunosupresyjnych oraz genów odpowiedzialnych za ich metabolizm i transport na chorobowość pacjentów po przeszczepieniu nerki i wątroby. Habilitantka podjęła próbę wykorzystania tych związków jako dodatkowego narzędzia służącego do lepszego monitorowania terapeutycznego leków immunosupresyjnych, pod kątem uzyskania równowagi między terapeutycznym, a toksycznym ich działaniem. Dalszy rozwój badań farmakokinetyki w powiązaniu z farmakogenetyką cyklosporyny i takrolimusu w celu spersonalizowanego leczenia immunosupresyjnego, może być uzasadniony, ponieważ obydwa leki pozostaną standardem w profilaktyce odrzucania przeszczepu, dopóty, dopóki nie pojawią się nowe strategie zmierzające do uzyskania tolerancji immunologicznej. Konieczność dalszych badań podkreśliła także Autorka w podsumowaniu swojego dzieła habilitacyjnego.

### **Ocena pozostałego dorobku naukowego Habilitantki**

Dorobek naukowy dr n. med. Ewy Hryniewieckiej, po wyłączeniu 6 prac wchodzących w skład szczególnego osiągnięcia naukowego, obejmuje 80 prac w tym 22 prace oryginalne, 3 poglądowe, opisy przypadków, rozdziały w podręcznikach. Punktacja IF tych prac wynosi 33,8, a punktacja MEiN 883. Według Web of Science prace (łącznie z publikacjami zaliczonymi do osiągnięcia naukowego) były cytowane 147 razy. Indeks Hirscha według Web of Science wynosi 7. Habilitantka jest pierwszym autorem lub autorem korespondencyjnym w 6 pracach oryginalnych.

Już przed doktoratem była współautorką 12 prac, które dotyczyły między innymi chorób układu krążenia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nadciśnienia tętniczego u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Badania naukowe nad tym ostatnim zagadnieniem zaowocowały uzyskaniem stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, który został jej nadany uchwałą Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2014 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Nadciśnienie tętnicze i parametry czynności nerek u pacjentów po przeszczepieniu wątroby”. Promotorem rozprawy doktorskiej był prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek.

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych tematyka prac badawczych Habilitantki jest związana z różnymi aspektami transplantacji nerek i wątroby. Obejmuje zagadnienia

infekcji u biorców przeszczepu nerki i/lub wątroby, w tym zakażenie wirusem cytomegalii (2 prace); zakażenie i leczenie nawrotu wirusowego zapalenia wątroby typu C po przeszczepieniu wątroby (4 prace); zakażenia układu moczowego wieloopornymi szczepami bakterii, znaczenie nosicielstwa *Klebsiella Pneumoniae*-wytwarzającej beta laktamazy o rozszerzonym spektrum u pacjentów po przeszczepieniu nerki (3 prace). Habilitantka jest także współautorką prac z kręgu zaburzeń immunologicznych u biorców przeszczepu do których między innymi należy badanie na temat uszkodzonej eliminacji cytokin (IL-6, TNF-alfa, HGF, TGF-beta) u pacjentów z niewydolnością wątroby, oraz wyniki leczenia dożylnymi wlewami immunoglobulin pacjentów z ostrym, zależnym od przeciwciał odrzucaniem przeszczepionej nerki. Jest też współautorką badania oceniającego przydatność lipokaliny związanej z żelatyną (NGAL) do oceny funkcji nerek u biorców przeszczepu wątroby, jak i próby przewidywania ryzyka śmiertelności biorców wątroby na podstawie zmienności liczby płytek krwi w pierwszym roku po przeszczepieniu.

Na oddzielne skomentowanie zasługują publikacje, które są powiązane tematycznie z cyklem prac tworzących szczególne osiągnięcie naukowe. Prace te, opublikowane w latach 2015-2020, Habilitantka omówiła w autoreferacie. Pragnę zwrócić uwagę na te prace, które mają znaczenie kliniczne i poznawcze. Należy do nich badanie, przeprowadzone głównie u pacjentek po przeszczepieniu wątroby, oceniające stężenia takrolimusu oraz jego metabolitów M1 (13-O-demetyltakrolimus) i M3 (15-O-demetyltakrolimus) we krwi w czasie ciąży i po porodzie, w mleku matek karmiących oraz krwi pępowinowej i żyłnej noworodków. Autorzy stwierdzili niskie stężenia takrolimusu i jego metabolitów, w mleku matek karmiących, co wskazuje na niską ekspozycję noworodków karmionych piersią na te związki i sprawia, że karmienie piersią przez biorczynie przeszczepu leczone takrolimusem jest bezpieczne.

W pracy badającej wpływ metabolitów CsA na powikłania infekcyjne, u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, interesującą obserwacją było stwierdzenie różnicy w stężeniu badanych metabolitów w infekcjach wirusowych i bakteryjnych. W zakażeniach wirusowych Autorzy wykazali wyższe wartości metabolitów CsA: AM1, DHCs, THCs, dMCCs i AM4N, podczas gdy w zakażeniach bakteryjnych podwyższony był tylko metabolit AM1.

Kolejną pracą, która może mieć pewne znaczenie kliniczne jest badanie, w którym u biorców przeszczepu nerki poszukiwano zależności między stężeniem takrolimusu i jego metabolitów, a czynnością nerki i wątroby, morfologią krwi i występowaniem powikłań infekcyjnych. Autorzy stwierdzili ujemną korelację między stężeniem metabolitu 15-O-demetylo-takrolimusu (M3) a eGFR i liczbą krwinek czerwonych oraz wyższe stężenia takrolimusu i metabolitu M3 u pacjentów z powikłaniami infekcyjnymi. Autorzy podejrzewają, że wyższe stężenia metabolitu M3 mogą mieć działanie nefrotoksyczne lub mielotoksyczne i skutkować większą częstością zakażeń. Autorzy sądzą, że monitorowanie M3 mogłoby pomóc w zmniejszeniu działań niepożądanych leczenia takrolimusem.

W podobnym badaniu, opublikowanym 2 lata później, wykazano związek metabolitu M1 takrolimusu (13-O-demetylo-takrolimus) z aktywnością aminotransferazy alaninowej oraz ze stężeniem

hemoglobiny, co zdaniem autorów sugeruje hepatotoksyczność i mielotoksyczność tego metabolitu takrolimusu. Zastanawiające jest, że w tym badaniu, w którym także analizowano wpływ metabolitu M3 takrolimusu na parametry kliniczne nie stwierdzono zależności opisanych we wcześniejszym badaniu i odwrotnie nie wykazano wpływu metabolitu M1, wykazane w tym badaniu, na wskaźniki laboratoryjne w poprzednim badaniu.

Interesujące dla klinicystów jest badanie oceniające stężenie kwasu mykofenolowego i jego metabolitów w powiązaniu z działaniami niepożądanymi, które wykazało różnice wśród pacjentów w zależności od przeszczepionego narządu. U pacjentów po przeszczepieniu nerki z objawami ubocznymi ze strony przewodu pokarmowego obserwowano wyższe stężenia MPA, a u osób z powikłaniami infekcyjnymi wyższe stężenia metabolitu fenolo-glukuronidu-MPA (MPAG). Zupełnie inne zależności stwierdzano u biorców wątroby, u których niższe stężenia MPAG korelowały z objawami ze strony przewodu pokarmowego; wyższe stężenia acylo-glukuronidu-MPA (AcMPAG) z występowaniem zakażeń bakteryjnych, a wyższa liczba płytek krwi występowała u pacjentów z wyższymi stężeniami MPA i niższymi stężeniami glukozydu MPA (GluMPA).

Większość prac Habilitantki jest wynikiem współpracy z klinikami i zakładami w obrębie WUM, oraz z Pracownią Spektrometrii Mas Zakładu Biofizyki Instytutu Biochemii i Biofizyki Polskiej Akademii Nauk, w której wykonywano oznaczanie stężenia leków immunosupresyjnych i ich metabolitów.

Ponadprzeciętna jest działalność dydaktyczna habilitantki związana z Wydziałem Nauk o Zdrowiu, gdzie prowadziła wykłady z farmakologii i metod diagnostyki kardiologicznej. Jako adiunkt koordynujący nauczanie przedmiotu Farmakologia kliniczna opracowała podręcznik pt. „Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek i położnych”. Biblioteka pielęgniarki i położnej po dyplomie, wydany przez WUM, Wydział Nauki o Zdrowiu w 2017 roku. W dziesięciu podrozdziałach Habilitantka jest jedynym autorem w pozostałych 3 jest współautorem. Wiedza zawarta w tym podręczniku, jest zgodna z programem nauczania farmakologii klinicznej na kierunkach Pielęgniarstwo i Położnictwo i obejmuje między innymi: podstawy farmakologii, zagadnienia farmakoterapii w szczególnych sytuacjach klinicznych, uprawnienia do ordynacji leków, leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego, krwiotwórczego, pokarmowego, chorób alergicznych, pasożytniczych.

Dr n. med. Ewa Hryniewiecka wspólnie z Iloną Joniec-Maciejak jest także redaktorem podręcznika pt. „Ordynacja i farmakoterapia w praktyce pielęgniarki i położnej: jak wystawiać recepty, zlecenia, skierowania”, wydanego przez Edra Urban & Partner; we Wrocławiu, w 2019 roku. Jest to praca zbiorowa dedykowana zarówno studentom jak i absolwentom Pielęgniarstwa lub Położnictwa pragnącym poszerzyć swoją wiedzę w zakresie ordynowania leków i wypisywania recept. Habilitantka jest autorem 25 rozdziałów poświęconych między innymi reakcjom organizmu na lek, działaniom niepożądanym leków, interakcji leków, zasadom finansowania i refundacji produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych, receptom



transgenicznym, lekom przeciwwymiotnym, przeciwbiegunkowym, przeczyszczającym, rozkurczowym.

W latach 2017-2018 Habilitantka była promotorem 10 prac magisterskich powstałych w Zakładzie Pielęgniarstwa Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Tematy prac obejmowały między innymi stosowanie leków dostępnych bez recepty, suplementów diety i preparatów ziołowych przez kobiety ciężarne (mgr Natalia Duszeńska) lub przez pacjentów z rakiem jelita grubego (mgr Agnieszka Sowińska) lub przez pacjentów leczonych operacyjnie z powodu choroby wieńcowej (mgr Jagoda Gruszka) lub też przez osoby korzystające z zajęć w klubie fitness (mgr Marta Jonakowska).

Podkreślenia wymaga działalność Habilitantki w specjalistycznym szkoleniu podyplomowym, którego wyrazem jest współautorstwo rozdziałów pt. „Wybrane zagadnienia diagnostyki i farmakoterapii chorób układu krążenia” publikowanych corocznie w latach 2008, 2009, 2010 i 2011, przez wydawnictwo Medical Tribune Polska w Warszawie, pod nazwą *Leki Współczesnej Terapii. Kardiologia lub Kardiologia i angiologia* oraz rozdziału pt. „Wybrane choroby układu sercowo-naczyniowego w przewlekłych chorobach nerek”. Artykuły te są efektem doświadczenia nabytego w czasie pracy Habilitantki w Klinice Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Aninie. Dr n. med. Ewa Hryniewiecka jest także współautorem rozdziałów „Zaburzenia elektrolitowe”, publikowane w czasopiśmie pt. *Stany Nagłe*. Wydawane przez Medical Tribune Polska, w Warszawie w latach 2009, 2011 i 2014. Jest współautorką rozdziału „Współczesne oznaczanie stężenia leków immunosupresyjnych” oraz rozdziału „Toksyczność metabolitów leków immunosupresyjnych”, które znajdują się w tomie VII podręcznika *Transplantologia Praktyczna, Farmakoterapia po przeszczepieniu narządów*, wydanym przez PWN w 2015 roku

Cenną aktywnością, poza naukową, dr n. med. Ewy Hryniewieckiej było przetłumaczenie 3 podręczników z języka angielskiego oraz 3 z języka włoskiego wydanych w latach 2017=2023 przez wydawnictwo Edra Urban & Partner, w tym między innymi: IV wydania polskiego podręcznika „Pediatria”; II wydania repetytorium „Pediatria, pytania testowe”; „Leczenie cukrzycy. Podręcznik opieki skoncentrowanej na pacjencie”; „Algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne w chorobach płuc”.

### **Podsumowanie**

Dorobek naukowy dr n. med. Ewy Hryniewieckiej przedstawiony w cyklu sześciu prac jako szczególne osiągnięcie naukowe oraz pozostały obejmujący różne aspekty transplantologii klinicznej oraz farmakologii jest wartościowy poznawczo, a także ma pewne znaczenie praktyczne. Z uznaniem stwierdzam, że habilitantka należy do ekspertów w dziedzinie farmakokinetki i farmakodynamiki leków immunosupresyjnych. Duża liczba cytowań i wysoki indeks Hirsha pokazuje, że jest cenioną badaczką. Ważną cechą Habilitantki jest umiejętność współpracy z innymi jednostkami naukowymi, co niewątpliwie zaowocowało dużą liczbą i różnorodnością prac.

Biorąc pod uwagę wkład Habilitantki w rozwój wiedzy na temat farmakokinetyki i farmakogenetyki leków immunosupresyjnych oraz jej dużą aktywność naukową i dydaktyczną, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie dr n. med. Ewy Luizy Hryniewieckiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w celu nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Wrocław 22.01.2024

Monia Korotyńska